

Título: Protocolos de Quimioterapia do Serviço de Oncologia Clínica.

Tipo de documento: Diretriz Farmácia Clínica da Oncologia.

Nº. e Versão do documento:
DRT.SAF.FCL.010-V.3.

Aprovado por: Paulo Roberto Zanfolim Garcia; CRF-SP: 095.703.

Data de Vigência: 05/10/2022

Área emitente: Farmácia Clínica da Oncologia.

Fase: Vigente.

Áreas de aplicação: Ambulatório (ICA); Farmácia Quimioterapia; HB Onco; Unidades de Internação e Unidades de Terapia Intensiva do Hospital de Base.

Processos Relacionados:
Prescrição Oncológica.

PROTÓCOLOS DE TERAPIA ANTINEOPLÁSICA

Serviço de Oncologia Clínica



Elaborado por: Aline Fusco Fares; CRM-SP: 145.430;
Bruno Cezar de Mendonça Uchôa Júnior; CRM-SP: 165.139;
Carla Maria de Oliveira Ferreira; CRM-SP: 121.894;
Camila Gardin Ferrari; CRM-SP: 181.123;
Daniel Vilarim Araújo; CRM-SP: 148.680;
Fábio Leite Couto Fernandez; CRM-SP: 086.587;
João Daniel Cardoso Guedes; CRM-SP: 158.331;
Káthia Cristina Abdalla; CRM-SP: 106.078;
Dra. Larissa Lazzarini Furlan; CRM-SP: 190.437;
Luíza Aleixo Barros Leite Ferreira; CRM-SP: 160.848;
Maíra Silva Abreu; CRM-SP: 213.340;
Paulo Roberto Zanfolim Garcia; CRF-SP: 095.703;
Stephano Nunes Lucio; CRM-SP: 156.379.

Elaborado em: 12/07/2021.

Aprovado em: 18/01/2022.

Revalidado em: 20/11/2023.

Revisado por: Luíza Aleixo Barros Leite Ferreira; CRM-SP: 160.848;
Paulo Roberto Zanfolim Garcia; CRF-SP: 095.703.

Próxima revisão: 12 meses.

Título: Protocolos de Quimioterapia do Serviço de Oncologia Clínica.**Tipo de documento:** Diretriz Farmácia Clínica da Oncologia.**Nº. e Versão do documento:**
DRT.SAF.FCL.010-V.3.**Aprovado por:** Paulo Roberto Zanfolim Garcia; CRF-SP: 095.703.**Data de Vigência:** 05/10/2022**Área emitente:** Farmácia Clínica da Oncologia.**Fase:** Vigente.**Áreas de aplicação:** Ambulatório (ICA); Farmácia Quimioterapia; HB Onco; Unidades de Internação e Unidades de Terapia Intensiva do Hospital de Base.**Processos Relacionados:**
Prescrição Oncológica.

INTRODUÇÃO

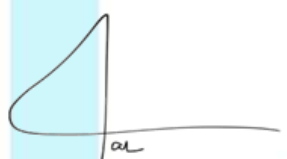
O tratamento oncológico tem-se tornado cada vez mais complexo, exigindo conhecimento especializado de toda equipe multidisciplinar. Neste contexto, faz-se fundamental conhecer os protocolos de tratamento utilizados em cada tipo de neoplasia e estágio de doença. O protocolo de Padronização dos Esquemas de Terapia Antineoplásica do Serviço de Oncologia Clínica e do HB Onco que é um esforço da farmácia clínica para alinhar as condutas oncológicas da instituição. Foram mapeados e incluídos, todos esquemas contendo dosagem, diluição, tempo e ordem de infusão dos medicamentos. Os protocolos estão devidamente referenciados, assim bem como, foram categorizados em relação ao seu potencial emetogênico.

Em um ambiente onde há alta variabilidade, a padronização dos protocolos trás segurança para o prescritor, para a equipe multidisciplinar, e principalmente para o paciente. Essa é uma poderosa ferramenta que irá facilitar sobremaneira o manejo diário dos pacientes na instituição. Importante, este material não discorre sobre a indicação dos tratamentos, sendo essa função restrita à equipe assistente responsável pelo caso e fora do escopo desta publicação. Essa é uma obra viva, alvo de constante atualização, que será revisada sob demanda, sempre que novos protocolos de tratamento sejam disponibilizados.

Em nome do serviço de Oncologia e do HB ONCO é um prazer introduzir esta importante publicação.

Publicamente agradecemos o esforço hercúleo dos autores em fazer esse minucioso e competente trabalho de categorização. Aos leitores, desejamos-lhes uma excelente leitura; tenho certeza de que esta obra será extremamente útil no seu dia a dia.

Cordialmente.


Dra. Luiza Aleixo Barros Leite Ferreira
Médica Oncologista Clínica
Paulo Roberto Zanfolim Garcia
Farmacêutico Clínico da Oncologia

Serviço de Oncologia Clínica da FUNFARME

Título: Protocolos de Quimioterapia do Serviço de Oncologia Clínica.

Tipo de documento: Diretriz Farmácia Clínica da Oncologia.

Nº. e Versão do documento:
DRT.SAF.FCL.010-V.3.

Aprovado por: Paulo Roberto Zanfolim Garcia; CRF-SP: 095.703.

Data de Vigência: 05/10/2022

Área emitente: Farmácia Clínica da Oncologia.

Fase: Vigente.

Áreas de aplicação: Ambulatório (ICA); Farmácia Quimioterapia; HB Onco; Unidades de Internação e Unidades de Terapia Intensiva do Hospital de Base.

Processos Relacionados:
Prescrição Oncológica.

SUMÁRIO DOS ESQUEMAS DE QUIMIOTERAPIA

INTRODUÇÃO	02
ONCOLOGIA	19
Preparo de antineoplásicos e outros medicamentos que necessitam de cuidado especial manipulação	19
Horários de Atendimento e Funcionamento	19
Cadastro de protocolo de quimioterapia	19
1. PROTOCOLOS DE TRATAMENTOS QUIMIOTERÁPICOS CATEGORIZADOS POR DOENÇA	20
1.1 ADRENOCORTICAL	20
Mitotano	20
Mitotano, EDP (Etoposídeo, Cisplatina, Doxorubicina)	21
1.2 Feocromocitoma/Paraganglioma	23
CVD (Ciclofosfamida, Dacarbazina, Vincristina)	23
2. BEXIGA	24
Avelumabe	24
Carboplatina, Etoposídeo	25
Carboplatina, Gemcitabina	26
Cisplatina semanal concomitante radioterapia	28
Cisplatina, Etoposídeo	29
Cisplatina, Gemcitabina	31
Cisplatina, Gemcitabina (Alternativo)	33
Enfortumabe Vedotina	35
Erdafitinibe	37
Fluorouracila, Mitomicina	38
Gemcitabina (Intravesical)	40
Gemcitabina, Docetaxel (Intravesical)	41
Imuno BCG (Bacilo de Calmette-Guérin) Intravesical	42
MVAC Doses Densas (Cisplatina, Doxorubicina, Metotrexato, Vimblastina)	43
MVAC Doses Convencionais (Cisplatina, Doxorubicina, Metotrexato, Vimblastina)	45
Mitomicina Intravesical	47

Paclitaxel	48
Paclitaxel (Alternativo).....	49
Pembrolizumabe (3w)	50
Pembrolizumabe (6w)	51
Vinflunina.....	52
3. CABEÇA E PESCOÇO	53
3.1 Doença localizada.....	53
Carboplatina semanal concomitante radioterapia	53
Cetuximabe semanal concomitante radioterapia.....	54
Cisplatina semanal concomitante radioterapia.....	55
Cisplatina concomitante radioterapia (alternativo).....	56
Docetaxel Concomitante Radioterapia.....	57
3.2 Indução.....	58
Carboplatina, Cetuximabe, Paclitaxel	58
TPF (Cisplatina, Docetaxel, Fluorouracila).....	60
TPF (Alternativo) (Cisplatina, Docetaxel, Fluorouracila).....	62
3.3 Doença recorrente ou metastática	64
Capecitabina.....	64
Capecitabina Metronômica	66
Carboplatina, Fluorouracila, Pembrolizumabe	68
Carboplatina, Paclitaxel	70
Carboplatina, Paclitaxel, Pembrolizumabe.....	72
Cetuximabe semanal	74
Cetuximabe a cada 14 dias	75
CF, Pembrolizumabe (Cisplatina, Fluorouracila, Pembrolizumabe)	76
Extreme (Cetuximabe, Cisplatina)	78
Docetaxel	80
Gemcitabina	81
Metotrexato, Celocoxibe	83
Metotrexato.....	84
Nivolumabe (2w).....	85
Nivolumabe (4w).....	85
Paclitaxel	86
Pembrolizumabe (3w).....	87
Pembrolizumabe (6w).....	88
TPex (Cetuximabe, Cisplatina, Docetaxel).....	89
3.4 Nasofaringe.....	91
Carboplatina, Gemcitabina	91
Cisplatina, Docetaxel	93
Cisplatina, Gemcitabina.....	95
3.5 Demais Sítios	97

Cabozantinibe	97
Doxorrubicina	99
CAP (Ciclofosfamida, Cisplatina, Doxorrubicina)	100
Lenvatinibe	102
Vandetanibe	104
4. COLO DO ÚTERO	105
Carboplatina	105
Carboplatina, Paclitaxel	106
Carboplatina, Paclitaxel, Bevacizumabe	108
Cisplatina Semanal Concomitante Radioterapia	110
Cisplatina, Gemcitabina	111
Cisplatina, Paclitaxel	113
Cisplatina, Paclitaxel, Pembrolizumabe	115
Cisplatina, Topotecano	117
Cisplatina, Vinorelbina	119
Ifosfamida, Mesna	121
Paclitaxel	122
Paclitaxel, Pembrolizumabe	123
Pembrolizumabe	125
Pemetrexede	125
Topotecano	127
Vinorelbina	128
5. ENDOMÉTRIO	129
Acetato de Medroxiprogesterona	129
Anastrozol	129
Carboplatina, Docetaxel	130
Carboplatina, Paclitaxel	131
Cisplatina Concomitante Radioterapia	133
Cisplatina, Doxorrubicina	134
Doxorrubicina	136
Doxorrubicina Lipossomal Peguilada	137
Exemestano	138
Everolimus, Letrozol	138
Everolimus, Exemestano	140
Gemcitabina	142
Ifosfamida	144
Ifosfamida, Doxorrubicina	145
Letrozol	146
Lenvatinibe, Pembrolizumabe	146

Megestrol.....	148
Megestrol, Tamoxifeno	148
Pembrolizumabe.....	149
Tamoxifeno.....	150
Topotecano.....	151
6. MAMA	152
6.1 Neoadjuvante e Adjuvante	152
ACdd Doses Densas (cada 14 dias)	152
ACdd (Alternativo cada 21 dias)	154
Carboplatina, Paclitaxel Semanal	156
Carboplatina, Paclitaxel (Alternativo)	158
Carboplatina, Docetaxel.....	160
CMF (Ciclofosfamida, Fluorouracila, Metotrexato)	161
Capecitabina.....	163
Capecitabina (Alternativo).....	165
Capecitabina Metronômica	167
Docetaxel, Pertuzumabe, Trastuzumabe	169
EC90 (Ciclofosfamida, Epirubicina)	171
FAC (Fluorouracila, Doxorrubicina, Ciclofosfamida).....	173
FEC-D (Fluorouracila, Epirubicina, Ciclofosfamida, Docetaxel)	175
FEC100 (Fluorouracila, Epirubicina, Ciclofosfamida)	177
Paclitaxel Semanal	179
Paclitaxel (Alternativo)	180
Paclitaxel Semanal, Pertuzumabe, Trastuzumabe.....	181
Paclitaxel Semanal, Trastuzumabe.....	183
Paclitaxel, Pertuzumabe, Trastuzumabe (Alternativo).....	185
TC (Ciclofosfamida, Docetaxel)	187
TCH-P (Carboplatina, Docetaxel, Pertuzumabe, Trastuzumabe)	189
TD-M1 (Trastuzumabe Entansina).....	191
Trastuzumabe Deruxtecana.....	193
6.2 Terapia Endócrina (Neoadjuvante, Adjuvante, Metastático).....	195
Abemaciclibe (combinado com IA ou Fulvestranto)	195
Abemaciclibe monodroga em linha avançada.....	197
Alpelisibe, Fulvestranto.....	199
Anastrozol.....	201
Capecitabina, Lapatinibe	201
Exemestano.....	203
Exemestano, Everolimus	204
Gosserrelina Mensal	206
Gosserrelina Trimestral.....	206

Letrozol.....	207
Olaparibe	208
Palbociclibe (Combinado com IA ou Fulvestranto).....	210
Ribociclibe (Combinado com IA, Tamoxifeno ou Fulvestranto)	211
Tamoxifeno.....	213
6.3 Metastático	214
Bevacizumabe, Paclitaxel	214
Capecitabina.....	216
Cisplatina, Gemcitabina	218
Cleópatra (Docetaxel, Pertuzumabe, Trastuzumabe)	220
Doxorrubicina	222
Doxorrubicina Lipossomal Peguilada.....	223
Doxorrubicina Lipossomal Peguilada, Trastuzumabe	224
Eribulina	226
Fulvestranto.....	227
Gemcitabina	228
Gemcitabina, Docetaxel.....	230
Gemcitabina, Paclitaxel	232
MMM (Mitomicina, Mitoxantrona, Metotrexato)	234
NAB-Paclitaxel.....	236
NAB-Paclitaxel, Atezolizumabe.....	237
Paclitaxel Semanal	239
TRAIN2 (Carboplatina, Trastuzumabe).....	240
Trastuzumabe Semanal.....	242
Trastuzumabe Subcutâneo.....	243
VINCAP (Vinorelbina, Capecitabina).....	244
Vinorelbina.....	246
Vinorelbina Metronômica	247
Vinorelbina Trastuzumabe	248
7. ÓSSEO (ESQUEMA DE PREVENÇÃO)	249
Ácido Zoledrônico	249
Denosumabe	250
Pamidronato	251
8. OVÁRIO	252
Anastrozol.....	252
Bevacizumabe	252
Bevacizumabe, Carboplatina, Docetaxel	253
Bevacizumabe, Doxorrubicina Lipossomal Peguilada.....	255
Bevacizumabe, Carboplatina, Doxorrubicina Lipossomal Peguilada	256

Bevacizumabe, Carboplatina, Gemcitabina	258
Bevacizumabe, Carboplatina, NAB-Paclitaxel.....	260
Bevacizumabe, Carboplatina, Paclitaxel	262
Bevacizumabe, Olaparibe	264
BEP (Bleomicina, Etoposídeo, Cisplatina)	266
Carboplatina	267
Carboplatina, Docetaxel.....	268
Carboplatina, Doxorrubicina Lipossomal Peguilada	269
Carboplatina, Gemcitabina	271
Carboplatina, NAB-Paclitaxel.....	273
Carboplatina, Paclitaxel	275
Ciclofosfamida Metronômica.....	277
Cisplatina, Paclitaxel.....	278
Doxorrubicina Lipossomal Peguilada	280
Etoposídeo Oral.....	281
Gemcitabina	282
Letrozol.....	283
Olaparibe	284
Paclitaxel	286
Tamoxifeno.....	287
Topotecano.....	288
Veliparibe	289
Vinorelbina.....	290
9. PELE	291
9.1 Carcinoma Basocelular	291
Avelumabe (Merkel).....	291
Cemiplimabe.....	292
Itraconazol	292
Sonidegibe.....	293
Vismodegibe.....	293
Pembrolizumabe.....	294
9.2 Carcinoma Espinocelular	296
Cetuximabe	296
9.3 Melanoma	297
Binimetinibe, Encorafenibe	297
Dacarbazina	300
Dabrafenibe	301
Dabrafenibe, Trametinibe	303
Fotemustina (Indução).....	305
Fotemustina (Manutenção)	306

Ipilimumabe	307
Nivolumabe (2w)	308
Nivolumabe (4w)	308
Nivolumabe 1, Ipilimumabe 3	309
Nivolumabe 3, Ipilimumabe 1	310
Nivolumabe, Relatlimabe	311
Pembrolizumabe (3w)	312
Pembrolizumabe (6w)	313
Temozolamida	314
Vemurafenibe	315
Vemurafenibe, Cobimetinibe	316
10. PÊNIS	318
CF (Cisplatina, Fluorouracila)	318
TIP (Cisplatina, Ifosfamida, Mesna, Paclitaxel)	320
11. PRÓSTATA	322
11.1 Doença Localmente Avançada	322
Acetato de Abiraterona, Gosserrelina	322
Bicalutamida, Gosserrelina	323
Degarelix	324
Gosserrelina	325
Leuprorrelina	325
Leuprorrelina (Esquema Alternativo)	325
Triptorrelina Mensal	325
Triptorrelina Trimestral	325
Triptorrelina Semestral	325
11.2 Doença Metastática Sensível a Castração	326
Acetato de Abiraterona	326
Acetato de Abiraterona Low dose	327
Acetato de Abiraterona, Docetaxel, Gosserrelina	328
Apalutamida	330
Docetaxel	331
Docetaxel (Alternativo)	332
Enzalutamida	333
11.3 Doença Metastática Resistente a Castração	334
Acetato de Abiraterona	334
Acetato de Abiraterona Low dose	335
Acetato de Abiraterona Micronizada, Metilprednisolona	336
Apalutamida	337
Cabazitaxel	338

Carboplatina	340
Carboplatina, Cabazitaxel	341
Carboplatina, Docetaxel.....	343
Carboplatina, Docetaxel (Alternativo).....	345
Ciclofosfamida Metronômica.....	346
Daralutamida	347
Docetaxel	348
Docetaxel (Alternativo).....	349
Docetaxel Semanal com Prednisona	350
Enzalutamida.....	351
Flutamida.....	351
Olaparibe.....	352
Mitoxantrona, Prednisona	353
Nilutamida.....	354
12. PULMÃO	355
12.1 Doença Limitada	355
Carboplatina, Etoposídeo Concomitante Radioterapia.....	355
EP (Etoposídeo, Cisplatina) Concomitante Radioterapia	356
12.2 Doença Extensa	357
Atezolizumabe, Carboplatina, Etoposídeo	357
Carboplatina, Irinotecano.....	359
Cisplatina, Etoposídeo	361
Cisplatina, Irinotecano	363
Cisplatina, Irinotecano (Alternativo)	365
12.3 Estágio III.....	367
Carboplatina, Etoposídeo Concomitante Radioterapia.....	367
Carboplatina, Pemetrexede Concomitante Radioterapia.....	368
Cisplatina, Etoposídeo Concomitante Radioterapia	370
Cisplatina, Pemetrexede Concomitante Radioterapia	371
Durvalumabe (Manutenção)	373
Durvalumabe, Carboplatina, Etoposídeo	374
Durvalumabe, Cisplatina, Etoposídeo	376
12.4 Estágio IV	378
Afatinibe	378
Alectinibe	379
Amivantamabe.....	380
Atezolizumabe	381
Brigatinibe.....	382
Carboplatina, Gemcitabina, Pembrolizumabe	384
Carboplatina, Paclitaxel, Atezolizumabe	386

Carboplatina, Paclitaxel, Atezolizumabe, Bevacizumabe	388
Carboplatina, Paclitaxel	391
Carboplatina, Paclitaxel (Alternativo)	393
Carboplatina, Vinorelbina.....	395
Carboplatina, Paclitaxel, Pembrolizumabe.....	397
Carboplatina, Paclitaxel, Nivolumabe, Ipilimumabe.....	397
Carboplatina, Erlotinibe, Pemetrexede.....	399
Carboplatina, Nivolumabe, Paclitaxel.....	401
Carboplatina, Nivolumabe, Pemetrexede.....	403
Carboplatina, Gefitinibe, Pemetrexede	405
Carboplatina, Pembrolizumabe, Pemetrexede	407
CAG-Nivolumabe (Carboplatina, Gemcitabina, Nivolumabe)	409
Cisplatina, Nivolumabe, Pemetrexede	411
CG-Pembrolizumabe (Cisplatina, Gemcitabina, Pembrolizumabe)	413
CG-Nivolumabe (Cisplatina, Gemcitabina, Nivolumabe)	415
CP-Nivolumabe (Cisplatina, Paclitaxel, Nivolumabe)	417
Cisplatina, Vinorelbina	419
Cemiplimabe.....	421
Crizotinibe.....	422
Docetaxel	423
Erlotinibe	424
Entrectinibe.....	425
Gefitinibe	427
Lorlatinibe.....	428
Mobocertinibe	430
Nivolumabe.....	431
Nivolumabe Low Dose	432
Osimertinibe	433
PANCOAST (Etoposídeo, Cisplatina Concomitante Radioterapia pré-operatório)	434
Pembrolizumabe.....	435
Sotorasibe	436
Tepotinibe.....	437
Vinorelbina.....	438
Vinorelbina Oral	439
12.5 Mesotelioma	440
Bevacizumabe, Carboplatina, Pemetrexede (Modificado).....	440
Bevacizumabe, Cisplatina, Pemetrexede (Modificado)	442
Carboplatina, Pemetrexede	444
Cisplatina, Pemetrexede.....	446
Nivolumabe3, Ipilimumabe1.....	448
Nivolumabe (Dose Plana), Ipilimumabe 1	449

Vinorelbina.....	450
12.6 Timoma.....	451
CAP (Ciclofosfamida, Cisplatina, Doxorrubicina)	451
12.7 Pequenas células.....	453
12.7.1 Doença Extensa/Avançada.....	453
CAV (Ciclofosfamida, Doxorrubicina, Vincristina).....	453
Carboplatina, Etoposídeo	455
Carboplatina, Etoposídeo Oral.....	457
Carboplatina, Etoposídeo, Atezolizumabe	459
Carboplatina, Etoposídeo, Durvalumabe	461
Carboplatina, Irinotecano.....	463
Cisplatina, Etoposídeo, Durvalumabe	467
Cisplatina, Etoposídeo, Atezolizumabe.....	469
Cisplatina, Irinotecano	471
Topotecano (Modificado)	473
12.7.2 Doença Limitada	474
Carboplatina, Etoposídeo	474
Carboplatina, Etoposídeo com Radioterapia.....	475
Cisplatina, Etoposídeo com Radioterapia	476
Cisplatina, Etoposídeo.....	478
 13. RIM.....	 480
Axitinibe	480
Avelumabe, Axitinibe	482
Cabozantinibe.....	484
Cabozantinibe, Nivolumabe	486
Everolimus.....	488
Everolimus, Lenvatinibe.....	490
Ipilimumabe, Nivolumabe.....	492
Nivolumabe Manutenção (2w)	493
Nivolumabe Manutenção (4w)	494
Pazopanibe.....	495
Pembrolizumabe (3w).....	497
Pembrolizumabe (6w).....	498
Pembrolizumabe, Axitinibe	499
Pembrolizumabe, Lenvatinibe.....	501
Sorafenibe	503
Sunitinibe 2/1.....	504
Sunitinibe 4/6.....	505
Tensirolimus	506

14. SARCOMAS	507
14.1 Esquemas Paliativos	507
Etoposídeo, Ifosfamida, Mesna	507
Docetaxel, Gemcitabina	508
14.2 Osteossarcoma	509
Cisplatina, Doxorrubicina	509
Doxorrubicina, Ifosfamida, Mesna	510
Irinotecano, Temozolamida	511
MAP (Metotrexato, Doxorrubicina, Cisplatina)	513
14.3 Sarcomas de Ewing	515
14.3.1 Resumo dos Esquemas	515
VCD/IE-Eschema VCD (Ciclofosfamida, Doxorrubicina, Mesna, Vincristina)	515
VCD/IE-Eschema VC (Ciclofosfamida, Mesna, Vincristina)	516
VCD/IE-Eschema IE (Etoposídeo, Ifosfamida, Mesna)	517
Topotecano, Ciclofosfamida	518
VAC (Ciclofosfamida, Dactinomicina, Mesna, Vincristina)	519
VAI (Dactinomicina, Ifosfamida, Mesna, Vincristina)	521
VIDE (Doxorrubicina, Etoposídeo, Ifosfamida, Mesna, Vincristina)	523
14.4 Rabdomiossarcoma	525
VACTC (Ciclofosfamida, Dactinomicina, Mesna, Vincristina)	525
14.5 Tumor de Células Gigantes Ósseas	526
Denosumabe	526
14.6 Angiossarcomas	526
Paclitaxel	527
14.7 Lipossarcona	529
Eribulina	529
14.8 Sarcoma de Partes Moles	530
Doxorrubicina	530
Doxorrubicina, Ifosfamida, Mesna	531
Pazopanibe	533
Trabectedina	535
15. SISTEMA NERVOSO CENTRAL	537
Bevacizumabe	537
Carmustina	538
Irinotecano Monodroga	540
Lomustina	541
Lomustina, Bevacizumabe	542
Lomustina, Temozolamida	543
PCV (Lomustina, Procarbazina, Vincristina)	545
Temozolamida Adjuvante	547

Temozolamida concomitante radioterapia	548
Temozolamida Metronômica.....	549
16. TRATO GASTROINTESTINAL	550
16.1 Adenocarcinoma Colorretal	550
16.1.1 Cenário Curativo	550
CAPOX, XELOX (Capecitabina, Oxaliplatina).....	550
CAPIRI, XELIRI (Capecitabina, Irinotecano)	552
Capecitabina Adjuvante	554
Capecitabina Concomitante Radioterapia.....	556
FOLFOX com ou sem Nivolumabe (Ácido Folínico, Fluorouracila, Oxaliplatina, Nivolumabe).....	558
FOLFOXIRI (Ácido Folínico, Fluorouracila, Irinotecano, Oxaliplatina)	560
FOLFOXIRI com Bevacizumabe(Ácido Folínico, Bevacizumabe, Fluorouracila, Irinotecano, Oxaliplatina).....	562
Fluorouracila, Ácido Folínico, Adjuvante (LV5FU2).....	564
Fluorouracila, Ácido Folínico, Concomitante Radioterapia	566
GRAMONT (Fluorouracila, Ácido Folínico, Adjuvante).....	567
MAYO (Fluorouracila, Ácido Folínico, Adjuvante)	569
Raltitrexado	570
ROSEWELL PARK (Fluorouracila, Ácido Folínico, Adjuvante).....	571
QUASAR (Fluorouracila, Ácido Folínico, Adjuvante)	573
16.1.2 Cenário Paliativo	574
CAPOX, XELOX (Capecitabina, Oxaliplatina).....	574
CAPOX, XELOX, Bevacizumabe (Bevacizumabe, Capecitabina, Oxaliplatina).....	576
CAPIRI, XELIRI (Capecitabina, Irinotecano)	578
CAPIRI, XELIRI com Bevacizumabe (Capecitabina, Irinotecano, Bevacizumabe)	580
Cetuximabe, Irinotecano	582
Cetuximabe, Irinotecano (Alternativo)	584
FOLFOX (Ácido Folínico, Fluorouracila, Oxaliplatina)	586
FOLFOX, Bevacizumabe (Ácido Folínico, Bevacizumabe, Fluorouracila, Oxaliplatina).....	588
FOLFOX, Cetuximabe (Ácido Folínico, Cetuximabe, Fluorouracila, Oxaliplatina)	590
FOLFOX, Panitumumabe (Ácido Folínico, Fluorouracila, Oxaliplatina, Panitumumabe)	592
FOLFIRI (Ácido Folínico, Fluorouracila, Irinotecano)	594
FOLFIRI, Bevacizumabe (Ácido Folínico, Bevacizumabe, Fluorouracila, Irinotecano)	596
FOLFIRI, Cetuximabe (Ácido Folínico, Bevacizumabe, Fluorouracila, Irinotecano)	598
FOLFIRI, Panitumumabe (Ácido Folínico, Fluorouracila, Irinotecano, Panitumumabe)	600
Irinotecano Monodroga.....	602
Irinotecano Monodroga (Alternativo)	603
Pembrolizumabe Monodroga (3w)	604
Pembrolizumabe Monodroga (6w)	605
Regorafenibe	606
SALTZ (Ácido Folínico, Fluorouracila, Irinotecano)	608

Trifluridina/Tipiracil (TAS-102)/Lonsurf	610
TOMOX (Raltitrexede, Oxaliplatina)	611
16.2 Adenocarcinoma Gastroesofágico	613
16.2.1 Cenário Curativo	613
Carboplatina, Paclitaxel Semanal Concomitante Radioterapia (CROSS TRIAL).....	613
Cisplatina, Fluorouracila	615
Cisplatina Semanal Concomitante Radioterapia (RTOG 85-01).....	617
Docetaxel	619
ECF (Epirrubicina, Cisplatina, Fluorouracila)	620
ECX (Epirrubicina, CISplatina, Capecitabina)	622
EOF (Epirrubicina, Oxaliplatina, Fluorouracil)	624
EOX (Epirrubicina, Oxaliplatina, Capecitabina).....	626
FLOT (Docetaxel, Fluorouracila, Oxaliplatina)	628
FOLFOX (Ácido Folínico, Fluorouracila, Oxaliplatina).....	630
Nivolumabe (2W).....	632
16.2.2 Cenário Paliativo	633
CAPOX, XELOX (Capecitabina, Oxaliplatina).....	633
CAPOX, XELOX, Trastuzumabe (Capecitabina, Oxaliplatina, Trastuzumabe).....	635
CAPIRI, XELIRI (Capecitabina, Irinotecano).....	637
Docetaxel	639
ECF (Epirrubicina, Cisplatina, Fluorouracila)	640
ECX (Epirrubicina, CISplatina, Capecitabina)	642
EOF (Epirrubicina, Oxaliplatina, Fluorouracil)	644
EOX (Epirrubicina, Oxaliplatina, Capecitabina).....	646
FOLFOX (Ácido Folínico, Fluorouracila, Oxaliplatina).....	648
FOLFOX, Trastuzumabe (Ácido Folínico, Fluorouracila, Oxaliplatina, Trastuzumabe).....	650
FOLFIRI (Ácido Folínico, Fluorouracila, Irinotecano)	653
Irinotecano Monodroga.....	655
Nivolumabe (2W).....	656
Paclitaxel	657
Paclitaxel, Ramucirumabe	658
Pembrolizumabe Monodroga.....	660
Ramucirumabe Monodroga	661
16.3 Adenocarcinoma de Intestino Delgado	662
16.3.1 Cenário Paliativo	662
CAPOX, XELOX (Capecitabina, Oxaliplatina).....	662
CAPOX, XELOX, Bevacizumabe (Bevericizumabe, Capecitabina, Oxaliplatina).....	664
CAPIRI, XELIRI (Capecitabina, Irinotecano).....	666
FOLFOX (Ácido Folínico, Fluorouracila, Oxaliplatina).....	668
FOLFIRI (Ácido Folínico, Fluorouracila, Irinotecano)	670
16.4 Adenocarcinoma de Pâncreas	672

16.4.1 Cenário Curativo	672
FOLFIRINOX (Ácido Folínico, Fluorouracila, Irinotecano, Oxaliplatina)	672
Gemcitabina, Capecitabina	674
16.4.2 Cenário Paliativo	676
FOLFIRINOX (Ácido Folínico, Fluorouracila, Irinotecano, Oxaliplatina)	676
Fluorouracila Concomitante Radioterapia	678
Gemcitabina Monodroga	680
Gemcitabina, NAB-Paclitaxel	682
OFF (Ácido Folínico, Fluorouracila, Oxaliplatina)	684
Irinotecano Nanolipossomal, Fluorouracila, Ácido Folínico	686
Paclitaxel Semanal	688
16.5 Canal Anal	689
16.5.1 Cenário Curativo	689
Cisplatina, Capecitabina Concomitante Radioterapia	689
Cisplatina, Fluorouracila Concomitante Radioterapia	691
Cisplatina, Fluorouracila Concomitante Radioterapia (ACT-II TRIAL)	693
FLOX (Fluorouracila, Ácido Folínico, Oxaliplatina)	695
NIGRO MODIFICADO Concomitante Radioterapia (Fluorouracila, Mitomicina)	697
16.5.2 Cenário Paliativo	699
CF (Cisplatina, Fluorouracila)	699
INTERAACT (Carboplatina, Paclitaxel)	701
16.6 Colangiocarcinoma	703
16.6.1 Cenário Curativo	703
Capecitabina Adjuvante	703
Fluorouracila, Ácido Folínico, Concomitante Radioterapia	705
16.6.2 Cenário Paliativo	706
CAPOX, XELOX (Capecitabina, Oxaliplatina)	706
CAPIRI, XELIRI (Capecitabina, Irinotecano)	708
Carboplatina, Gemcitabina	710
Cisplatina, Gemcitabina	712
Cisplatina, Gemcitabina, Durvalumabe	715
FOLFOX (Ácido Folínico, Fluorouracila, Oxaliplatina)	716
GEMCAP (Gemcitabina, Capecitabina)	718
Gemcitabina	720
GEMOX (Gemcitabina, Oxaliplatina)	722
Oxaliplatina Monodroga	724
Pemigatinibe	726
16.7 Esôfago	727
16.7.1 Cenário Curativo	727
Carboplatina, Paclitaxel (Indução)	727
Carboplatina, Paclitaxel Semanal Concomitante Radioterapia (CROSS TRIAL)	729

Cisplatina Semanal Concomitante Radioterapia (Esôfago Cervical)	731
Cisplatina Semanal Concomitante Radioterapia, Capecitabina.....	732
Cisplatina, Fluorouracila Concomitante Radioterapia (RTOG 85-01)	734
Cisplatina, Fluorouracila	736
FOLFOX (Ácido Folínico, Fluorouracila, Oxaliplatina)	738
Nivolumabe (2w).....	740
Nivolumabe (4w).....	740
16.7.2 Cenário Paliativo	741
Carboplatina, Paclitaxel	741
Cisplatina, Fluorouracila	743
Cisplatina, Irinotecano	745
Cisplatina, Paclitaxel.....	747
CF, Pembrolizumabe (Cisplatina, Fluorouracila, Pembrolizumabe)	749
FOLFOX (Ácido Folínico, Fluorouracila, Oxaliplatina)	751
Nivolumabe Adjuvância (2w)	753
Nivolumabe Adjuvância (4w)	754
Paclitaxel	755
Pembrolizumabe.....	756
16.8 Hepatocarcinoma	757
16.8.1 Cenário Paliativo	757
Atezolizumabe, Bevacizumabe	757
Lenvatinibe	758
Nivolumabe (2w).....	760
Nivolumabe (4w).....	761
Nivolumabe (Dose baseada no peso).....	762
Sorafenibe	763
16.9 Tumores de Células Estromais Gastrointestinais	764
Imatinibe	764
Regorafenibe	765
Ripretinibe	767
Sunitinibe.....	768
16.10 Tumores Neuroendócrinos	769
Acetato de Lanreotida.....	769
Capecitabina, Temozolamida	770
Carboplatina, Etoposídeo	772
Cisplatina, Etoposídeo	774
Etiltelotristático	776
Everolimo	777
Octreotida.....	779
Sunitinibe.....	780

17. TESTÍCULO	782
BEP (Bleomicina, Etoposídeo, Cisplatina)	782
Carboplatina AUC 7	783
EP (Etoposídeo, Cisplatina)	784
GEMOX (Gemcitabina, Oxaliplatina)	785
TIP (Cisplatina, Ifosfamida, Mesna, Paclitaxel)	787
TICE (Carboplatina, Etoposídeo, Ifosfamida, Paclitaxel)	789
VEIP (Cisplatina, Ifosfamida, Mesna, Vimblastina)	791
VIP (Cisplatina, Etoposídeo, Ifosfamida, Mesna)	793
18. DOENÇAS RARAS	794
18.1 Colorretal	794
Mitomomicina, Capecitabina	794
18.2 Cabeça e Pescoço	796
Capecitabina Metronômica (após quimiorradiação)	796
Carboplatina, Fluorouracila	798
Carboplatina, Capecitabina	800
Cisplatina, Capecitabina	802
Cisplatina, (fracionada)	804
Cisplatina, Vinorelbina	806
18.3 Sistema Nervoso Central	808
Temozolamida (pacientes idosos) (parte 1 e 2)	808
18.4 Doença Trofoblástica Gestacional	809
EMA-CO (Etoposídeo, Metotrexato, Dactinomicina, Ciclofosfamida, Vincristina)	809
EP-EMA (Etoposídeo, Cisplatina, Etoposídeo, Metotrexato, Dactinomicina)	811
Dactinomicina (Baixo Risco)	813
Metotrexato (Baixo Risco)	814
EP de Altíssimo Risco (Etoposídeo e Cisplatina)	815
18.5 Ginecológico (Vulval)	816
Quimiorradiação vulvar avançada com Cisplatina	816
18.6 Tecidos Moles (Sarcomas)	817
Lipossarcoma (Eribulina)	817
19. TRATAMENTOS PARA NÁUSEAS E VÔMITOS	818

Preparo de antineoplásicos e outros medicamentos que necessitam de cuidado especial na manipulação

Os medicamentos deste guia de antineoplásicos e outros medicamentos que necessitam de cuidado especial na manipulação e ocasionam riscos de contaminação ambiental e/ou ocupacional devido ao potencial para causar genotoxicidade, carcinogenicidade, teratogenicidade e/ou toxicidade séria e seletiva sobre órgãos e sistemas devem ser manipulados em local apropriado. Por esse motivo são preparados exclusivamente na Farmácia do Centro de Oncologia, sob a supervisão direta do farmacêutico, onde há uma estrutura física adequada para conter uma possível contaminação do ambiente ou do colaborador envolvido com a manipulação.

Independentemente do local de administração o contato deverá ser realizado com um farmacêutico do Centro de Oncologia.

FARMÁCIA DO CENTRO DE ONCOLOGIA		Formulário de Solicitação de Cadastro de Novos Protocolos de Quimioterapia
Horários de Atendimento		
2ª a 6ª feira: 6h às 18h		
Sábados: 7h às 13h		
Domingos e feriados: 7h às 13h		
Farmácia Clínica e Centro de Oncologia/Ramais: 5689, 1480, 5690, 5327, 1330 e 5577		

Com relação a administração pela equipe de enfermagem vale ressaltar que todos os cuidados relacionados à administração segura de antineoplásicos, são eles: administração de antineoplásicos, uso de bomba de infusão para a administração de antineoplásicos, técnicas de aplicação de antineoplásicos (intramuscular, intraperitoneal, intratecal, intravesical, subcutânea, intravenosa), cuidados específicos na infusão de Bioquimioterapia e Interleucina em altas doses, cuidados na administração, extravasamento de drogas vesicantes e tabela de cuidados com extravasamento estão disponíveis para consulta no DOCNIX.

Cadastro de protocolo de quimioterapia

Para solicitar um cadastro de protocolo de quimioterapia é necessário preencher o formulário de Solicitação de Cadastro de Protocolo Quimioterápico da Farmácia Clínica do Centro de Oncologia. Prazo de 24 horas úteis para o cadastro, com posterior retorno ao médico prescritor.

Acesse o formulário pelo QR Code ou [clicando aqui](#), preencha e aguarde retorno por e-mail.

1.1 ADRENOCORTICAL

Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo
Mitotano	1º.	Mitotano Comprimido 500mg	2g-6g	V.O	8/8 horas ou 6/6 horas	Contínuo	Sem Intervalo	T.L. P.D.	Mínimo	Retirada 30 minutos
	Observação: Dose inicial é de 2g/dia com aumento gradual em 1g ao dia a cada 1-2 semanas até a dose tolerada, sendo a limitação: anorexia e náuseas.									
	Ajustes posológicos: Não é necessária redução da dose na disfunção renal.									
	Toxicidade hematológica									
	Contagem Absoluta de Neutrófilos x 10 ⁹ /L (exame de sangue pré-tratamento)									
	1.000 a menos de 1.500		O tratamento deve continuar se o paciente estiver clinicamente bem							
	500 a menos de 1.000		Retardar o tratamento até a recuperação							
	menos de 500		Retardar o tratamento até a recuperação e considerar a redução do mitotano em 25% para ciclos subsequentes							
	Neutropenia febril		Retardar o tratamento até a recuperação e considerar a redução de 25% para ciclos subsequentes							
	Plaquetas x 10 ⁹ /L (exame de sangue pré-tratamento)									
	75 a menos de 100		A recomendação geral é adiar, no entanto, se o paciente estiver clinicamente bem, pode ser apropriado continuar o tratamento							
	50 a menos de 75		Retardar o tratamento até a recuperação							
	menos de 50		Retardar o tratamento até a recuperação e considerar a redução do mitotano em 25% para ciclos subsequentes							
	Toxicidade do sistema nervoso central									
	Segundo Grau, Terceiro ou Quarto Grau		Suspender o mitotano até que os sintomas tenham resolvido e reiniciar 7-10 dias após os sintomas resolverem com uma dose mais baixa (diminuir em 500-1000mg) Verifique o nível plasmático de mitotano se disponível							
Referência: 1. TERZOLO, M.; et al. Adjuvant mitotane treatment for adrenocortical carcinoma; New England Journal of Medicine, 2007.										

Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo	
Mitotano EDP Mitotano Etoposídeo Cisplatina Doxorrubicina	1º	Akynzeo 300mg/0,56mg (não SUS) Cápsula ou	1 cápsula	V.O	N.A	D1, D3	28 dias	4-6 ciclos Seguido de Manutenção com Mitotano	Alto	D1: 2:00 D2: 2:30 D3-D4: 6:00	
		Ondansetrona	16mg	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1-D4					
	2º	Dexametasona	10mg	E.V S.F 0,9% 100mL	10 minutos	D1					
	3º	Doxorrubicina	40mg/m²								
	4º	Etoposídeo	100mg/m²/dia	E.V S.F 0,9% 500mL S/PVC [0,2-0,4mg/mL]	60 minutos	D2-D4					
	5º	Sulfato de Magnésio 10% 1000mg	1 Ampola	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D3-D4					
	6º	Cisplatina	40mg/m²/dia	E.V S.F 0,9% 500mL	60 minutos	D3-D4					
	7º	Hidratação	1 Frasco	E.V S.F 0,9% 500mL	30 minutos	D3-D4					
	8º	S.F 0,9%	1 Frasco	E.V. S.F 0,9% 100mL	10 minutos	D1-D2					
	9º	Ondansetrona Comprimido 8mg	8mg	V.O	N.A	D4-D6 12/12 horas SUS					
	10º	Mitotano Comprimido 500mg	2g-6g	V.O	8/8 horas ou 6/6 horas	Contínuo	Sem Intervalo				
	Ajustes posológicos:										
	Toxicidade hematológica										
	Contagem Absoluta de Neutrófilos x 10³/L (exame de sangue pré-tratamento)										
	1.000 a menos de 1.500			O tratamento deve continuar se o paciente estiver clinicamente bem							
	500 a menos de 1.000			Retardar o tratamento até a recuperação							
	menos de 500			Retardar o tratamento até a recuperação e considerar a redução de doxorrubicina e do mitotano em 25% para ciclos subsequentes							
	Neutropenia febril			Retardar o tratamento até a recuperação e considerar a redução de doxorrubicina, cisplatina, etoposídeo e mitotano em 25% para ciclos subsequentes							
	Plaquetas x 10³/L (exame de sangue pré-tratamento)										
	75 a menos de 100			A recomendação geral é adiar, no entanto, se o paciente estiver clinicamente bem, pode ser apropriado continuar o tratamento							
50 a menos de 75			Retardar o tratamento até a recuperação								
menos de 50			Retardar o tratamento até a recuperação e considerar a redução de doxorrubicina, cisplatina, etoposídeo e mitotano em 25% para ciclos subsequentes								
Recomendações de dosagem na insuficiência renal											
Cl/Cr (mL/min/1,73m²)			Cisplatina		Doxorrubicina		Etoposídeo		Mitotano*		
≥60			Dose completa		Dose completa		Dose completa		Não é necessária redução da dose na disfunção renal.		
45-59			Considere uma redução de 25 a 50% por potencial para aumento do risco de eventos adversos		Dose completa		Dose completa Aumento do risco de eventos adversos hematológicos				
30-44			Substituir por carboplatina		Dose completa		Reduzir em 25%				
15-29			Protocolo alternativo		Protocolo alternativo		Protocolo alternativo				
<15 (sem terapia de substituição renal)			Protocolo alternativo		Protocolo alternativo		Protocolo alternativo				
Comprometimento hepático											
Disfunção hepática											
Moderada			Reduzir a doxorrubicina e o etoposídeo em 25% Use mitotano com cautela								
Moderado			Reduzir a doxorrubicina e o etoposídeo em 50% Use mitotano com cautela								

Grave	Omitir doxorrubicina, mitotano e etoposídeo

Neuropatia periférica	
Segundo Grau que está presente no início do próximo ciclo	Reduzir a cisplatina em 25%; se persistente, reduzir a cisplatina em 50%
Terceiro ou Quarto Grau	Omitir cisplatina.

Toxicidade do sistema nervoso central	
Segundo Grau, Terceiro ou Quarto Grau	Suspender o mitotano até que os sintomas tenham resolvido e reiniciar 7-10 dias após os sintomas resolverem com uma dose mais baixa (diminuir em 500-1000mg) Verifique o nível plasmático de mitotano se disponível

Mucosite e estomatite	
Segundo Grau	Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir as doses para ciclos subsequentes da seguinte forma Primeira ocorrência: Sem redução da dose Segunda ocorrência: Reduzir doxorrubicina, cisplatina e etoposídeo em 25% Terceira ocorrência: Reduzir doxorrubicina, cisplatina e etoposídeo em 50% Quarta ocorrência: Omitir doxorrubicina, cisplatina e etoposídeo
Terceiro ou Quarto Grau	Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir as doses para ciclos subsequentes da seguinte forma Primeira ocorrência: Reduzir doxorrubicina, cisplatina e etoposídeo em 50% Segunda ocorrência: Omitir doxorrubicina, cisplatina e etoposídeo

Referência:

1. FASSNACHT, M.; et al. Combination chemotherapy in advcaned adrenocortical carcinoma; New England Journal of Medicine, 2012.

Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo
	1º.	Akynzeo 300mg/0,56mg (não SUS) Cápsula ou	1 cápsula	V.O	N.A	D1	21 dias	T.L. P.D.	Alto	5:30
		Ondansetrona	16mg	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1-D2				
	2º.	Dexametasona	10mg							
	3º.	Vincristina	1,4mg/m² (Máx. 2mg)	E.V S.F 0,9% 100mL [0,01-1mg/mL]	15 minutos	D1				
	4º.	Ciclofosfamida	750mg/m²	E.V S.F 0,9% 500mL	60 minutos	D1				
	5º.	Dacarbazina	600mg/m²	E.V S.F 0,9% 940mL [<10mg/mL]	120 minutos	D1-D2				
	6º.	S.F 0,9%	1 Frasco	E.V S.F 0,9% 100mL	10 minutos	D1-D2				
	7º.	Dexametasona Comprimido 4mg	4mg	V.O	N.A	D3-D4 12/12 horas				
	8º.	Ondansetrona Comprimido 8mg	8mg	V.O	N.A	D3-D4 12/12 horas ACM				
	CVD Ciclofosfamida Dacarbazina Vincristina	Ajustes posológicos:								
Toxicidade hematológica										
Contagem Absoluta de Neutrófilos x 10 ⁹ /L, Plaquetas x 10 ⁹ /L (exame de sangue pré-tratamento)										
Contagem Absoluta de Neutrófilos menor que 1,0 e/ou plaquetas menor que 75			O tratamento deve continuar se o paciente estiver clinicamente bem e/ou optar por retardar o tratamento até a recuperação. Considere adicionar G-CSF							
menos de 500			Atrasar o tratamento até a recuperação e considerar a redução da dacarbazina em 25% para os ciclos subsequentes							
Neutropenia febril			Atrasar o tratamento até a recuperação e considerar a redução da dacarbazina em 25% para os ciclos subsequentes							
Comprometimento renal										
Depuração do Clearance de Creatinina (mL/min)										
10 a 50			Reduzir a dose de ciclofosfamida em 25% e a dacarbazina em 50%							
menos de 10			Reduzir a dose de ciclofosfamida em 50%, omitir dacarbazina							
Comprometimento hepático										
Disfunção hepática										
Leve					Reduzir a vincristina e a dacarbazina em 25%					
Moderado.					Reduzir a vincristina e a dacarbazina em 50%					
Grave					Omitir vincristina e dacarbazina					
Neuropatia periférica										
Segundo Grau			Considere omitir vincristina							
Referência:										
1. HUANG, I. W.; et al. Treatment of malignant pheochromocytoma/paraganglioma with cyclophosphamide, vincristine, and dacarbazine: recommendation from a 22-year follow-up of 18 patients; CANCER; Nº. 113(8); Page: 15; 2020.										

2. BEXIGA

Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo
	1º.	Difenidramina	50mg	E.V S.F 0,9% 100mL	30 minutos	D1	14 dias	T.L. P.D.	Mínimo	2:30
	2º.	Cimetidina	300mg	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1				
	3º	Paracetamol 750mg	750mg	V.O	N.A	D1				
	4º.	Avelumabe	10mg/kg ou 800mg (dose plana)	E.V S.F 0,9% 250mL	60 minutos	D1				
	5º.	S.F 0,9%	1 Frasco	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1				
Observações: Uso de pré medicação no estudo foi realizada nos 4 primeiros ciclos se não houver RAM podem ser omitidos nos ciclos subsequentes.										
Avelumabe	Toxicidade Gravidade Modificação do tratamento									
	Pneumonite imunomediada				Segundo Grau Devem administrar-se corticosteroides no caso de acontecimentos de Segundo Grau (dose inicial de 1-2mg/kg/dia de prednisona ou equivalente, seguida de redução progressiva do corticosteroide). Deve ser suspenso no caso de pneumonite imunomediada de Segundo Grau até à sua resolução. Terceiro ou Quarto Grau Deve ser descontinuado permanentemente no caso de pneumonite imunomediada de Terceiro Grau, Quarto Grau ou de Segundo Grau recorrentes					
	Hepatite imunomediada				Segundo Grau Devem administrar-se corticosteroides no caso de acontecimentos de Segundo Grau (dose inicial de 1-2mg/kg/dia de prednisona ou equivalente, seguida de redução progressiva do corticosteroide). Deve ser suspenso no caso de hepatite imunomediada de Segundo Grau até à sua resolução. Terceiro Grau ou Quarto Deve ser descontinuado permanentemente no caso de hepatite imunomediada de Terceiro ou Quarto Grau					
	Colite imunomediada				Segundo Grau Devem administrar-se corticosteroides no caso de acontecimentos de Segundo Grau (dose inicial de 1-2mg/kg/dia de prednisona ou equivalente, seguida de redução progressiva do corticosteroide). Deve ser suspenso no caso de colite imunomediada de Segundo Grau ou Terceiro Grau até à sua resolução. Terceiro Grau ou Quarto Deve ser descontinuado permanentemente no caso de colite imunomediada de Quarto Grau ou de Terceiro Grau recorrentes					
	Hipotireoidismo ou hipertireoidismo Sintomático				Monitorizados para detecção de alterações da função tiroideia (no início do tratamento, periodicamente durante o tratamento e conforme indicado com base na avaliação clínica) e de sinais clínicos e sintomas de perturbações da tiroide. O hipotireoidismo deve ser tratado com terapêutica de substituição e o hipertireoidismo com um medicamento antitiroidiano, conforme necessário. O avelumabe deve ser suspenso no caso de perturbações da tiroide de Terceiro Grau ou Quarto Grau					
	Insuficiência Suprarrenal Sintomática				Devem ser monitorizados para detecção de sinais e sintomas de insuficiência suprarrenal durante e após o tratamento. No caso de insuficiência suprarrenal de Maior ou igual ao Terceiro Grau, devem administrar se corticosteroides (1-2mg/kg/dia de prednisona por via intravenosa ou equivalente por via oral), seguindo-se uma redução progressiva até ser atingida uma dose igual ou inferior a 10mg/dia. Deve ser suspenso no caso de insuficiência suprarrenal sintomática de Terceiro ou Quarto Grau					
	Nefrite e disfunção renal imunomediada				Segundo Grau Devem administrar-se corticosteroides (dose inicial de 1-2mg/kg/dia de prednisona ou equivalente, seguida de redução progressiva do corticosteroide) no caso de nefrite de Segundo Grau. O avelumabe deve ser suspenso no caso de nefrite de Segundo Grau ou Terceiro Grau até à sua resolução para ≤Primeiro Grau, e descontinuado permanentemente no caso de befrite Quarto Grau					
	Diabetes mellitus				Tipo 1: Hiperglicemia Terceiro ou Quarto Grau (glicose em jejum >250mg/dL ou 13,9mmol/L). Pode causar diabetes mellitus Tipo 1, incluindo cetoacidose diabética, devem ser monitorizados para hiperglicemia ou de outros sinais e sintomas de diabetes. Iniciar o tratamento com insulina para a diabetes mellitus Tipo 1. Deve ser suspenso e devem administrar-se anti-hiperglicemiantes em doentes com hiperglicemia de Maior ou igual ao Terceiro Grau. O tratamento deve ser reiniciado quando se tiver atingido o controle metabólico com a terapêutica de substituição com insulina					
Referência:										
1. POWLES, et al. Avelumab Maintencane Therapy for Advcaned or Metastatic Urothelial Carcinoma. New England Journal of Medicine; Nº. 383; Page: 1218-30; 2020.										

Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo			
Carboplatina Etoposídeo	1º.	Akynzeo 300mg/0,56mg (não SUS) Cápsula ou	1 Cápsula	V.O	N.A	D1	21 dias	4-6 ciclos	Alto	D1: 3:30 D2-D3: 3:00			
		Ondansetrona	16mg	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1-D3							
	2º.	Dexametasona	10mg										
	3º.	Etoposídeo	100mg/m²/dia	E.V S.F 0,9% 500mL S/PVC [0,2-0,4mg/mL]	60 minutos	D1-D3							
	4º.	Carboplatina	AUC 5	E.V S.G 5% 500mL [0,5-10mg/mL]	60 minutos	D1							
	5º.	S.F 0,9%	1 Frasco	E.V S.F 0,9% 100mL	10 minutos	D1-D3							
	6º.	Ondansetrona Comprimido 8mg	8mg	V.O	N.A	D2-D4 12/12 horas SUS							
	Ajustes posológicos:												
	Toxicidade hematológica												
	Contagem Absoluta de Neutrófilos x 10º/L (exame de sangue pré-tratamento)												
	500 a menos de 1.000			Adiar o tratamento até a recuperação									
	menos de 500			Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir a carboplatina e o etoposídeo em 25% nos ciclos subsequentes									
	Neutropenia febril			Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir a carboplatina e o etoposídeo em 25% nos ciclos subsequentes									
Plaquetas x 10º/L (exame de sangue pré-tratamento)													
75 a menos de 100			O tratamento deve continuar se o paciente estiver clinicamente bem.										
50 a menos de 75			Adiar o tratamento até a recuperação										
menos de 50			Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir a carboplatina e o etoposídeo em 25% nos ciclos subsequentes										
Insuficiência renal													
Cr/Cl (mL/min)													
30 a menos de 50			Reduzir o etoposídeo em 25% e a carboplatina recalcular a dose usando a fórmula de Calvert										
menos de 30			Reduzir o etoposídeo em 50% e recalcular a dose de carboplatina usando a fórmula de Calvert										
Insuficiência hepática													
Disfunção hepática													
Leve			Reduzir o etoposídeo em 25%										
Moderado			Reduzir o etoposídeo em 50%										
Grave			Omitir etoposídeo										
Mucosite e estomatite													
Segundo Grau			Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução Segunda ocorrência: Reduzir carboplatina e etoposídeo em 25% Terceira ocorrência: Reduzir carboplatina e etoposídeo em 50% Quarta ocorrência: Cessar o tratamento										
Terceiro ou Quarto Grau			Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir carboplatina e etoposídeo em 50% Segunda ocorrência: Interromper o tratamento										
Referência:													
1. BC CANCER AGENCY.													

Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo
	1º.	Akynzeo 300mg/0,56mg (não SUS) Cápsula ou	1 cápsula	V.O	N.A	D1	21 dias	6 ciclos	D1 Alto D8 Baixo	D1: 3:00 D8: 2:00
		Ondansetrona	16mg	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1				
	2º.	Dexametasona	10mg							
	3º.	Ondansetrona	8mg	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D8				
	4º.	Gemcitabina	1000mg/m²	E.V S.F 0,9% 500mL [0,1-10mg/mL]	30 minutos	D1, D8				
	5º.	Carboplatina	AUC 5	E.V S.G 5% 500mL [0,5-2mg/m]	60 minutos	D1				
	6º.	S.F 0,9%	1 Frasco	E.V S.F 0,9% 100mL	10 minutos	D1, D8				
	7º.	Dexametasona Comprimido 4mg	4mg	V.O	N.A	D2-D4 12/12 horas				
	8º.	Ondansetrona Comprimido 8mg	8mg	V.O	N.A	D2-D4 D9-D11 12/12 horas SUS				
	Ajustes posológicos:									
Carboplatina Gemcitabina	Toxicidade hematológica									
	Contagem Absoluta de Neutrófilos x 10 ⁹ /L (exame de sangue pré-tratamento)									
	1.000 a menos de 1.500		O tratamento deve continuar se o paciente estiver clinicamente bem							
	500 a menos de 1.000		Retardar o tratamento até a recuperação							
	menos de 500		Retardar o tratamento até a recuperação e reduzir a carboplatina e a gemcitabina em 25% para os ciclos subsequentes							
	Neutropenia febril ou atraso prévio para mielossupressão		Retardar o tratamento até a recuperação e reduzir a carboplatina e a gemcitabina em 25% para os ciclos subsequentes							
	Recuperação prolongada com mais de duas semanas de atraso ou três atrasos por mielossupressão		Retardar o tratamento até a recuperação e reduzir a carboplatina e a gemcitabina em 50% para ciclos subsequentes ou cessar							
	Plaquetas x 10 ⁹ /L (exame de sangue pré-tratamento)									
	75 a menos de 100		A recomendação geral é adiar, no entanto, se o paciente estiver clinicamente bem, pode ser apropriado continuar o tratamento;							
	50 a menos de 75		Retardar o tratamento até a recuperação							
	menos de 50		Retardar o tratamento até a recuperação e reduzir a carboplatina e a gemcitabina em 25% para os ciclos subsequentes							
	Se o tratamento não ocorrer no dia 8, ele deve ser omitido em vez de adiado. O tratamento para o próximo ciclo deve prosseguir na data originalmente agendada e deve incorporar modificações da dose, conforme apropriado.									
	Recomendações de dosagem renal									
	Cl/Cr (mL/min/1,73m²)		Carboplatina				Gemcitabina			
	≥60		AUC de destino usando a fórmula de Calvert				Dose completa			
	45-59		AUC de destino usando a fórmula de Calvert				Dose completa			
	30-44		Reduzir AUC de destino e recalcular dose usando a fórmula de Calvert				Dose completa			
	15-29		Reduzir AUC de destino e recalcular dose usando a fórmula de Calvert Usualmente reduzir 25%				Dose completa			
	<15 (sem terapia de substituição renal)		Fazer a menor AUC e avaliar tolerância. Usualmente reduzir 50%				Avaliar a tolerância			
	Hemodiálise		Dose na hemodiálise: droga removida na HD. Existe a necessidade de doses suplementares. Em pacientes anúricos, a dose de carboplatina em mg = target AUC x 25; a hemodiálise deve ocorrer entre 12-24 h após a dose de carboplatina							
	Comprometimento hepático									
	Disfunção hepática									
	Moderado			Reduzir a gemcitabina em 25%						

	Grave	Não existem dados para a gemcitabina
Mucosite e estomatite		
Segundo Grau	Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir as doses para ciclos subsequentes da seguinte forma Primeira ocorrência: Sem redução da dose Segunda ocorrência: Reduzir carboplatina e gemcitabina em 25% Terceira ocorrência: Reduzir carboplatina e gemcitabina em 50% Quarta ocorrência: Omitir carboplatina e gemcitabina	
Terceiro ou Quarto Grau	Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir as doses para ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir carboplatina e gemcitabina em 50%; Segunda ocorrência: Omitir carboplatina e gemcitabina.	
Cessar a gemcitabina se uma das seguintes situações se desenvolver		
Toxicidade pulmonar ou Síndrome hemolítico-urêmica (SHU).		
Referência:		
1. DE-SANTIS; et al. Randomized Phase II/III Trial Assessing Gemcitabine/Carboplatin and Methotrexate/Carboplatin/Vinblastine in Patients with Advanced Urothelial Cancer Who Are Unfit for Cisplatin-Based Chemotherapy: EORTC Study 30986; Journal of Clinical Oncology; Nº. 30; Pages: 191-199; 2012.		

Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo	
Cisplatina Semanal Concomitante Radioterapia	1º.	Akynzeo 300mg/0,56mg (não SUS) Cápsula ou	1 Cápsula	V.O	N.A	D1	7 dias	7 Semanas	Alto	2:30	
		Ondansetrona	16mg	E.V S.F 0,9% 100mL	5-15 minutos	D1					
	2º.	Dexametasona	10mg								
	3º	Sulfato de Magnésio 10% 1000mg	1 Ampola	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1					
	4º.	Cisplatina	40mg/m²	E.V S.F 0,9% 500mL	60 minutos	D1					
	5º.	Hidratação	1 Frasco	E.V S.F 0,9% 500mL	30 minutos	D1					
	6º.	Dexametasona Comprimido 4mg	4mg	V.O	N.A	D2-D4 12/12 horas					
	7º.	Ondansetrona Comprimido 8mg	8mg	V.O	N.A	D2-D4 12/12 horas SUS					
	Ajustes posológicos:										
	Toxicidade hematológica										
	Contagem Absoluta de Neutrófilos x 10 ⁹ /L (exame de sangue pré-tratamento)										
	500 a menos de 1.000			Retardar o tratamento até a recuperação;							
	menos de 500			Retardar o tratamento até a recuperação e considerar a redução da cisplatina em 25% para os ciclos subsequentes;							
	Neutropenia febril			Retardar o tratamento até a recuperação e considerar a redução da cisplatina em 25% para os ciclos subsequentes.							
	Plaquetas x 10 ⁹ /L (exame de sangue pré-tratamento)										
	75 a menos de 100			O tratamento deve continuar se o paciente estiver clinicamente bem;							
	50 a menos de 75			Retardar o tratamento até a recuperação;							
menos de 50			Retardar o tratamento até a recuperação e considerar a redução da cisplatina em 25% para os ciclos subsequentes.								
Comprometimento renal											
Cr/Cl (mL/min) *											
maior ou igual a 70			Não são necessárias modificações da dose								
50 a menos de 70			Reduzir a cisplatina em 25%								
30 a menos de 50			Reduzir a cisplatina em 50%								
menos de 30			Omitir cisplatina								
Comprometimento hepático											
Não são necessárias modificações da dose											
Neuropatia periférica											
Segundo Grau que está presente no início do próximo ciclo			Reduzir a cisplatina em 25% Se persistente, reduzir a cisplatina em 50%								
Terceiro ou Quarto Grau			Omitir cisplatina								
Mucosite e estomatite											
Segundo Grau			Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução da dose; Segunda ocorrência: Reduzir a cisplatina em 25%; Terceira ocorrência: Reduzir a cisplatina em 50%; Quarta ocorrência: Omitir cisplatina.								
Terceiro ou Quarto Grau			Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir a cisplatina em 50%; Segunda ocorrência: Omitir cisplatina.								
Referência:											
1. BC CANCER AGENCY.											

Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo					
Cisplatina Etoposídeo	1º.	Akynzeo 300mg/0,56mg (não SUS) Cápsula ou	1 Cápsula	V.O	N.A	D1	21 dias	4-6 ciclos	Alto	5:30					
		Ondansetrona	16mg	E.V	15 minutos	D1-D3									
	2º.	Dexametasona	10mg	S.F 0,9% 100mL											
	3º.	Etoposídeo	120mg/m²/dia	E.V S.F 0,9% 500mL S/PVC [0,2-0,4mg/mL]	60 minutos	D1-D3									
	4º.	Cloreto de Potássio 19,1%	1 Ampolas	E.V	90 minutos	D1									
		Sulfato de Magnésio 10% 1000mg	1 Ampola	S.F 0,9% 1000mL											
	5º.	Sulfato de Magnésio 10% 1000mg	1 Ampola	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D2-D3									
	6º	Cisplatina	75mg/m²/dia	E.V S.F 0,9% 500mL	120 minutos	D1									
	6º.	Manitol 20%	1 Frasco	E.V 250mL	120 minutos	D1									
	7º.	Hidratação	1 Frasco	E.V S.F 0,9% 500mL	30 minutos	D1-D3									
	8º.	Ondansetrona Comprimido 8mg	8mg	V.O	N.A	D4-D6 12/12 horas SUS									
	Ajustes posológicos:														
	Toxicidade hematológica														
	Contagem Absoluta de Neutrófilos x 10³/L (exame de sangue pré-tratamento)														
	500 a menos de 1.000			Adiar o tratamento até a recuperação											
	menos de 500			Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir a cisplatina e o etoposídeo em 25% nos ciclos subsequentes											
	Neutropenia febril			Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir a cisplatina e o etoposídeo em 25% nos ciclos subsequentes											
	Plaquetas x 10³/L (exame de sangue pré-tratamento)														
	75 a menos de 100			O tratamento deve continuar se o paciente estiver clinicamente bem.											
	50 a menos de 75			Adiar o tratamento até a recuperação											
	menos de 50			Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir a cisplatina e o etoposídeo em 25% nos ciclos subsequentes											
	Insuficiência renal														
	Cr/Cl (mL/min)														
	30 a menos de 50			Reduzir o etoposídeo em 25% e a cisplatina em 50% ou considerar substituir a cisplatina por carboplatina											
	menos de 30			Reduzir o etoposídeo em 50% e omitir a cisplatina; considere substituir cisplatina por carboplatina											
	Insuficiência hepática														
	Disfunção hepática														
	Leve			Reduzir o etoposídeo em 25%											
	Moderado			Reduzir o etoposídeo em 50%											
	Grave			Omitir etoposídeo											
	Neuropatia periférica														
	Segundo Grau			Reduzir a cisplatina em 25%; se persistir, reduzir a cisplatina em 50%											
	Terceiro ou Quarto Grau			Omitir cisplatina											
	Mucosite e estomatite														
	Segundo Grau			Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução Segunda ocorrência: Reduzir cisplatina e etoposídeo em 25% Terceira ocorrência: Reduzir cisplatina e etoposídeo em 50% Quarta ocorrência: Cessar o tratamento											
	Terceiro ou Quarto Grau			Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os											

		ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir cisplatina e etoposídeo em 50% Segunda ocorrência: Interromper o tratamento
	Referência: 1. Siefker-Radtke, A. O., A. M. Kamat, H. B. Grossman, et al. 2009. "Phase II clinical trial of neoadjuvant alternating doublet chemotherapy with ifosfamide/doxorubicin and etoposide/cisplatin in small-cell urothelial cancer." J Clin Oncol 27(16):2592-2597. 2. Bex, A., J. A. Nieuwenhuijzen, M. Kerst, et al. 2005. "Small cell carcinoma of bladder: a single-center prospective study of 25 cases treated in analogy to small cell lung cancer." Urology 65(2):295-299. 3. Meijer, R. P., W. Meinhardt, H. G. van der Poel, et al. 2013. "Local control rate and prognosis after sequential chemoradiation for small cell carcinoma of the bladder." Int J Urol 20(8):778-784. 4. Lynch, S. P., Y. Shen, A. Kamat, et al. 2013. "Neoadjuvant chemotherapy in small cell urothelial cancer improves pathologic downstaging and long-term outcomes: results from a retrospective study at the MD Anderson Cancer Center." Eur Urol 64(2):307-313. 5. Siefker-Radtke, A. O., C. P. Dinney, N. A. Abrahams, et al. 2004. "Evidence supporting preoperative chemotherapy for small cell carcinoma of the bladder: a retrospective review of the M. D. Anderson cancer experience." J Urol 172(2):481-484. 6. Lohrisch, C., N. Murray, T. Pickles, et al. 1999. "Small cell carcinoma of the bladder: long term outcome with integrated chemoradiation." Cancer 86(11):2346-2352. 7. Choong, N. W., J. F. Quevedo and J. S. Kaur. 2005. "Small cell carcinoma of the urinary bladder. The Mayo Clinic experience." Cancer 103(6):1172-1178. 8. Mukesh, M., N. Cook, A. E. Hollingdale, et al. 2009. "Small cell carcinoma of the urinary bladder: a 15-year retrospective review of treatment and survival in the Anglian Cancer Network." BJU Int 103(6):747-752. 9. Quek, M. L., P. W. Nichols, J. Yamzon, et al. 2005. "Radical cystectomy for primary neuroendocrine tumors of the bladder: the university of southern california experience." J Urol 174(1):93-96. 10. Asmis, T. R., M. N. Reaume, S. Dahrouge, et al. 2006. "Genitourinary small cell carcinoma: a retrospective review of treatment and survival patterns at The Ottawa Hospital Regional Cancer Center." BJU Int 97(4):711-715. 11. Macedo, L. T., J. Ribeiro, G. Curigliano, et al. 2011. "Multidisciplinary approach in the treatment of patients with small cell bladder carcinoma." Eur J Surg Oncol 37(7):558-562. 12. Rossi, A., M. Di Maio, P. Chiodini, et al. 2012. "Carboplatin- or cisplatin-based chemotherapy in first-line treatment of small-cell lung cancer: the COCIS meta-analysis of individual patient data." J Clin Oncol 30(14):1692-1698.	

Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo	
Cisplatina Gemcitabina	1º.	Akynzeo 300mg/0,56mg (não SUS) Cápsula ou	1 Cápsula	V.O	N.A	D1	21 dias	6 ciclos	Alto	D1: 6:00 D8: 2:30	
		Ondansetrona	16mg	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1					
	2º.	Dexametasona	20mg	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D8					
	3º.	Ondansetrona	8mg	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1, D8					
	4º.	Gemcitabina	1000mg/m²	E.V S.F 0,9% 500mL [0,1-10mg/mL]	30 minutos						
	5º.	Cloreto de Potássio 19,1%	1 Ampola	E.V S.F 0,9% 1000mL	90 minutos	D1					
		Sulfato de Magnésio 10% 1000mg	1 Ampola								
	6º.	Cisplatina	70mg/m²	E.V S.F 0,9% 500mL	120 minutos	D1					
	6º.	Manitol 20%	1 Frasco	250mL	120 minutos	D1					
	7º.	Hidratação	1 Frasco	E.V S.F 0,9% 1000mL	50 minutos	D1					
	8º.	S.F 0,9%	1 Frasco	E.V S.F 0,9% 100mL	10 minutos	D8					
	9º.	Dexametasona Comprimido 4mg	4mg	V.O	N.A	D2-D4 12/12 horas					
	10º.	Ondansetrona Comprimido 8mg	8mg	V.O	N.A	D2-D4 D9-D11 12/12 horas SUS					
	Observações: Esquemas com cisplatina 35mg/m² no D1 e D8 e Gemcitabina 850mg/m² poderão ser escalonados. Se esquemas com Cisplatina 35mg/m² forem prescritos deverá ser mantido apenas o eletrólito Sulfato de Magnésio 10% em S.F 0,9% 15 minutos e Hidratação S.F 0,9% 500mL em 30 minutos. O medicamento Manitol 20% não é indicado para doses de cisplatina inferiores a 60mg/m².										
	Ajustes posológicos:										
	Toxicidade hematológica										
	Contagem Absoluta de Neutrófilos x 10⁹/L (exame de sangue pré-tratamento)										
	1.000 a menos de 1.500			O tratamento deve continuar se o paciente estiver clinicamente bem;							
	500 a menos de 1.000			Retardar o tratamento até a recuperação e considerar a redução da cisplatina em 25% para os ciclos subsequentes;							
	menos de 500			Retardar o tratamento até a recuperação e reduzir a gemcitabina em 25% para os ciclos subsequentes e considerar a redução da cisplatina em 25% para os ciclos subsequentes;							
Neutropenia febril ou atraso prévio para mielossupressão			Retardar o tratamento até a recuperação e reduzir a cisplatina e a gemcitabina em 25% para os ciclos subsequentes;								
Recuperação prolongada com mais de duas semanas de atraso ou três atrasos por mielossupressão			Retardar o tratamento até a recuperação e reduzir a cisplatina e a gemcitabina em 50% para ciclos subsequentes ou cessar.								
Plaquetas x 10⁹/L (exame de sangue pré-tratamento)											
75 a menos de 100			A recomendação geral é adiar, no entanto, se o paciente estiver clinicamente bem, pode ser apropriado continuar o tratamento								
50 a menos de 75			Retardar o tratamento até a recuperação;								
menos de 50			Retardar o tratamento até a recuperação e reduzir a cisplatina e a gemcitabina em 25% para os ciclos subsequentes.								
Se o tratamento não ocorrer no dia 8, ele deve ser omitido em vez de adiado. O tratamento para o próximo ciclo deve prosseguir na data originalmente agendada e deve incorporar modificações da dose, conforme apropriado.											
Recomendações de dosagem renal											
Cl/Cr (mL/min/1,73m²)			Cisplatina				Gemcitabina				
≥60			100% da dose.				Dose completa				
45-59			Reduzir a cisplatina em 25%				Dose completa				
30-44			Reduzir a cisplatina em 50%				Dose completa				
15-29			Omitir cisplatina				Dose completa				
<15 (sem terapia de substituição renal)			Omitir cisplatina				Avaliar a tolerância.				
Hemodiálise			HDI: dialisável; administrar 50% da dose após HD nos dias de diálise; DP: administrar 50% da dose; CRRT:								

	administrar 75% da dose normal; HD: 37,5-50mg/m² a cada 3-4 semanas (50% de redução na dose); CAPD: 37,5-50mg/m² a cada 3-4 semanas (50% de redução na dose); CRRT: 60-75mg/m² a cada 3-4 semanas (25% de redução na dose).
Comprometimento hepático	
Disfunção hepática	
Moderado	Reduzir a gemcitabina em 25%;
Grave	Não existem dados para a gemcitabina.
Mucosite e estomatite	
Segundo Grau	Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir as doses para ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução da dose; Segunda ocorrência: Reduzir cisplatina e gemcitabina em 25%; Terceira ocorrência: Reduzir cisplatina e gemcitabina em 50%; Quarta ocorrência: Omitir cisplatina e gemcitabina.
Terceiro ou Quarto Grau	Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir as doses para ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir cisplatina e gemcitabina em 50%; Segunda ocorrência: Omitir cisplatina e gemcitabina.
Cessar a gemcitabina se uma das seguintes situações se desenvolver	
Toxicidade pulmonar ou Síndrome hemolítico-urêmica (SHU).	
Referência: 1. VON DER MAASE; et al. Gemcitabine and Cisplatin versus Methotrexate, Vinblastine, Doxorubicin, and Cisplatin in Advanced or Metastatic Bladder CANCER: Results of a large, randomized, multinational, multicenter, Phase III study; Journal of Clinical Oncology; V. 18; Nº. 1; Pages: 3068-3077; 2000.	

Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo
	1º.	Akynzeo 300mg/0,56mg (não SUS) Cápsula ou	1 Cápsula	V.O	N.A	D1	28 dias	6 ciclos	D1 Alto D8, D15 Baixo	D1: 6:00 D8, D15: 2:30
		Ondansetrona	16mg	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1				
	2º.	Dexametasona	20mg	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D8, D15				
	3º.	Ondansetrona	8mg	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1, D8, D15				
	4º.	Gemcitabina	1000mg/m²	E.V S.F 0,9% 500mL [0,1-10mg/mL]	30 minutos					
	5º.	Cloreto de Potássio 19,1%	1 Ampola	E.V S.F 0,9% 1000mL	90 minutos	D1				
		Sulfato de Magnésio 10% 1000mg	1 Ampola							
	6º.	Cisplatina	70mg/m²	E.V S.F 0,9% 500mL	120 minutos	D1				
	6º.	Manitol 20%	1 Frasco	250mL	120 minutos	D1				
	7º.	Hidratação	1 Frasco	E.V S.F 0,9% 1000mL	50 minutos	D1				
	8º.	S.F 0,9%	1 Frasco	E.V S.F 0,9% 100mL	10 minutos	D8, D15				
	9º.	Dexametasona Comprimido 4mg	4mg	V.O	N.A	D2-D4 12/12 horas				
	10º.	Ondansetrona Comprimido 8mg	8mg	V.O	N.A	D2-D4 D9-D11 D15-D17 12/12 horas SUS				
Cisplatina Gemcitabina (Alternativo)	Ajustes posológicos:									
	Toxicidade hematológica									
	Contagem Absoluta de Neutrófilos x 10 ⁹ /L (exame de sangue pré-tratamento)									
	1.000 a menos de 1.500		O tratamento deve continuar se o paciente estiver clinicamente bem							
	500 a menos de 1.000		Retardar o tratamento até a recuperação e considerar a redução da cisplatina em 25% para os ciclos subsequentes							
	menos de 500		Retardar o tratamento até a recuperação e reduzir a gemcitabina em 25% para os ciclos subsequentes e considerar a redução da cisplatina em 25% para os ciclos subsequentes							
	Neutropenia febril ou atraso prévio para mielossupressão		Retardar o tratamento até a recuperação e reduzir a cisplatina e a gemcitabina em 25% para os ciclos subsequentes							
	Recuperação prolongada com mais de duas semanas de atraso ou três atrasos por mielossupressão		Retardar o tratamento até a recuperação e reduzir a cisplatina e a gemcitabina em 50% para ciclos subsequentes ou cessar							
	Plaquetas x 10 ⁹ /L (exame de sangue pré-tratamento)									
	75 a menos de 100		A recomendação geral é adiar, no entanto, se o paciente estiver clinicamente bem, pode ser apropriado continuar o tratamento;							
	50 a menos de 75		Retardar o tratamento até a recuperação							
	menos de 50		Retardar o tratamento até a recuperação e reduzir a cisplatina e a gemcitabina em 25% para os ciclos subsequentes							
	Se o tratamento não ocorrer no dia 8, ele deve ser omitido em vez de adiado. O tratamento para o próximo ciclo deve prosseguir na data originalmente agendada e deve incorporar modificações da dose, conforme apropriado.									
	Recomendações de dosagem renal									
	Cl/Cr (mL/min/1,73m²)		Cisplatina				Gemcitabina			
	≥60		100% da dose.				Dose completa			
	45-59		Reduzir a cisplatina em 25%				Dose completa			
	30-44		Reduzir a cisplatina em 50%				Dose completa			
	15-29		Omitir cisplatina				Dose completa			
	<15 (sem terapia de substituição renal)		Omitir cisplatina				Avaliar a tolerância			
Hemodiálise		HDI: dialisável; administrar 50% da dose após HD nos dias de diálise; DP: administrar 50% da dose; CRRT: administrar 75% da dose normal; HD: 37,5-50mg/m² a cada 3-4 semanas (50% de redução na dose); CAPD: 37,5-50mg/m² a cada 3-4 semanas (50% de redução na dose); CRRT: 60-75mg/m² a cada 3-4 semanas (25% de								

		redução na dose)
	Comprometimento hepático	
	Disfunção hepática	
	Moderado	Reduzir a gemcitabina em 25%
	Grave	Não existem dados para a gemcitabina
	Mucosite e estomatite	
	Segundo Grau	Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir as doses para ciclos subsequentes da seguinte forma Primeira ocorrência: Sem redução da dose Segunda ocorrência: Reduzir cisplatina e gemcitabina em 25% Terceira ocorrência: Reduzir cisplatina e gemcitabina em 50% Quarta ocorrência: Omitir cisplatina e gemcitabina
	Terceiro ou Quarto Grau	Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir as doses para ciclos subsequentes da seguinte forma Primeira ocorrência: Reduzir cisplatina e gemcitabina em 50% Segunda ocorrência: Omitir cisplatina e gemcitabina
Cessar a gemcitabina se uma das seguintes situações se desenvolver		
Toxicidade pulmonar ou Síndrome hemolítico-urêmica (SHU)		
Referência:		
1. SOTO-PARRA; et al. Three-week versus four-week Schedule of cisplatin and gemcitabine: results of a randomised phase II study; Ann Oncology; 2002.		

Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo
	1º.	Enfortumabe Vedotina	1,25mg/kg (Máx. 125mg)	E.V S.F 0,9% 80mL S/PVC [0,3-4mg/mL]	30 minutos	D1, D8, D15	28 dias	T.L. P.D.	Mínimo	3:00
	2º.	S.F 0,9%	1 Frasco	E.V S.F 0,9% 100mL	10 minutos	D1, D8, D15				
Enfortumabe Vedotina	Importante: Deverá ser prescrito Dextro de Glicemia programado <u>antes do preparo</u> do medicamento. Se Glicemia >250mg/dL a infusão deverá ser suspensa. Ajustes posológicos:									
	Nível de dose		Dose							
	Dose inicial		1,25mg/kg até 125mg							
	Redução da primeira dose		1,0mg/kg até 100mg							
	Redução da segunda dose		0,75mg/kg até 75mg							
	Redução da terceira dose		0,5mg/kg até 50mg							
	Toxicidade hematológica: Contagem Absoluta de Neutrófilos x 10 ⁹ /L (exame de sangue pré-tratamento)									
	1.000 a menos de 1.500		O tratamento deve continuar se o paciente estiver clinicamente bem							
	500 a menos de 1.000		Atrasar o tratamento até à recuperação e retomar o tratamento com o mesmo nível de dose ou considerar a redução de um nível de dose							
	Menos de 0,5		Atrasar o tratamento até à recuperação e reduzir a dose em um nível de dose para ciclos subsequentes ou considerar a interrupção do tratamento							
	Plaquetas x 10 ⁹ /L (exame de sangue pré-tratamento)									
	75 a menos de 100		A recomendação geral é adiar, no entanto, se o paciente estiver clinicamente bem, pode ser apropriado continuar o tratamento;							
	50 a menos de 75		Atrasar o tratamento até à recuperação e retomar o tratamento com o mesmo nível de dose ou considerar a redução de um nível de dose							
	Menos de 50		Atrasar o tratamento até à recuperação e reduzir a dose em um nível de dose para ciclos subsequentes ou considerar a interrupção do tratamento							
	Recomendações de dosagem renal									
	Cl/Cr (mL/min/1,73 m²)		Dose recomendada							
	≥30		Não é necessária qualquer modificação da dose							
	15 a 29 anos		Não é necessária qualquer modificação da dose							
	<15		Dados insuficientes disponíveis em doentes com doença renal terminal							
	Comprometimento hepático									
	Disfunção hepática									
	Leve (Child-Pugh A)		Não são necessárias modificações da dose							
	Moderada a grave (Child-Pugh B ou C)		Dados insuficientes disponíveis. Utilizar com precaução em doentes com Comprometimento hepático moderado ou grave							
	Neuropatia periférica									
	Segundo Grau		Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos Primeira ocorrência: retomar no mesmo nível de dose Segunda Ocorrência: Reduzir a dose em um nível de dose							
	Terceiro ou Quarto Grau		Cessar tratamento							
	Reações cutâneas									
	Segundo Grau com febre ou piora progressiva Segundo Grau ou Terceiro Grau		Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e encaminhar para avaliação e cuidados especializados. Retomar com o mesmo nível de dose ou considerar a redução da dose em um nível de dose							
	Suspeita de SJS/TEN ou lesões bolhosas Ou Erupção cutânea de Quarto Grau		Suspender o tratamento imediatamente e encaminhar para avaliação e atendimento especializado. Interromper o tratamento se confirmado							
	Hiperglicemia									
	250mg/dL		Adiar o tratamento até que a glicemia tenha melhorado para ≤249mg/dL e retomar o tratamento no mesmo nível de dose após o controle glicêmico ter sido instituído							
	Pneumonite									
	Segundo Grau		Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e considerar a redução da dose em um nível de dose para pneumonite de Segundo Grau persistente ou recorrente							
	Terceiro ou Quarto Grau		Cessar tratamento							
	Doenças oculares									

	Segundo Grau	Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e considerar o encaminhamento para exame oftalmológico Primeira ocorrência: retomar no mesmo nível de dose Segunda ocorrência: reduzir a dose em um nível de dose
	Terceiro ou Quarto Grau	Cessar tratamento.
	Referência: 1. POWLES, et al. Enfortumab Vedotin in Previously Treated Advcaned Urothelial Carcinoma. New England Journal of Medicine; Nº. 384; Page: 1125-1135; 2021.	



Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo
Erdafitinibe	1º.	Erdafitinibe Comprimidos Revestidos 3mg 4mg 5mg	8-9mg/dia	V.O	1 vez ao dia	Contínuo 24/24 horas	Sem Intervalo	T.L. P.D.	Mínimo	Retirada 30 minutos
	Ajustes posológicos:									
	Esquema de redução de dosagem por toxicidade do Erdafitinibe em Adultos									
	Dose original	1º redução de dose	2º redução de dose	3º redução da dose	4º redução da dose	5º redução da dose				
	9mg uma vez por dia.	8mg uma vez por dia.	6mg uma vez por dia.	5mg uma vez por dia.	4mg uma vez por dia.	Descontinuar erdafitinibe.				
	8mg uma vez por dia.	6mg uma vez por dia.	5mg uma vez por dia.	4mg uma vez por dia.	Descontinuar erdafitinibe.	Descontinuar erdafitinibe.				
	Hiperfosfatemia									
	Restringir a ingestão de fosfato a 600 a 800mg por dia; se o fosfato sérico for >7mg/dL, considere iniciar um aglutinante oral de fosfato até que o nível de fosfato seja de <5,5mg/dL.									
	Nível de fosfato 5,6 a 6,9mg/dL				Continuar erdafitinibe na dose atual					
	Nível de fosfato 7 a 9mg/dL				Interromper a terapia com erdafitinibe e avaliar fosfato sérico semanalmente; quando o nível for <5,5mg/dL (ou basal), reiniciar o erdafitinibe na mesma dose. Se a hiperfosfatemia persistir por >1 semana, considere a redução da dose					
Nível de fosfato >9mg/dL				Interromper a terapia com erdafitinibe e avaliar fosfato sérico semanalmente; quando o nível for <5,5mg/dL (ou basal), pode reiniciar o erdafitinibe na dose seguinte mais baixa						
Nível de fosfato >10mg/dL, ou alteração significativa na função renal basal, ou hipercalcemia Terceiro Grau				Interromper a terapia com erdafitinibe e avaliar fosfato sérico semanalmente; quando o nível for <5,5mg/dL (ou basal), pode reiniciar o erdafitinibe com² níveis de dose mais baixos						
Toxicidade ocular (retinopatia serosa central/descolamento epitelial pigmentar da retina)										
Primeiro Grau (assintomático; apenas observações clínicas ou diagnósticas)				Interromper a terapia com erdafitinibe até a resolução; Se resolver dentro de 4 semanas, reinicie o erdafitinib na dose seguinte mais baixa. Se não houver recorrência durante um mês, pode considerar o novo escalonamento da dose. Se a retinopatia serosa central/descolamento epitelial pigmentar da retina for estável por 2 exames oftalmológicos consecutivos (mas não resolvido), reinicie o erdafitinibe na próxima dose mais baixa						
Segundo Grau (acuidade visual ≥20/40 ou ≤3 linhas de visão diminuída desde o início)				Interromper a terapia com erdafitinibe até a resolução; Se resolver dentro de 4 semanas, pode reiniciar o erdafitinibe no nível de dose mais baixo seguinte						
Terceiro Grau (acuidade visual <20/40 ou >3 linhas de visão diminuída desde o início)				Interromper a terapia com erdafitinibe até a resolução; Se resolver dentro de 4 semanas, pode reiniciar o erdafitinibe com níveis de dose mais baixos. Se a toxicidade de Terceiro Grau se repetir, considere a interrupção permanente						
Quarto Grau (acuidade visual ≤20/200 no olho afetado)				Suspender permanentemente o erdafitinibe						
Sintomas de olho seco				Administrar profilaxia de olho seco (com demulcentes oculares) conforme necessário						
Referência:										
1. LORIOT; et al. Erdafitinib in Locally Advcaned or Metastatic Urothelial Carcinoma; New England Journal of Medicine; Nº. 381; Pages: 338-348; 2019.										

Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo	
Mitomicina Fluorouracila	1º.	Ondansetrona	8mg	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1, D3	A quimioterapia deve ser administrada com as frações 1-5 e 16-20 da radioterapia	1 ciclo com radioterapia concomitante	Baixo	D1: 3:00 D3: 2:30	
	2º.	Mitomicina	12mg/m²	E.V S.F 0,9% 100mL [0,2-0,4mg/mL]	15 minutos	D1					
	3º.	S.F 0,9%	1 Frasco	E.V S.F 0,9% 100mL	10 minutos	D1					
	4º.	Fluorouracila	2500mg/m²	E.V Infusor Elastomérico Volume Final 99mL	2 bolsas de 48 horas e 1 de 24 horas 500mg/m²/dia	D1-D5 D16-D20					
	5º.	Ondansetrona Comprimido 8mg	8mg	V.O	N.A	D2-D4 12/12 horas SUS					
	Ajustes posológicos:										
	Toxicidade hematológica										
	Contagem Absoluta de Neutrófilos x 10³/L (exame de sangue pré-tratamento)										
	500 a menos de 1.000			Adiar o tratamento até a recuperação e manter a dose							
	menos de 500			Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir o fluorouracil em 25% nos ciclos subsequentes							
	Neutropenia febril			Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir o fluorouracil em 25% nos ciclos subsequentes							
	Plaquetas x 10³/L (exame de sangue pré-tratamento)										
	75 a menos de 100			O tratamento deve continuar se o paciente estiver clinicamente bem							
	50 a menos de 75			Adiar o tratamento até a recuperação e manter a dose							
	menos de 50			Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir o fluorouracil em 25% nos ciclos subsequentes							
	Recomendações de dosagem renal										
	Cl/Cr (mL/min/1,73m²)			Fluorouracila				Mitomicina			
	≥60			Dose completa				Dose completa			
	45-59			Dose completa				Dose completa			
	30-44			Dose completa				Dose completa			
	15-29			Dose completa				Dose completa			
<15 (sem terapia de substituição renal)			Redução 50% da dose				Redução 50% da dose				
Síndrome mão-pé (ligação à síndrome mão-pé) (eritrodisestesia palmar-plantar)											
Segundo Grau			Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir fluorouracil em 25% Terceira ocorrência: Reduzir fluorouracil em 50% Quarta ocorrência: Omitir fluorouracila								
Terceiro Grau			Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir o fluorouracil em 50% Segunda ocorrência: Omitir o fluorouracil								
Insuficiência hepática											
Disfunção hepática											
Leve			Não são necessárias modificações de dose								
Moderado			Reduzir o fluorouracila em 25%								
Grave			Reduzir o fluorouracila em 50%								
Mucosite e estomatite											
Segundo Grau			Atrasar o tratamento até que a toxicidade seja resolvida para Primeiro Grau ou menos e reduzir as doses para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir o fluorouracil em 25% Terceira ocorrência: Reduzir o fluorouracil em 50% Quarta ocorrência: Suspender quimioterapia								
Terceiro ou Quarto Grau			Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir as doses para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir fluorouracil em 50% Segunda ocorrência: Suspender a quimioterapia								

	Diarreia	
	Segundo Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade seja resolvida para Primeiro Grau ou menos e reduzir as doses para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir o fluorouracil em 25% Terceira ocorrência: Reduzir o fluorouracil em 50% Quarta ocorrência: Suspender quimioterapia
	Terceiro ou Quarto Grau	Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir as doses para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir o fluorouracil em 50% Segunda ocorrência: Suspender a quimioterapia
Referência: 1. James, ND, SA Hussain, E. Hall, et al. 2012. Radioterapia com ou sem quimioterapia em câncer de bexiga músculo-invasivo.N Engl J Med; 366;16: 1477-88.		



Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo
Gemcitabina (Intravesical) Baixo Grau Risco: Intermediário e Alto	1º.	Gemcitabina	2000mg	Intravesical S.F 0,9% 50mL	15 minutos nas posições: Dorsal Ventral; Lateral Direita e Lateral Esquerda	Indução: D1, D8, D15, D22, D29, D36	Indução: 6 Semanas (Semanal)	Indução: 1 Ciclo	N.A	2:30
						Manutenção: a cada 30 dias Iniciando 6 semanas Após D36 da indução	Manutenção: Mensal por 10 meses. 1x por mês.	Manutenção: 10 Ciclos (10 meses)		
	1º.	Gemcitabina	2000mg	Intravesical S.F 0,9% 50mL	15 minutos nas posições: Dorsal Ventral; Lateral Direita e Lateral Esquerda	Indução: D1, D5, D8, D12, D15, D20, D23, D28, D31, D35, D38, D42	Indução: 6 Semanas 2 vezes na semana (Semanal)	Indução: 1 Ciclo	N.A	2:30
						Manutenção: 1 vez por semana por 3 semanas D1, D8, D15	Manutenção: 3/3 meses	Manutenção: Por 3 meses Nos meses: 3, 6 e 12		
Observações: Manutenção: Começando até 6 semanas da indução. Para Baixo Grau, Baixo Risco Definido ou Tumor Único poderá ser administrado 2 gramas de Gemcitabina apenas uma única vez. Não há ajustes de posologia.										
Gemcitabina (Intravesical) Alto Grau Risco: Intermediário e Alto	Administração: - Cateterizar o paciente conforme política institucional. Se o cateterismo tiver sido traumático, não prossiga com o tratamento. O tratamento deve ser adiado; - Certifique-se de que o cateter está dentro da bexiga e drene toda a urina; - Administração intravesical de gemcitabina; - Em todos os momentos um sistema fechado deve ser mantido; - Administrar a gemcitabina por via intravesical lentamente durante 5 minutos ou de acordo com a política institucional (se sentir dor no momento da administração do tratamento PARE e procure aconselhamento médico); - Feche a braçadeira do coletor para que não haja drenagem por 1 a 2 horas ou conforme política institucional; - Após a instilação, alguns médicos recomendam a rotação da posição, por exemplo, prono/supino/lateral esquerdo/lateral direito a cada 15 minutos; - Drenar o líquido para o saco coletor.									
	Pós-administração: - Remover sistema fechado. - Incentivar o paciente a beber 400mL de água 30 minutos antes do tempo para esvaziar ou drenar o sistema; - Incentivar 2-3 litros de líquido nas primeiras 24 horas, a menos que contraindicado, chá, café, refrigerantes cafeinados podem aumentar a irritação da bexiga e devem ser evitados; - Ao urinar os pacientes devem estar sentados para evitar o aerossol aerotransportado da droga; - Após a micção da tampa do vaso sanitário deve ser fechada e o vaso sanitário com descarga dupla, o paciente deve lavar bem as mãos.									
	Aconselhar o paciente: - Para aumentar a ingestão de líquidos, a menos que seja medicamento contraindicado; - Que a disúria pode estar presente ao urinar 3 a 4 horas após a instilação e pode durar alguns dias; - Considerar paracetamol, um alcalinizador urinário e aumento da ingestão de líquidos para queimação e irritação após a instilação; - Para lavar ou tomar banho se alguma área da pele estiver contaminada com urina nos primeiros dias após o tratamento; - NÃO realizar uroculturas 72 horas após cada tratamento, a menos que seja urgente; - Continuar as precauções de manuseio seguro até 7 dias após a conclusão do(s) medicamento(s).									
Referência: 1. JAMA Oncology; Nº. 319; Page: 1880; 2018. 2. Journal Urology; Nº 196; Page: 1021; 2016.										

Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo
Gemcitabina Docetaxel (Intravesical)	1º.	Gemcitabina	1000mg	Intravesical S.F 0,9% 50mL	15 minutos nas posições: Dorsal Ventral; Lateral Direita e Lateral Esquerda	Indução: D1, D8, D15, D22, D29, D36	Indução: 6 Semanas (Semanal)	Indução: 1 Ciclo	N.A	2:30
	2º.	Docetaxel	40mg (37,5mg)	Intravesical S.F 0,9% 60mL	15 minutos nas posições: Dorsal Ventral; Lateral Direita e Lateral Esquerda	Manutenção: a cada 30 dias Iniciando 6 semanas Após D36 da indução	Manutenção: Mensal por 24 meses. 1x por mês.	Manutenção: 24 Ciclos (24 meses)	N.A	
						Manutenção: a cada 30 dias Iniciando 6 semanas Após D36 da indução	Manutenção: Mensal por 24 meses. 1x por mês.	Manutenção: 24 Ciclos (24 meses)		
Observações: Antes da administração: Realizar exame de urinálise com tira reagente imediatamente antes de cada tratamento. Se o paciente tiver, leucócitos maiores que 1,0 x 10 ⁶ /L, ou suspeita ou presença de um microrganismo, ou presença de hematúria macroscópica adiar o tratamento até que seja investigado e resolvido.										
Administração: - Cateterizar o paciente conforme política institucional. Se o cateterismo tiver sido traumático, não prossiga com o tratamento. O tratamento deve ser adiado; - Certifique-se de que o cateter está dentro da bexiga e drene toda a urina; - Administração intravesical de gemcitabina; - Em todos os momentos um sistema fechado deve ser mantido; - Administrar a gemcitabina por via intravesical lentamente durante 5 minutos ou de acordo com a política institucional (se sentir dor no momento da administração do tratamento PARE e procure aconselhamento médico); - Feche a braçadeira do coletor para que não haja drenagem por 1 a 2 horas ou conforme política institucional; - Após a instilação, alguns médicos recomendam a rotação da posição, por exemplo, prono/supino/lateral esquerdo/lateral direito a cada 15 minutos; - Drenar o líquido para o saco coletor.										
Pós-administração: - Remover sistema fechado. - Incentivar o paciente a beber 400mL de água 30 minutos antes do tempo para esvaziar ou drenar o sistema; - Incentivar 2-3 litros de líquido nas primeiras 24 horas, a menos que contraindicado, chá, café, refrigerantes cafeinados podem aumentar a irritação da bexiga e devem ser evitados; - Ao urinar os pacientes devem estar sentados para evitar o aerossol aerotransportado da droga; - Após a micção da tampa do vaso sanitário deve ser fechada e o vaso sanitário com descarga dupla, o paciente deve lavar bem as mãos.										
Aconselhar o paciente: - Para aumentar a ingestão de líquidos, a menos que seja medicamento contraindicado; - Que a disúria pode estar presente ao urinar 3 a 4 horas após a instilação e pode durar alguns dias; - Considerar paracetamol, um alcalinizador urinário e aumento da ingestão de líquidos para queimação e irritação após a instilação; - Para lavar ou tomar banho se alguma área da pele estiver contaminada com urina nos primeiros dias após o tratamento; - NÃO realizar uroculturas 72 horas após cada tratamento, a menos que seja urgente; - Continuar as precauções de manuseio seguro até 7 dias após a conclusão do(s) medicamento(s).										
Referência: 1. Kates, M., X. Chu, N. Hahn, et al. "Background and update for ECOG-ACRIN EA2023: A randomized phase 8212 trial of intravesical Bacillus Calmette-Guérin (BCG) versus intravesical docetaxel and gemcitabine treatment in BCG-naïve High-grade Non-muscle-invasive Bladder CANCER (BRIDGE). " Eur Urol Focus 3(9):4–561. 2. Milbar, N., M. Kates, M. R. Chappidi, et al. "Oncologic Outcomes of Sequential Intravesical Gemcitabine and Docetaxel in Patients with Non-Muscle Invasive Bladder CANCER." Bladder CANCER 2017(3):4-293. 3. Steinberg, R. L., L. J. Thomas, N. Brooks, et al. "Multi-Institutional Evaluation of Sequential Gemcitabine and Docetaxel as Salvage Therapy for Non-Muscle Invasive Bladder CANCER." J Urol 2020(203):5-902. 4. Steinberg, R. L., L. J. Thomas, M. A. O'Donnell, et al. "Sequential Intravesical Gemcitabine and Docetaxel for the Salvage Treatment of Non-Muscle Invasive Bladder CANCER." Bladder CANCER 2015(1):1-65. 5. Chevuru, P. T., I. M. McElree, S. L. Mott, et al. "Long-term follow-up of sequential intravesical gemcitabine and docetaxel salvage therapy for non-muscle invasive bladder CANCER." Urol Oncol 2023(41):3.e148-141 e148.										

Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo
Imuno BCG (Bacilo de Calmette-Guérin)	1º.	BCG	80mg	Intravesical S.F 0,9% 100mL	15 minutos nas posições: Dorsal Ventral; Lateral Direita e Lateral Esquerda	Indução: D1, D8, D15, D22, D29, D36	Indução: 6 Semanas	Indução: 1 Ciclo	N.A	2:30
			40mg Baixo Risco			Manutenção: D1, D8, D15. a cada 30 dias.	Manutenção: Mensal nos Meses: 3, 6, 12, 18, 24, 30 36	Manutenção: 7 Ciclos		

Administração:

- Cateterizar o paciente conforme política institucional. Se o cateterismo tiver sido traumático, não prossiga com o tratamento. O tratamento deve ser adiado;
- Certifique-se de que o cateter está dentro da bexiga e drene toda a urina;
- Administração intravesical de gemcitabina;
- Em todos os momentos um sistema fechado deve ser mantido;
- Administrar a gemcitabina por via intravesical lentamente durante 5 minutos ou de acordo com a política institucional (se sentir dor no momento da administração do tratamento PARE e procure aconselhamento médico);
- Feche a braçadeira do coletor para que não haja drenagem por 1 a 2 horas ou conforme política institucional;
- Após a instilação, alguns médicos recomendam a rotação da posição, por exemplo, prono/supino/lateral esquerdo/lateral direito a cada 15 minutos;
- Drenar o líquido para o saco coletor.

Pós-administração:

- Remover sistema fechado.
- Incentivar o paciente a beber 400mL de água 30 minutos antes do tempo para esvaziar ou drenar o sistema;
- Incentivar 2-3 litros de líquido nas primeiras 24 horas, a menos que contraindicado, chá, café, refrigerantes cafeinados podem aumentar a irritação da bexiga e devem ser evitados;
- Ao urinar os pacientes devem estar sentados para evitar o aerossol aerotransportado da droga;
- Após a micção da tampa do vaso sanitário deve ser fechada e o vaso sanitário com descarga dupla, o paciente deve lavar bem as mãos.

Aconselhar o paciente:

- Para aumentar a ingestão de líquidos, a menos que seja medicamento contraindicado;
- Que a disúria pode estar presente ao urinar 3 a 4 horas após a instilação e pode durar alguns dias;
- Considerar paracetamol, um alcalinizador urinário e aumento da ingestão de líquidos para queimação e irritação após a instilação;
- Para lavar ou tomar banho se alguma área da pele estiver contaminada com urina nos primeiros dias após o tratamento;
- NÃO realizar uroculturas 72 horas após cada tratamento, a menos que seja urgente;
- Continuar as precauções de manuseio seguro até 7 dias após a conclusão do(s) medicamento(s).

Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo
MVAC Doses Densas	1º.	Akynzeo 300mg/0,56mg (não SUS) Cápsula ou	1 Cápsula	V.O	N.A	D2	14 dias	4 ciclos	Alto	D1: 2:30 D2: 7:00
		Ondansetrona	D1: 8mg D2: 16mg	E.V S.F 0,9% 20-100mL	5-15 minutos	D1-D2				
	2º.	Dexametasona	10mg			D1-D2				
	3º.	Doxorrubicina	30mg/m²	E.V S.F 0,9% 100mL	10 minutos	D2				
	4º.	Vimblastina	3mg/m²	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D2				
	5º.	Metotrexato	30mg/m²	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1				
	6º.	Cloreto de Potássio 19,1%	1 Ampola	E.V S.F 0,9% 1000mL	90 minutos	D2				
		Sulfato de Magnésio 10% 1000mg	1 Ampola							
	7º.	Cisplatina	70mg/m²	E.V S.F 0,9% 500mL	120 minutos	D2				
	7º.	Manitol 20%	1 Frasco	250mL	120 minutos	D2				
	8º.	S.F 0,9%	1 Frasco	E.V S.F 0,9% 100mL	10 minutos	D1				
	9º.	Hidratação	1 Frasco	E.V S.F 0,9% 1000mL	50 minutos	D2				
	10º.	Granulokine ou	300mcg	S.C Pronto para uso	N.A	D3-D9				
	11º.	Pegfilgrastim	6mg	S.C Pronto p/ uso	N.A	D3				
	12º.	Dexametasona Comprimido 4mg	4mg	V.O	N.A	D3-D5 12/12 horas				
13º.	Ondansetrona Comprimido 8mg	8mg	V.O	N.A	D3-D5 12/12 horas SUS					
Cisplatina Doxorrubicina Metotrexato Vimblastina	Ajustes posológicos:									
	Toxicidade hematológica									
	Contagem Absoluta de Neutrófilos x 10º/L (exame de sangue pré-tratamento)									
	500 a menos de 1.000		Retardar o tratamento até a recuperação							
	menos de 500		Retardar o tratamento até a recuperação e reduzir metotrexato, vimblastina, doxorrubicina e cisplatina em 25% para ciclos subsequentes							
	Neutropenia febril		Retardar o tratamento até a recuperação e reduzir metotrexato, vimblastina, doxorrubicina e cisplatina em 25% para ciclos subsequentes							
	Plaquetas x 10º/L (exame de sangue pré-tratamento)									
	75 a menos de 100		O tratamento deve continuar se o paciente estiver clinicamente bem							
	50 a menos de 75		Retardar o tratamento até a recuperação							
	menos de 50		Retardar o tratamento até a recuperação e reduzir metotrexato, vimblastina, doxorrubicina e cisplatina em 25% para ciclos subsequentes							
	Recomendações de dosagem renal									
	Cl/Cr (mL/min/1,73m²)		Cisplatina		Doxorrubicina		Metotrexato		Vimblastina	
	≥60		Dose completa		Dose completa		Dose completa		Dose completa	
	45-59		Dose completa ou considere uma redução de 25% Potencial para aumento do risco de eventos adversos		Dose completa		Dose completa ou considere uma redução de 25% Potencial para aumento do risco de eventos adversos		Dose completa	
	30-44		Use protocolo alternativo		Use protocolo alternativo		Use protocolo alternativo		Use protocolo alternativo	
	15-29		Use protocolo alternativo		Use protocolo alternativo		Use protocolo alternativo		Use protocolo alternativo	
	<15 (sem terapia de substituição renal)		Use protocolo alternativo		Use protocolo alternativo		Use protocolo alternativo		Use protocolo alternativo	
	Comprometimento hepático									

	Disfunção hepática	
	Moderada	Reduzir a vimblastina e a doxorrubicina em 25%
	Moderado	Reduzir a vimblastina e a doxorrubicina em 50%
	Grave	Omitir vimblastina e doxorrubicina
	Neuropatia periférica	
	Segundo Grau que está presente no início do próximo ciclo	Reduzir à cisplatina e a vimblastina em 25%; se persistente, reduzir a cisplatina e a vimblastina em 50%
	Terceiro ou Quarto Grau	Omitir cisplatina e vimblastina
	Mucosite e estomatite	
	Segundo Grau	Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir as doses para ciclos subsequentes da seguinte forma Primeira ocorrência: Sem redução da dose Segunda ocorrência: Reduzir em 25% o metotrexato, a vimblastina, a doxorrubicina e a cisplatina Terceira ocorrência: Reduzir em 50% o metotrexato, a vimblastina, a doxorrubicina e a cisplatina Quarta ocorrência: Omitir tratamento
	Terceiro ou Quarto Grau	Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para ciclos subsequentes da seguinte forma Primeira ocorrência: Reduzir em 50% o metotrexato, a vimblastina, a doxorrubicina e a cisplatina Segunda ocorrência: Omitir tratamento
Referência:		
1. CHOUETIRI; et al. Neoadjuvant Dose-dense methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin with pegfilgrastim support in muscle-invasive urothelial CANCER: pathologic, radiologic, and biomarker correlates; Journal of Clinical Oncology 32, Nº. 18; Pages: 1889-1894; 2014.		

Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo
MVAC Doses Convencionais	1º.	Akynzeo 300mg/0,56mg (não SUS) Cápsula ou	1 Cápsula	V.O	N.A	D2	21 dias	4 ciclos	Alto	D1: 2:30 D2: 7:00
		Ondansetrona	D1: 8mg D2: 16mg	E.V S.F 0,9% 20-100mL	5-15 minutos	D1-D2				
	2º.	Dexametasona	10mg			D1-D2				
	3º.	Doxorrubicina	30mg/m²	E.V S.F 0,9% 100mL	10 minutos	D2				
	4º.	Vimblastina	3mg/m²	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D2				
	5º.	Metotrexato	30mg/m²	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1				
	6º.	Cloreto de Potássio 19,1%	1 Ampola	E.V S.F 0,9% 1000mL	90 minutos	D2				
		Sulfato de Magnésio 10% 1000mg	1 Ampola							
	7º.	Cisplatina	70mg/m²	E.V S.F 0,9% 500mL	120 minutos	D2				
	7º.	Manitol 20%	1 Frasco	250mL	120 minutos	D2				
	8º.	S.F 0,9%	1 Frasco	E.V S.F 0,9% 100mL	10 minutos	D1				
	9º.	Hidratação	1 Frasco	E.V S.F 0,9% 1000mL	50 minutos	D2				
	10º.	Granulokine ou	300mcg	S.C Pronto para uso	N.A	D3-D9				
	11º.	Pegfilgrastim	6mg	S.C Pronto p/ uso	N.A	D3				
	12º.	Dexametasona Comprimido 4mg	4mg	V.O	N.A	D3-D5 12/12 horas				
13º.	Ondansetrona Comprimido 8mg	8mg	V.O	N.A	D3-D5 12/12 horas SUS					
Cisplatina Doxorrubicina Metotrexato Vimblastina	Ajustes posológicos:									
	Toxicidade hematológica									
	Contagem Absoluta de Neutrófilos x 10 ⁹ /L (exame de sangue pré-tratamento)									
	500 a menos de 1.000		Retardar o tratamento até a recuperação							
	menos de 500		Retardar o tratamento até a recuperação e reduzir metotrexato, vimblastina, doxorrubicina e cisplatina em 25% para ciclos subsequentes							
	Neutropenia febril		Retardar o tratamento até a recuperação e reduzir metotrexato, vimblastina, doxorrubicina e cisplatina em 25% para ciclos subsequentes							
	Plaquetas x 10 ⁹ /L (exame de sangue pré-tratamento)									
	75 a menos de 100		O tratamento deve continuar se o paciente estiver clinicamente bem							
	50 a menos de 75		Retardar o tratamento até a recuperação							
	menos de 50		Retardar o tratamento até a recuperação e reduzir metotrexato, vimblastina, doxorrubicina e cisplatina em 25% para ciclos subsequentes							
	Recomendações de dosagem renal									
	Cl/Cr (mL/min/1,73m²)		Cisplatina		Doxorrubicina		Metotrexato		Vimblastina	
	≥60		Dose completa		Dose completa		Dose completa		Dose completa	
	45-59		Dose completa* Ou Considere uma redução de 25% Potencial para aumento do risco de eventos adversos		Dose completa		Dose completa* Ou Considere uma redução de 25% Potencial para aumento do risco de eventos adversos		Dose completa	
	30-44		Use protocolo alternativo		Use protocolo alternativo		Use protocolo alternativo		Use protocolo alternativo	
	15-29		Use protocolo alternativo		Use protocolo alternativo		Use protocolo alternativo		Use protocolo alternativo	
	<15 (sem terapia de substituição renal)		Use protocolo alternativo		Use protocolo alternativo		Use protocolo alternativo		Use protocolo alternativo	

	Comprometimento hepático	
	Disfunção hepática	
	Moderada	Reduzir a vimblastina e a doxorrubicina em 25%
	Moderado	Reduzir a vimblastina e a doxorrubicina em 50%
	Grave	Omitir vimblastina e doxorrubicina
	Neuropatia periférica	
	Segundo Grau que está presente no início do próximo ciclo	Reduzir à cisplatina e a vimblastina em 25%; se persistente, reduzir a cisplatina e a vimblastina em 50%
	Terceiro ou Quarto Grau	Omitir cisplatina e vimblastina.
	Mucosite e estomatite	
	Segundo Grau	Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir as doses para ciclos subsequentes da seguinte forma Primeira ocorrência: Sem redução da dose Segunda ocorrência: Reduzir em 25% o metotrexato, a vimblastina, a doxorrubicina e a cisplatina Terceira ocorrência: Reduzir em 50% o metotrexato, a vimblastina, a doxorrubicina e a cisplatina Quarta ocorrência: Omitir tratamento
	Terceiro ou Quarto Grau	Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para ciclos subsequentes da seguinte forma Primeira ocorrência: Reduzir em 50% o metotrexato, a vimblastina, a doxorrubicina e a cisplatina Segunda ocorrência: Omitir tratamento
	Referência:	
	1. CHOUÉIRI; et al. Neoadjuvant Dose-dense methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin with pegfilgrastim support in muscle-invasive urothelial CANCER: pathologic, radiologic, and biomarker correlates; Journal of Clinical Oncology 32, Nº. 18; Pages: 1889-1894; 2014.	

Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo
Mitomicina Dose única após RTU	1º.	Mitomicina	40mg	Intravesical S.F 0,9% 50mL	15 minutos nas posições: Dorsal Ventral; Lateral Direita e Lateral Esquerda	D1	Dose única Até no máximo 6 horas após a cirurgia	1 ciclo	N.A	2:30
	1º.	Mitomicina	40mg	Intravesical S.F 0,9% 50mL	15 minutos nas posições: Dorsal Ventral; Lateral Direita e Lateral Esquerda	D1, D8, D15, D22, D29, D36	6 Semanas	1 Ciclo	N.A	2:30

Observações:
Não há ajustes de posologia.
Não Administrar se suspeita de ferimento cirúrgico ou na sondagem.

Administração:

- Cateterizar o paciente conforme política institucional. Se o cateterismo tiver sido traumático, não prossiga com o tratamento. O tratamento deve ser adiado;
- Certifique-se de que o cateter está dentro da bexiga e drene toda a urina;
- Administração intravesical de gemcitabina;
- Em todos os momentos um sistema fechado deve ser mantido;
- Administrar a gemcitabina por via intravesical lentamente durante 5 minutos ou de acordo com a política institucional (se sentir dor no momento da administração do tratamento PARE e procure aconselhamento médico);
- Feche a braçadeira do coletor para que não haja drenagem por 1 a 2 horas ou conforme política institucional;
- Após a instilação, alguns médicos recomendam a rotação da posição, por exemplo, prono/supino/lateral esquerdo/lateral direito a cada 15 minutos;
- Drenar o líquido para o saco coletor.

Pós-administração:

- Remover sistema fechado.
- Incentivar o paciente a beber 400mL de água 30 minutos antes do tempo para esvaziar ou drenar o sistema;
- Incentivar 2-3 litros de líquido nas primeiras 24 horas, a menos que contraindicado, chá, café, refrigerantes cafeinados podem aumentar a irritação da bexiga e devem ser evitados;
- Ao urinar os pacientes devem estar sentados para evitar o aerossol aerotransportado da droga;
- Após a micção da tampa do vaso sanitário deve ser fechada e o vaso sanitário com descarga dupla, o paciente deve lavar bem as mãos.

Aconselhar o paciente:

- Para aumentar a ingestão de líquidos, a menos que seja medicamento contraindicado;
- Que a disúria pode estar presente ao urinar 3 a 4 horas após a instilação e pode durar alguns dias;
- Considerar paracetamol, um alcalinizador urinário e aumento da ingestão de líquidos para queimação e irritação após a instilação;
- Para lavar ou tomar banho se alguma área da pele estiver contaminada com urina nos primeiros dias após o tratamento;
- NÃO realizar uroculturas 72 horas após cada tratamento, a menos que seja urgente;
- Continuar as precauções de manuseio seguro até 7 dias após a conclusão do(s) medicamento(s).

Existe um pequeno risco de extravasamento de mitomicina no pós-operatório, onde o medicamento vaza através da parede da bexiga, causando lesões graves nos tecidos com necrose peritoneal, formação de fístulas e dor crônica.

Referência:

1. Huncharek, M., J. Geschwind & B. Witherspoon. et al. 2000. "Intravesical chemotherapy prophylaxis in primary superficial bladder cancer: a meta-analysis of 3703 patients from 11 randomized trials." J Clin Epidemiol 53 (7):76-80.

2. Sylvester, R., W. Oosterlinck & J. Witjes. 2008."The schedule and duration of intravesical chemotherapy in patients with non-muscle-invasive bladder cancer: a systematic review of the published results of randomized clinical trials." Eur Urol 53(4):709-19.

3. Bohle, A. & P. Bock 2004. "Intravesical bacille Calmette-Guerin versus mitomycin C in superficial bladder cancer: formal meta-analysis of comparative studies on tumor progression." Urology 63(4):682-6; discussion 686-7

4. Sylvester, R., A. van der Meijden & D. Lamm. 2002. "Intravesical bacillus Calmette-Guerin reduces the risk of progression in patients with superficial bladder cancer: a meta-analysis of the published results of randomized clinical trials." J Urol 168(5):1964-70

5. Malmstrom, P., R. Sylvester & D. Crawford. et al. 2009. "An individual patient data meta-analysis of the long-term outcome of randomised studies comparing intravesical mitomycin C versus bacillus Calmette-Guerin for non-muscle-invasive bladder cancer." Eur Urol 56(2):247-56.

6. Shang, P., J. Kwong & Z. Wang et al. 2011."Intravesical Bacillus Calmette-Guerin versus epirubicin for Ta and T1 bladder cancer." Cochrane Database Syst Rev May 11(5).

7. Malmstrom, P. U., H. Wijkstrom, C. Lundholm, et al. 1999. "5-year followup of a randomized prospective study comparing mitomycin C and bacillus Calmette-Guerin in patients with superficial bladder carcinoma. Swedish-Norwegian Bladder Cancer Study Group." J Urol. 161(4):1124-1127.

8. Witjes, W. P., J. A. Witjes, G. O. Oosterhof, et al. 1996. "Update on the Dutch Cooperative Trial: mitomycin versus bacillus Calmette-Guerin-Tice versus bacillus Calmette-Guerin RIVM in the treatment of patients with pTA-pT1 papillary carcinoma and carcinoma in situ of the urinary bladder. Dutch South East Cooperative Urological Group." Semin.Urol.Oncol. 14(1 Suppl 1):10-16.

Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo
	1º.	Difenidramina	50mg	E.V S.F 0,9% 100mL	30 minutos	D1, D8, D15	28 dias	T.L. P.D.	Baixo	3:00
	2º.	Cimetidina	300mg	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1, D8, D15				
	3º.	Dexametasona	10mg	E.V Push S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1, D8, D15				
	4º.	Paclitaxel	80mg/m²	E.V S.F 0,9% 250mL S/PVC [0,3-1,2mg/mL]	60 minutos	D1, D8, D15				
	5º.	S.F 0,9%	1 Frasco	E.V S.F 0,9% 100mL	10 minutos	D1, D8, D15				
Ajustes posológicos:										
Paclitaxel	Toxicidade hematológica									
	Contagem Absoluta de Neutrófilos x 10 ⁹ /L (exame de sangue pré-tratamento)									
	1.000 a menos de 1.500			O tratamento deve continuar se o paciente estiver clinicamente bem						
	500 a menos de 1.000			Retardar o tratamento até a recuperação						
	menos de 500			Atrasar o tratamento até a recuperação e considerar a redução do paclitaxel em 25% para os ciclos subsequentes						
	Neutropenia febril			Atrasar o tratamento até a recuperação e considerar a redução do paclitaxel em 25% para os ciclos subsequentes						
	Plaquetas x 10 ⁹ /L (exame de sangue pré-tratamento)									
	75 a menos de 100			A recomendação geral é adiar, no entanto, se o paciente estiver clinicamente bem, pode ser apropriado continuar o tratamento						
	50 a menos de 75			Retardar o tratamento até a recuperação						
	menos de 50			Atrasar o tratamento até a recuperação e considerar a redução do paclitaxel em 25% para os ciclos subsequentes						
	Recomendações de dosagem renal									
	Cl/Cr (mL/min/1,73m²)			Paclitaxel						
	≥60			Dose completa						
	45-59			Dose completa						
	30-44			Dose completa						
	15-29			Dose completa						
	<15 (sem terapia de substituição renal)			Dose completa Potencial para aumento do risco de eventos adversos						
	Comprometimento hepático									
	Disfunção hepática									
	Moderada			Reduzir o paclitaxel em 25%						
	Moderado			Reduzir o paclitaxel em 50%						
	Grave			Omitir paclitaxel						
	Neuropatia periférica									
	Segundo Grau que está presente no início do próximo ciclo			Reduzir o paclitaxel em 25% Se persistente, reduzir o paclitaxel em 50%						
	Terceiro ou Quarto Grau			Omitir paclitaxel						
	Mucosite e estomatite									
	Segundo Grau			Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução da dose Segunda ocorrência: Reduzir o paclitaxel em 25% Terceira ocorrência: Reduzir o paclitaxel em 50% Quarta ocorrência: Omitir paclitaxel						
	Terceiro ou Quarto Grau			Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir o paclitaxel em 50% Segunda ocorrência: Omitir paclitaxel						
Referência:										
1. BC CANCER AGENCY.										

Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo
	1º.	Difenidramina	50mg	E.V S.F 0,9% 100mL	30 minutos	D1	21 dias	T.L. P.D.	Baixo	5:00
	2º.	Cimetidina	300mg	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1				
	3º.	Dexametasona	20mg	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1				
	4º.	Paclitaxel	175mg/m²	E.V S.F 0,9% 500mL S/PVC [0,3-1,2mg/mL]	180 minutos	D1				
	5º.	S.F 0,9%	1 Frasco	E.V S.F 0,9% 100mL	10 minutos	D1				
Paclitaxel (Alternativo)	Ajustes posológicos:									
	Toxicidade hematológica									
	Contagem Absoluta de Neutrófilos x 10 ⁹ /L (exame de sangue pré-tratamento)									
	1.000 a menos de 1.500			O tratamento deve continuar se o paciente estiver clinicamente bem						
	500 a menos de 1.000			Retardar o tratamento até a recuperação						
	menos de 500			Atrasar o tratamento até a recuperação e considerar a redução do paclitaxel em 25% para os ciclos subsequentes						
	Neutropenia febril			Atrasar o tratamento até a recuperação e considerar a redução do paclitaxel em 25% para os ciclos subsequentes						
	Plaquetas x 10 ⁹ /L (exame de sangue pré-tratamento)									
	75 a menos de 100			A recomendação geral é adiar, no entanto, se o paciente estiver clinicamente bem, pode ser apropriado continuar o tratamento						
	50 a menos de 75			Retardar o tratamento até a recuperação						
	menos de 50			Atrasar o tratamento até a recuperação e considerar a redução do paclitaxel em 25% para os ciclos subsequentes						
	Recomendações de dosagem renal									
	Cl/Cr (mL/min/1,73m²)			Paclitaxel						
	≥60			Dose completa						
	45-59			Dose completa						
	30-44			Dose completa						
	15-29			Dose completa						
	<15 (sem terapia de substituição renal)			Dose completa Potencial para aumento do risco de eventos adversos						
	Comprometimento hepático									
	Disfunção hepática									
	Moderada			Reduzir o paclitaxel em 25%						
	Moderado			Reduzir o paclitaxel em 50%						
	Grave			Omitir paclitaxel						
	Neuropatia periférica									
	Segundo Grau que está presente no início do próximo ciclo			Reduzir o paclitaxel em 25% Se persistente, reduzir o paclitaxel em 50%						
	Terceiro ou Quarto Grau			Omitir paclitaxel						
	Mucosite e estomatite									
	Segundo Grau			Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução da dose Segunda ocorrência: Reduzir o paclitaxel em 25% Terceira ocorrência: Reduzir o paclitaxel em 50% Quarta ocorrência: Omitir paclitaxel						
	Terceiro ou Quarto Grau			Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir o paclitaxel em 50% Segunda ocorrência: Omitir paclitaxel						
	Referência:									
	1. BC CANCER AGENCY.									

Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo
	1º.	Pembrolizumabe	200mg	E.V S.F 0,9% 100mL [1-10mg/mL]	30 minutos	D1	21 dias	Máximo 35 ciclos	Mínimo	2:00
	2º.	S.F 0,9%	1 Frasco	E.V S.F 0,9% 100mL	10 minutos	D1				
Pembrolizumabe (3w)	Redução da dose não é recomendada.									
	Não é necessário ajuste de dose em idosos, insuficiência renal leve ou moderada ou insuficiência hepática leve.									
	Hepatite imunitária: Os doentes devem ser monitorizados quanto a alterações da função hepática (no início do tratamento, periodicamente durante o tratamento e conforme indicado com base na avaliação clínica) e sintomas de hepatite e devem ser excluídas outras causas. Devem ser administrados corticosteroides (dose inicial de 0,5-1mg/kg/dia (para acontecimentos de Segundo Grau) e de 1-2mg/kg/dia (para acontecimentos de Maior ou igual ao Terceiro Grau) de Prednisona ou equivalente seguido de redução lenta) e, com base na gravidade do aumento das enzimas hepáticas, o Pembrolizumabe deve ser suspenso ou interrompido definitivamente.									
	Nefrite imunitária: Os doentes devem ser monitorizados quanto a alterações da função renal e devem ser excluídas outras causas de disfunção renal. Devem ser administrados corticosteroides para acontecimentos de Segundo Grau (dose inicial de 1-2mg/kg/dia de Prednisona ou equivalente seguido de redução lenta) e, com base na gravidade do aumento da creatinina, o Pembrolizumabe deve ser suspenso para nefrite de Segundo Grau e interrompido definitivamente para nefrite de Terceiro ou Quarto Grau.									
	Pneumonite imunitária: A suspeita de pneumonite deve ser confirmada através de exames imagiológicos e devem ser excluídas outras causas. Devem ser administrados corticosteroides para acontecimentos de Segundo Grau (dose inicial de 1-2mg/kg/dia de Prednisona ou equivalente, seguido de redução lenta); Pembrolizumabe deve ser suspenso para pneumonite de Segundo Grau, e interrompido definitivamente para pneumonite de Terceiro Grau, Quarto Grau ou Segundo Grau recorrente.									
	Endocrinopatias imunomediada: Relatou-se hipofisite. Monitorar os pacientes quanto a sinais e sintomas de hipofisite (incluindo hipopituitarismo e insuficiência adrenal secundária) e excluir outras causas. Administrar corticosteroides para tratar insuficiência adrenal secundária e reposição hormonal adicional conforme indicado clinicamente, suspender em caso de hipofisite moderada (Segundo Grau), suspender ou descontinuar em caso de hipofisite grave (Terceiro Grau) ou com risco de morte. (Quarto Grau).Relatou-se diabetes mellitus tipo 1, incluindo cetoacidose diabética. Monitorar os pacientes quanto a hiperglicemia ou outros sinais e sintomas de diabetes. Administrar insulina em caso de diabetes tipo 1 e suspender em caso de hiperglicemia grave até atingir o controle metabólico. Distúrbios tireoideanos foram relatados, e podem ocorrer a qualquer momento no tratamento; portanto, monitorar os pacientes quanto a alterações na função tireoidiana (no início do tratamento, periodicamente durante o tratamento e conforme indicado com base na avaliação clínica) e sinais e sintomas clínicos de distúrbios tireoideanos. O hipotireoidismo pode ser controlado com terapia de reposição sem interrupção do tratamento e sem corticosteroides. O hipertireoidismo pode ser controlado sintomaticamente. Suspender ou descontinuar em caso de hipertireoidismo grave (Terceiro Grau) ou com risco de morte (Quarto Grau).									
	Reações graves de pele: Reações graves de pele imunomediadas foram reportadas. Pacientes com suspeita de reações graves de pele devem ser monitorados e outras causas devem ser excluídas. Baseada na gravidade da reação adversa, suspender ou descontinuar permanentemente o tratamento e administrar corticosteróides. Foram reportados casos de síndrome de Stevens-Johnson (SJS) e necrólise epidérmica tóxica (NET), alguns casos com desfechos fatais, em pacientes tratados. Em caso de sinais ou sintomas de SJS ou NET, suspender o tratamento e encaminhar o paciente para atendimento especializado para avaliação e tratamento. Em caso de confirmação de SJS ou NET, descontinuar permanentemente o tratamento com Pembrolizumabe.									
	Reações relacionadas com a infusão: Reações graves à infusão, incluindo hipersensibilidade e anafilaxia, foram relatadas. Em caso de reações graves à infusão, parar a infusão e descontinuar permanentemente. Os pacientes com reação leve ou moderada à infusão podem continuar a receber Pembrolizumabe desde que mantidos sob cuidadosa observação; pode-se considerar a pré-medicação com antipirético e anti-histamínico.									
	Outras reações adversas imunomediada: As seguintes reações adversas imunomediadas clinicamente significantes adicionais foram relatadas em menos de 1% de pacientes tratados: uveíte, miosite, síndrome de Guillain-Barré e pancreatite. Têm sido relatados casos dessas reações adversas imunomediadas, alguns dos quais graves, em estudos clínicos ou no uso pós-comercialização. A seguinte reação adversa foi reportada em outros estudos clínicos ou em uso pós comercialização: miocardite. Rejeição de transplante de órgãos sólidos foi relatada no uso pós-comercialização em pacientes tratados. O tratamento pode aumentar o risco de rejeição em receptores de transplante de órgãos sólidos. Considere o benefício do tratamento com Pembrolizumabe versus o risco da possibilidade de rejeição de órgãos nesses pacientes.									
	Referência: 1. BELLMUNT; et al. Pembrolizumabe as Second-line therapy for advcaned urothelial carcinoma. New England Jornal of Medicine; Nº. 376; Pages: 1015-26; 2017.									

Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo
	1º.	Pembrolizumabe	400mg	E.V S.F 0,9% 100mL [1-10mg/mL]	30 minutos	D1	42 dias	Máximo 18 ciclos	Mínimo	2:00
	2º.	S.F 0,9%	1 Frasco	E.V S.F 0,9% 100mL	10 minutos	D1				
Pembrolizumabe (6w)	Redução da dose não é recomendada.									
	Não é necessário ajuste de dose em idosos, insuficiência renal leve ou moderada ou insuficiência hepática leve.									
	Hepatite imunitária: Os doentes devem ser monitorizados quanto a alterações da função hepática (no início do tratamento, periodicamente durante o tratamento e conforme indicado com base na avaliação clínica) e sintomas de hepatite e devem ser excluídas outras causas. Devem ser administrados corticosteroides (dose inicial de 0,5-1mg/kg/dia (para acontecimentos de Segundo Grau) e de 1-2mg/kg/dia (para acontecimentos de Maior ou igual ao Terceiro Grau) de Prednisona ou equivalente seguido de redução lenta) e, com base na gravidade do aumento das enzimas hepáticas, o Pembrolizumabe deve ser suspenso ou interrompido definitivamente.									
	Nefrite imunitária: Os doentes devem ser monitorizados quanto a alterações da função renal e devem ser excluídas outras causas de disfunção renal. Devem ser administrados corticosteroides para acontecimentos de Segundo Grau (dose inicial de 1-2mg/kg/dia de Prednisona ou equivalente seguido de redução lenta) e, com base na gravidade do aumento da creatinina, o Pembrolizumabe deve ser suspenso para nefrite de Segundo Grau e interrompido definitivamente para nefrite de Terceiro ou Quarto Grau.									
	Pneumonite imunitária: A suspeita de pneumonite deve ser confirmada através de exames imagiológicos e devem ser excluídas outras causas. Devem ser administrados corticosteroides para acontecimentos de Segundo Grau (dose inicial de 1-2mg/kg/dia de Prednisona ou equivalente, seguido de redução lenta); Pembrolizumabe deve ser suspenso para pneumonite de Segundo Grau, e interrompido definitivamente para pneumonite de Terceiro Grau, Quarto Grau ou Segundo Grau recorrente.									
	Endocrinopatias imunomediada: Relatou-se hipofisite. Monitorar os pacientes quanto a sinais e sintomas de hipofisite (incluindo hipopituitarismo e insuficiência adrenal secundária) e excluir outras causas. Administrar corticosteroides para tratar insuficiência adrenal secundária e reposição hormonal adicional conforme indicado clinicamente, suspender em caso de hipofisite moderada (Segundo Grau), suspender ou descontinuar em caso de hipofisite grave (Terceiro Grau) ou com risco de morte. (Quarto Grau). Relatou-se diabetes mellitus tipo 1, incluindo cetoacidose diabética. Monitorar os pacientes quanto a hiperglicemia ou outros sinais e sintomas de diabetes. Administrar insulina em caso de diabetes tipo 1 e suspender em caso de hiperglicemia grave até atingir o controle metabólico. Distúrbios tireoidianos foram relatados, e podem ocorrer a qualquer momento no tratamento; portanto, monitorar os pacientes quanto a alterações na função tireoidiana (no início do tratamento, periodicamente durante o tratamento e conforme indicado com base na avaliação clínica) e sinais e sintomas clínicos de distúrbios tireoidianos. O hipotireoidismo pode ser controlado com terapia de reposição sem interrupção do tratamento e sem corticosteroides. O hipertireoidismo pode ser controlado sintomaticamente. Suspender ou descontinuar em caso de hipertireoidismo grave (Terceiro Grau) ou com risco de morte (Quarto Grau).									
	Reações graves de pele: Reações graves de pele imunomediadas foram reportadas. Pacientes com suspeita de reações graves de pele devem ser monitorados e outras causas devem ser excluídas. Baseada na gravidade da reação adversa, suspender ou descontinuar permanentemente o tratamento e administrar corticosteroides. Foram reportados casos de síndrome de Stevens-Johnson (SJS) e necrólise epidérmica tóxica (NET), alguns casos com desfechos fatais, em pacientes tratados. Em caso de sinais ou sintomas de SJS ou NET, suspender o tratamento e encaminhar o paciente para atendimento especializado para avaliação e tratamento. Em caso de confirmação de SJS ou NET, descontinuar permanentemente o tratamento com Pembrolizumabe.									
	Reações relacionadas com a infusão: Reações graves à infusão, incluindo hipersensibilidade e anafilaxia, foram relatadas. Em caso de reações graves à infusão, parar a infusão e descontinuar permanentemente. Os pacientes com reação leve ou moderada à infusão podem continuar a receber Pembrolizumabe desde que mantidos sob cuidadosa observação; pode-se considerar a pré-medicação com antipirético e anti-histamínico.									
	Outras reações adversas imunomediada: As seguintes reações adversas imunomediadas clinicamente significantes adicionais foram relatadas em menos de 1% de pacientes tratados: uveíte, miosite, síndrome de Guillain-Barré e pancreatite. Têm sido relatados casos dessas reações adversas imunomediadas, alguns dos quais graves, em estudos clínicos ou no uso pós-comercialização. A seguinte reação adversa foi reportada em outros estudos clínicos ou em uso pós comercialização: miocardite. Rejeição de transplante de órgãos sólidos foi relatada no uso pós-comercialização em pacientes tratados. O tratamento pode aumentar o risco de rejeição em receptores de transplante de órgãos sólidos. Considere o benefício do tratamento com Pembrolizumabe versus o risco da possibilidade de rejeição de órgãos nesses pacientes.									
	Referência: 1. BELLMUNT; et al. Pembrolizumabe as Second-line therapy for advcaned urothelial carcinoma. New England Jornal of Medicine; Nº. 376; Pages: 1015-26; 2017.									

Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo
Vinflunina	1º.	Vinflunina	320mg/m²	E.V S.F 0,9% 250mL	20 minutos	D1	21 dias	T.L. P.D.	Mínimo	2:30
	2º.	S.F 0,9%	1 Frasco	E.V S.F 0,9% 100mL	10 minutos	D1				
	Observações: A dose pode ser reduzida para 280mg/m² se ECOG 2. Doentes com idade igual ou superior a 80 anos, considerar a dose inicial de 250mg/m².									
	Ajustes posológicos:									
	Dose na insuficiência renal					Cl/Cr 40-60 mL/min: 280mg/m², administrada uma vez a cada 3 semanas; ClCr <40mL/min: 250mg/m² a cada 3 semanas				
Dose na insuficiência hepática					250mg/m² a cada 21 dias na Grau A; 200mg/m² a cada 21 dias na Grau B e C.					
Ajuste de dose na toxicidade hematológica					Em doentes com Contagem Absoluta de Neutrófilos <1.000/mm³ ou plaquetas <100.000/mm³ no dia da administração, o tratamento deve ser adiado até a recuperação (Contagem Absoluta de Neutrófilos ≥1.000/mm³ e plaquetas ≥100.000/mm³). Se a recuperação não ocorrer dentro de 2 semanas, o tratamento deverá ser interrompido definitivamente. Em caso de neutropenia de Quarto Grau (Contagem Absoluta de Neutrófilos <500/mm³) durante mais de 7 dias de neutropenia febril, é recomendado o ajuste da dose (ver tabela abaixo). No dia da perfusão, no caso de toxicidade orgânica de Segundo Grau, o tratamento deve ser adiado até à recuperação para Graus 0, 1 ou o inicial (linha de base)					
Referência: 1. BC CANCER AGENCY.										

3. CABEÇA E PESCOÇO

3.1 Doença localizada

Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo
Carboplatina Semanal Concomitante Radioterapia	1º.	Akynzeo 300mg/0,56mg (não SUS) Cápsula ou	1 Cápsula	V.O	N.A	D1	7 dias	7 semanas	Alto	2:30
		Ondansetrona	16mg	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1				
	2º.	Dexametasona	10mg							
	3º.	Carboplatina	AUC 2	E.V S.G 5% 250mL [0,5-10mg/mL]	30 minutos	D1				
	4º.	S.F 0,9%	1 Frasco	E.V S.F 0,9% 100mL	10 minutos	D1				
	5º.	Dexametasona Comprimido 4mg	4mg	V.O	N.A	D2-D4 12/12 horas Semanal				
	6º.	Ondansetrona Comprimido 8mg	8mg	V.O	N.A	D2-D4 12/12 horas Semanal SUS				
	Ajustes posológicos:									
	Toxicidade hematológica									
	Contagem Absoluta de Neutrófilos x 10 ⁹ /L (exame de sangue pré-tratamento)									
	500 a menos de 1.000			Adiar o tratamento até a recuperação						
	menos de 500			Adiar o tratamento até a recuperação e considere reduzir a carboplatina em 25% nos ciclos subsequentes						
	Neutropenia febril			Adiar o tratamento até a recuperação e considere reduzir a carboplatina em 25% nos ciclos subsequentes						
Plaquetas x 10 ⁹ /L (exame de sangue pré-tratamento)										
75 a menos de 100			O tratamento deve continuar se o paciente estiver clinicamente bem.							
50 a menos de 75			Adiar o tratamento até a recuperação							
menos de 50			Adiar o tratamento até a recuperação e considere reduzir a carboplatina em 25% nos ciclos subsequentes							
Insuficiência renal										
Recalcular a dose de carboplatina usando a fórmula de Calvert										
Insuficiência hepática										
Não é necessária modificação de dose										
Mucosite e estomatite										
A mucosite é comum com este protocolo; recomenda-se discussão com os médicos responsáveis pelo tratamento, incluindo oncologistas de radiação, antes da modificação da dose										
Referência:										
1. HAMAUCHI, S.; et al. Safety and efficacy of concurrent carboplatin plus radiotherapy for locally advcaned head and neck câncer patients ineligible for treatment with cisplatin; Japanese Journal of Clinical Oncology; Vol 45; Nº. 12; Pages: 1116-1121; 2015.										

Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo	
Cetuximabe Semanal Concomitante Radioterapia	1º.	Difenidramina	50mg	E.V S.F 0,9% 100mL	30 minutos	D1	7 dias	7 semanas	Baixo	3:00	
	2º.	Cimetidina	300mg	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1					
	3º.	Ondansetrona	8mg	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1					
	4º.	Cetuximabe	Ataque: 400mg/m² Subsequente: 250mg/m²	E.V S.F 0,9% 400mL	120 minutos	D1					
	5º.	S.F 0,9%	1 Frasco	E.V S.F 0,9% 100mL	10 minutos	D1					
	Ajustes posológicos:										
	Insuficiência renal										
	Não é necessária modificação de dose										
	Insuficiência hepática										
	Não é necessária modificação de dose										
	Toxicidade hematológica										
	Contagem Absoluta de Neutrófilos x 10 ⁹ /L (exame de sangue pré-tratamento)										
	1.000 a menos de 1.500		O tratamento deve continuar se o paciente estiver clinicamente bem								
	500 a menos de 1.000		Adiar o tratamento até a recuperação								
	menos de 500		Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir em 25% nos ciclos subsequentes								
	Neutropenia febril		Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir em 25% nos ciclos subsequentes								
	Plaquetas x 10 ⁹ /L (exame de sangue pré-tratamento)										
	75 a menos de 100		A recomendação geral é adiar, porém se o paciente estiver clinicamente bem pode ser apropriado continuar o tratamento								
	50 a menos de 75		Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir em 25% nos ciclos subsequentes								
	menos de 50		Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir em 25% nos ciclos subsequentes								
	Erupção cutânea acneiforme										
	Terceiro Grau		Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Segundo Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir o cetuximabe em 25% Terceira ocorrência: Reduzir o cetuximabe em 50% Quarta ocorrência: Omitir cetuximabe								
	Referência:										
	1. BONNER, J. A.; et al. Radiotherapy plus Cetuximab for Squamous-Cell Carcinoma of the Head and Neck. New England Journal Medicine; Nº. 354; Pages: 567-578; 2006.										

Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo	
Cisplatina Semanal Concomitante Radioterapia	1º.	Akynzeo 300mg/0,56mg (não SUS) Cápsula ou	1 Cápsula	V.O	N.A	D1	7 dias	6-7 semanas	Alto	2:30	
		Ondansetrona	16mg	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1					
	2º.	Dexametasona	10mg								
	3º.	Sulfato de Magnésio 10% 1000mg	1 Ampola	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1					
	4º.	Cisplatina	40mg/m²	E.V S.F 0,9% 500mL	60 minutos	D1					
	5º.	Hidratação	1 Frasco	E.V S.F 0,9% 500mL	30 minutos	D1					
	6º.	Dexametasona Comprimido 4mg	4mg	V.O	N.A	D2-D4 12/12 horas Semanal					
	7º.	Ondansetrona Comprimido 8mg	8mg	V.O	N.A	D2-D4 12/12 horas Semanal					
	Ajustes posológicos:										
	Toxicidade hematológica										
	Contagem Absoluta de Neutrófilos x 10 ⁹ /L (exame de sangue pré-tratamento)										
	500 a menos de 1.000			Retardar o tratamento até a recuperação							
	menos de 500			Retardar o tratamento até a recuperação e considerar a redução da cisplatina em 25% para os ciclos subsequentes							
	Neutropenia febril			Retardar o tratamento até a recuperação e considerar a redução da cisplatina em 25% para os ciclos subsequentes							
	Plaquetas x 10 ⁹ /L (exame de sangue pré-tratamento)										
75 a menos de 100			O tratamento deve continuar se o paciente estiver clinicamente bem								
50 a menos de 75			Retardar o tratamento até a recuperação								
menos de 50			Retardar o tratamento até a recuperação e considerar a redução da cisplatina em 25% para os ciclos subsequentes								
Comprometimento renal											
Cr/Cl (mL/min)											
maior ou igual a 70			Não são necessárias modificações da dose								
50 a menos de 70			Reduzir a cisplatina em 25%								
30 a menos de 50			Reduzir a cisplatina em 50%								
menos de 30			Omitir cisplatina								
Comprometimento hepático											
Não são necessárias modificações da dose											
Neuropatia periférica											
Segundo Grau que está presente no início do próximo ciclo			Reduzir a cisplatina em 25% Se persistente, reduzir a cisplatina em 50%								
Terceiro ou Quarto Grau			Omitir cisplatina								
Mucosite e estomatite											
Segundo Grau			Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para ciclos subsequentes da seguinte forma Primeira ocorrência: Sem redução da dose Segunda ocorrência: Reduzir a cisplatina em 25% Terceira ocorrência: Reduzir a cisplatina em 50% Quarta ocorrência: Omitir cisplatina								
Terceiro ou Quarto Grau			Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para ciclos subsequentes da seguinte forma Primeira ocorrência: Reduzir a cisplatina em 50% Segunda ocorrência: Omitir cisplatina								
Referência:											
1. KIYOTA, N.; et al. Phase II/III trial of post operative chemoradiotherapy comparing 3 weekly cisplatin with weekly cisplatin in high-risk patients with squamous cell carcinoma of head and neck (JCOG1008); Journal of Clinical Oncology 38; Nº. 15; Pages: 6502-6502; 2020.											

Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo
Cisplatina Concomitante Radioterapia (Alternativo)	1º.	Akynzeo 300mg/0,56mg (não SUS) Cápsula ou	1 Cápsula	V.O	N.A	D1	21 dias	3 Ciclos	Alto	7:30
		Ondansetrona	16mg	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1				
	2º.	Dexametasona	20mg							
	3º.	Cloreto de Potássio 19,1%	1-2 Ampolas	E.V S.F 0,9% 1000mL	90-180 minutos	D1				
		Sulfato de Magnésio 10% 1000mg	1 Ampola							
	4º.	Cisplatina	70-80mg/m²	E.V S.F 0,9% 500mL	120-180 minutos	D1				
	4º.	Manitol 20%	1 Frasco	250mL	120-180 minutos	D1				
	5º.	Hidratação	1 Frasco	E.V S.F 0,9% 1000mL	50 minutos	D1				
	6º.	Dexametasona Comprimido 4mg	4mg	V.O	N.A	D2-D4 12/12 horas				
	7º.	Ondansetrona Comprimido 8mg	8mg	V.O	N.A	D2-D4 12/12 horas SUS				
Ajustes posológicos:										
Toxicidade hematológica										
Contagem Absoluta de Neutrófilos x 10 ⁹ /L (exame de sangue pré-tratamento)										
500 a menos de 1.000				Retardar o tratamento até a recuperação						
menos de 500				Retardar o tratamento até a recuperação e considerar a redução da cisplatina em 25% para os ciclos subsequentes						
Neutropenia febril				Retardar o tratamento até a recuperação e considerar a redução da cisplatina em 25% para os ciclos subsequentes						
Plaquetas x 10 ⁹ /L (exame de sangue pré-tratamento)										
75 a menos de 100				O tratamento deve continuar se o paciente estiver clinicamente bem						
50 a menos de 75				Retardar o tratamento até a recuperação						
menos de 50				Retardar o tratamento até a recuperação e considerar a redução da cisplatina em 25% para os ciclos subsequentes						
Comprometimento renal										
Cr/Cl (mL/min)										
maior ou igual a 70				Não são necessárias modificações da dose						
50 a menos de 70				Reduzir a cisplatina em 25%						
30 a menos de 50				Reduzir a cisplatina em 50%						
menos de 30				Omitir cisplatina						
Comprometimento hepático										
Não são necessárias modificações da dose										
Neuropatia periférica										
Segundo Grau que está presente no início do próximo ciclo				Reduzir a cisplatina em 25% Se persistente, reduzir a cisplatina em 50%						
Terceiro ou Quarto Grau				Omitir cisplatina						
Mucosite e estomatite										
Segundo Grau				Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para ciclos subsequentes da seguinte forma Primeira ocorrência: Sem redução da dose Segunda ocorrência: Reduzir a cisplatina em 25% Terceira ocorrência: Reduzir a cisplatina em 50% Quarta ocorrência: Omitir cisplatina						
Terceiro ou Quarto Grau				Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para ciclos subsequentes da seguinte forma Primeira ocorrência: Reduzir a cisplatina em 50% Segunda ocorrência: Omitir cisplatina						
Referência:										
1. NORONHA, V.; et al. Once-a-Week Versus Once-Every-3-Weeks Cisplatin Chemoradiation for Locally Advcaned Head and Neck CANCER: A Phase III Randomized Non inferiority Trial; Journal of Clinical Oncology 36; Nº.11; Pages: 1064-1072; 2018.										

Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo
	1º.	Difenidramina	50mg	E.V S.F 0,9% 100mL	30 minutos	D1	7 dias	7 Semanas	Baixo	2:30
	2º.	Cimetidina	300mg	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1				
	3º.	Dexametasona	20mg	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1				
	4º.	Docetaxel	15mg/m²	E.V S.F 0,9% 50mL [0,3-0,74mg/mL]	60 minutos	D1				
	5º.	S.F 0,9%	1 Frasco	E.V S.F 0,9% 100mL	10 minutos	D1				
	6º.	Dexametasona Comprimido 4mg	4mg	V.O	N.A	D2-D4 12/12 horas				
Docetaxel Concomitante Radioterapia	Ajustes posológicos:									
	Toxicidade hematológica									
	Contagem Absoluta de Neutrófilos x 10º/L (exame de sangue pré-tratamento)									
	1.000 a menos de 1.500		O tratamento deve continuar se o paciente estiver clinicamente bem.							
	500 a menos de 1.000		Adiar o tratamento até a recuperação							
	menos de 500		Atrasar o tratamento até a recuperação e reduzir o docetaxel em 25% nos ciclos subsequentes							
	Neutropenia febril		Atrasar o tratamento até a recuperação e reduzir o docetaxel em 25% nos ciclos subsequentes							
	Plaquetas x 10º/L (exame de sangue pré-tratamento)									
	75 a menos de 100		O tratamento;							
	50 a menos de 75		Adiar o tratamento até a recuperação							
	menos de 50		Atrasar o tratamento até a recuperação e reduzir o docetaxel em 25% nos ciclos subsequentes							
	Insuficiência renal									
	Não são necessárias modificações de dose									
	Insuficiência hepática									
	Disfunção hepática									
	Mínimo		Reduzir o docetaxel em 25%							
	Leve		Reduzir o docetaxel em 50%							
	Moderado/grave		Omitir docetaxel							
	Neuropatia periférica									
	Segundo Grau que está presente no início do próximo ciclo		Reduzir o docetaxel em 25%; se persistir, reduzir o docetaxel em 50%							
	Terceiro ou Quarto Grau		Omitir docetaxel							
	Mucosite e estomatite									
	Segundo Grau		Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir o docetaxel em 25% Terceira ocorrência: Reduzir o docetaxel em 50% Quarta ocorrência: Omitir docetaxel							
	Terceiro ou Quarto Grau		Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir o docetaxel em 50% Segunda ocorrência: Omitir o docetaxel							
	Referência:									
	1. PATIL, V. M. et al.; Results of phase 3 randomizedtrial for use of docetaxel as a radiosensitizer in patientswithheadandneckCANCERunsuitable forcisplatin-basedchemoradiation; Journal of Clinical Oncology 40, Nº.17, 2022.									

3.2 Indução

Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo	
Carboplatina Cetuximabe Paclitaxel	1º.	Akynzeo 300mg/0,56mg (não SUS) Cápsula ou	1 Cápsula	V.O	N.A	D1	7 dias	6 semanas	Alto	7:00	
		Ondansetrona	16mg	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1					
	2º.	Dexametasona	20mg	E.V S.F 0,9% 100mL	30 minutos	D1					
	3º.	Difenidramina	50mg			D1					
	4º.	Cetuximabe	Ataque: 400mg/m² Subsequente: 250mg/m²	E.V S.F 0,9% 400mL	120 minutos	D1					
	5º.	Paclitaxel	135mg/m²	E.V S.F 0,9% 500mL S/PVC [0,3-1,2mg/mL]	180 minutos	D1					
	6º.	Carboplatina	AUC 2	E.V S.G 5% 250mL [0,5-10mg/mL]	30 minutos	D1					
	7º.	S.F 0,9%	1 Frasco	E.V S.F 0,9% 100mL	10 minutos	D1					
	8º.	Granulokine	300mcg	S.C Pronto para uso	N.A	D3-D4 de cada semana					
	9º.	Dexametasona Comprimido 4mg	4mg	V.O	N.A	D2-D4 12/12 horas Semanal					
	10º.	Ondansetrona Comprimido 8mg	8mg	V.O	N.A	D2-D4 12/12 horas Semanal SUS					
	Ajustes posológicos:										
	Toxicidade hematológica										
Contagem Absoluta de Neutrófilos x 10 ⁹ /L (exame de sangue pré-tratamento)											
500 a menos de 1.000		Adiar o tratamento até a recuperação									
menos de 500		Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir o paclitaxel e a carboplatina em 25% nos ciclos subsequentes									
Neutropenia febril		Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir o paclitaxel e a carboplatina em 25% nos ciclos subsequentes									
Plaquetas x 10 ⁹ /L (exame de sangue pré-tratamento)											
75 a menos de 100		O tratamento deve continuar se o paciente estiver clinicamente bem									
50 a menos de 75		Adiar o tratamento até a recuperação									
menos de 50		Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir o paclitaxel e a carboplatina em 25% nos ciclos subsequentes									
Insuficiência renal											
Recalcular a dose de carboplatina usando a fórmula de Calvert											
Insuficiência hepática											
Disfunção hepática											
Leve			Reduzir o paclitaxel em 25%								
Moderado			Reduzir o paclitaxel em 50%								
Grave			Omitir paclitaxel								
Neuropatia periférica											
Segundo Grau que está presente no início do próximo ciclo			Adie o tratamento até que a toxicidade seja resolvida para Primeiro Grau ou menos e reduza a dose de paclitaxel em 25% nos ciclos subsequentes. Se o atraso for superior a 3 semanas ou houver recorrência da neuropatia, suspender o paclitaxel								
Terceiro ou Quarto Grau			Omitir paclitaxel								
Mucosite e estomatite											
Segundo Grau			Atrasar o tratamento até que a toxicidade seja resolvida para Primeiro Grau ou menos e reduzir as doses para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir paclitaxel e carboplatina em 25% Terceira ocorrência: Reduzir paclitaxel e carboplatina em 50% Quarta ocorrência: ocorrência: Cessar tratamento								
Terceiro ou Quarto Grau			Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir as doses para os								

		ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir paclitaxel e carboplatina em 50% Segunda ocorrência: Interromper o tratamento
	Erupção cutânea acneiforme	
	Terceiro Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Segundo Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir o cetuximabe em 25% Terceira ocorrência: Reduzir o cetuximabe em 50% Quarta ocorrência: Omitir cetuximabe
Referência: 1. KIES, M. S.; et al. Induction Chemotherapy and Cetuximab for Locally Advcaned Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck: Results From a Phase II Prospective Trial; Journal of Clinical Oncology; Vol 28; Nº. 1; Pages: 8-14; 2010.		



Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo
TPF Cisplatina Docetaxel Fluorouracila	1º.	Difenidramina	50mg	E.V S.F 0,9% 100mL	30 minutos	D1	21 dias	4 Ciclos	D1 Alto D2-D4: Baixo	D1 8:00 D2-D4: 2:00 Se infusor Agendar D1 e o D3 2:00
	2º.	Cimetidina	300mg	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1				
	3º.	Akynzeo 300mg/0,56mg (não SUS) Cápsula ou	1 Cápsula	V.O	N.A	D1				
		Ondansetrona	D1 16mg D2-D4: 8mg Se infusor: VO	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1				
	4º.	Dexametasona	D1 20mg D2-D4: VO							
	5º.	Docetaxel	75mg/m²	E.V S.F 0,9% 250mL [0,3-0,74mg/mL]	60 minutos	D1				
	6º.	Cloreto de Potássio 19,1%	2 Ampolas	E.V S.F 0,9% 1000mL	180 minutos	D1				
		Sulfato de Magnésio 10% 1000mg	1 Ampola							
	7º.	Cisplatina	100mg/m²	E.V S.F 0,9% 500mL	180 minutos	D1				
	7º.	Manitol 20%	1 Frasco	250mL	180 minutos	D1				
	8º.	Hidratação	1 Frasco	E.V S.F 0,9% 1000mL	50 minutos	D1				
	9º.	S.F 0,9%	1 Frasco	E.V S.F 0,9% 100mL	10 minutos	D2-D4 Se não escolhido infusor				
	10º.	Fluorouracila	1000mg/m²/dia Se infusor 2000mg/m² a cada 48 horas	E.V S.F 0,9% 100mL ou Infusor Elastomérico Volume Final 99mL	15 minutos ou 2 infusores 48 horas	D1-D4 Infusor D1-D2 D3-D4				
	11º.	Dexametasona Comprimido 4mg	4mg	V.O	N.A	D2-D4 12/12 horas				
12º.	Ondansetrona Comprimido 8mg	8mg	V.O	N.A	D2-D5 12/12 horas SUS					
Ajustes posológicos:										
Toxicidade hematológica										
Contagem Absoluta de Neutrófilos x 10 ⁹ /L (exame de sangue pré-tratamento)										
500 a menos de 1.000			Adie o tratamento até a recuperação e considere adicionar G-CSF nos ciclos subsequentes							
menos de 500			Adie o tratamento até a recuperação e considere adicionar G-CSF nos ciclos subsequentes. Se o paciente já estiver tomando G-CSF, considere reduzir o docetaxel, a cisplatina e o fluorouracil em 25% nos ciclos subsequentes.							
Neutropenia febril			Adie o tratamento até a recuperação e considere adicionar G-CSF nos ciclos subsequentes. Se o paciente já estiver tomando G-CSF, considere reduzir o docetaxel, a cisplatina e o fluorouracil em 25% nos ciclos subsequentes.							
Plaquetas x 10 ⁹ /L (exame de sangue pré-tratamento)										
75 a menos de 100			O tratamento deve continuar se o paciente estiver clinicamente bem.							
50 a menos de 75			Adiar o tratamento até a recuperação							
menos de 50			Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir o docetaxel, a cisplatina e o fluorouracil em 25% nos ciclos subsequentes							
Insuficiência renal										
Cr/Cl (mL/min)										
maior ou igual a 70				Não são necessárias modificações de dose						
50 a menos de 70				Reduzir a cisplatina em 25%						
30 a menos de 50				Reduzir o fluorouracil em 25% e a cisplatina em 50% ou considerar substituir a cisplatina por carboplatina						
menos de 30				Interromper a quimioterapia e prosseguir para terapia local definitiva						
Insuficiência hepática										
Disfunção hepática										
Mínimo				Reduzir o docetaxel em 25%						

Leve	Reduzir o docetaxel em 50%
Moderado	Omitir o docetaxel e reduzir o fluorouracil em 25%
Grave	Omitir o docetaxel e reduzir o fluorouracil em 50%

Neuropatia periférica	
Segundo, Terceiro ou Quarto Grau	Interromper a quimioterapia e prosseguir para terapia local definitiva

Mucosite e estomatite	
Segundo Grau	Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Cessar a quimioterapia e prosseguir para terapia local definitiva
Segundo, Terceiro ou Quarto Grau	Interromper a quimioterapia e prosseguir para terapia local definitiva

Diarréia	
Segundo Grau	Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Cessar a quimioterapia e prosseguir para terapia local definitiva em caso de recorrência
Segundo, Terceiro ou Quarto Grau	Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Cessar a quimioterapia e proceder à terapia local definitiva

Síndrome mão-pé (ligação à síndrome mão-pé)-(eritrodisestesia palmar-plantar)	
Segundo Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir fluorouracil em 25%
Terceiro Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir o fluorouracil em 50% Segunda ocorrência: Omitir o fluorouracil

Referência:

1. MARCHALL, R. P.; et al. Cisplatin and Fluorouracil Alone or with Docetaxel in Head and Neck CANCER; New England Journal Of Medicine; N°. 357; Pages: 1705-1715; 2007.

Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo
TPF Cisplatina Docetaxel Fluorouracila (Alternativo)	1º.	Difenidramina	50mg	E.V S.F 0,9% 100mL	30 minutos	D1	21 dias	4 Ciclos	D1 Alto D2-D4: Baixo	D1 7:30 D2-D4: 2:00 Se infusor Agendar D1 e o D3 2:00
	2º.	Cimetidina	300mg	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1				
	3º.	Akynzeo 300mg/0,56mg (não SUS) Cápsula ou	1 Cápsula	V.O	N.A	D1				
		Ondansetrona	D1 16mg D2-D4: 8mg Se infusor: VO	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1				
	4º.	Dexametasona	D1 20mg D2-D4: VO							
	5º.	Docetaxel	75mg/m²	E.V S.F 0,9% 250mL [0,3-0,74mg/mL]	60 minutos	D1				
	6º.	Cloreto de Potássio 19,1%	1 Ampola	E.V S.F 0,9% 1000mL	90 minutos	D1				
		Sulfato de Magnésio 10% 1000mg	1 Ampola							
	7º.	Cisplatina	75mg/m²	E.V S.F 0,9% 500mL	120 minutos	D1				
	7º.	Manitol 20%	1 Frasco	250mL	120 minutos	D1				
	8º.	Hidratação	1 Frasco	E.V S.F 0,9% 1000mL	50 minutos	D1				
	9º.	S.F 0,9%	1 Frasco	E.V S.F 0,9% 100mL	10 minutos	D2-D4				
	10º.	Fluorouracila	750mg/m²/dia Se infusor 1500mg/m² a cada 48 horas	E.V S.F 0,9% 100mL ou Infusor Elastomérico Volume Final 99mL	15 minutos ou 2 infusores 48 horas	D1-D4				
	11º.	Dexametasona Comprimido 4mg	4mg	V.O	N.A	D2-D4 12/12 horas				
	12º.	Ondansetrona Comprimido 8mg	8mg	V.O	N.A	D2-D5 12/12 horas SUS				
Ajustes posológicos:										
Toxicidade hematológica										
Contagem Absoluta de Neutrófilos x 10 ⁹ /L (exame de sangue pré-tratamento)										
500 a menos de 1.000			Adie o tratamento até a recuperação e considere adicionar G-CSF nos ciclos subsequentes							
menos de 500			Adie o tratamento até a recuperação e considere adicionar G-CSF nos ciclos subsequentes. Se o paciente já estiver tomando G-CSF, considere reduzir o docetaxel, a cisplatina e o fluorouracil em 25% nos ciclos subsequentes.							
Neutropenia febril			Adie o tratamento até a recuperação e considere adicionar G-CSF nos ciclos subsequentes. Se o paciente já estiver tomando G-CSF, considere reduzir o docetaxel, a cisplatina e o fluorouracil em 25% nos ciclos subsequentes.							
Plaquetas x 10 ⁹ /L (exame de sangue pré-tratamento)										
75 a menos de 100			O tratamento deve continuar se o paciente estiver clinicamente bem.							
50 a menos de 75			Adiar o tratamento até a recuperação							
menos de 50			Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir o docetaxel, a cisplatina e o fluorouracil em 25% nos ciclos subsequentes							
Insuficiência renal										
Cr/Cl (mL/min)										
maior ou igual a 70				Não são necessárias modificações de dose						
50 a menos de 70				Reduzir a cisplatina em 25%						
30 a menos de 50				Reduzir o fluorouracil em 25% e a cisplatina em 50% ou considerar substituir a cisplatina por carboplatina						
menos de 30				Interromper a quimioterapia e prosseguir para terapia local definitiva						
Insuficiência hepática										
Disfunção hepática										
Mínimo				Reduzir o docetaxel em 25%						

Leve	Reduzir o docetaxel em 50%
Moderado	Omitir o docetaxel e reduzir o fluorouracil em 25%
Grave	Omitir o docetaxel e reduzir o fluorouracil em 50%

Neuropatia periférica	
Segundo, Terceiro ou Quarto Grau	Interromper a quimioterapia e prosseguir para terapia local definitiva

Mucosite e estomatite	
Segundo Grau	Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Cessar a quimioterapia e prosseguir para terapia local definitiva
Segundo, Terceiro ou Quarto Grau	Interromper a quimioterapia e prosseguir para terapia local definitiva

Diarréia	
Segundo Grau	Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Cessar a quimioterapia e prosseguir para terapia local definitiva em caso de recorrência
Segundo, Terceiro ou Quarto Grau	Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Cessar a quimioterapia e proceder à terapia local definitiva

Síndrome mão-pé (ligação à síndrome mão-pé)-(eritrodisestesia palmar-plantar)	
Segundo Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir fluorouracil em 25%
Terceiro Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir o fluorouracil em 50% Segunda ocorrência: Omitir o fluorouracil

Referência:

1. MARCHALL, R. P.; et al. Cisplatin and Fluorouracil Alone or with Docetaxel in Head and Neck CANCER; New England Journal Of Medicine; N°. 357; Pages: 1705-1715; 2007.

3.3 Doença recorrente ou metastática

Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo
Capecitabina	1º.	Capecitabina Comprimidos 150mg 500mg	2000mg/m²	V.O	2 vezes ao dia	D1-D14	21 dias Tomadas 12/12 horas	T.L. P.D.	Mínimo	Retirada 30 minutos
	Ajustes posológicos:									
	Toxicidade hematológica									
	Contagem Absoluta de Neutrófilos x 10³/L (exame de sangue pré-tratamento)									
	500 a menos de 1.000			Adie o tratamento até a recuperação						
	menos de 500			Adie o tratamento até a recuperação e reduza a capecitabina em 25% nos ciclos subsequentes						
	Neutropenia febril			Adie o tratamento até a recuperação e reduza a capecitabina em 25% nos ciclos subsequentes						
	Plaquetas x 10³/L (exame de sangue pré-tratamento)									
	75 a menos de 100			O tratamento deve continuar se o paciente estiver clinicamente bem						
	50 a menos de 75			Adiar o tratamento até a recuperação						
	menos de 50			Atrasar o tratamento até a recuperação e reduzir a capecitabina em 25% nos ciclos subsequentes						
	Toxicidade renal									
	Cl/Cr (mL/min/1,73m²)			Capecitabina						
	≥60			Dose completa						
	45-59			Dose completa Aumento do risco de eventos adversos						
	30-44			Considere uma redução de 25% Aumento do risco de eventos adversos						
	15-29			Evitar não recomendado						
	<15 (sem terapia de substituição renal)			Evitar não recomendado						
	Insuficiência hepática									
	Disfunção hepática									
	Leve			Não são necessárias modificações de dose						
	Moderado			Reduzir a capecitabina em 25%						
	Grave			Reduzir a capecitabina em 50%						
	Hiperbilirrubinemia de Terceiro Grau ou 4 relacionada ao tratamento			Adiar o tratamento até que a toxicidade passe para Segundo Grau ou menos						
	Mucosite e estomatite									
	Segundo Grau			Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir a capecitabina em 25% Terceira ocorrência: Reduzir a capecitabina em 50% Quarta ocorrência: Omitir capecitabina						
	Terceiro ou Quarto Grau			Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir a capecitabina em 50% Segunda ocorrência: Omitir a capecitabina						
	Diarréia									
	Segundo Grau			Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir a capecitabina em 25% Terceira ocorrência: Reduzir a capecitabina em 50% Quarta ocorrência: Omitir capecitabina						
	Terceiro ou Quarto Grau			Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir a capecitabina em 50% Segunda ocorrência: Omitir a capecitabina						
	Síndrome mão-pé (ligação à síndrome mão-pé) (eritrodisestesia palmar-plantar)									
	Segundo Grau			Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir capecitabina em 25% Terceira ocorrência: Reduzir capecitabina em 50%						

		Quarta ocorrência: Omitir capecitabina
	Terceiro Grau	Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir a capecitabina em 50% Segunda ocorrência: Omitir a capecitabina
	Referência: 1. MARTINEZ-TRUFERO, J.; et al. Phase II study of capecitabine as palliative treatment for patients with recurrent and metastatic squamous head and neck CANCER after previous platinum-based treatment; Brazil Journal CANCER; Nº. 102; Pages: 1687-1691; 2010.	



Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo
Capecitabina Metronômica	1º.	Capecitabina Comprimidos 150mg 500mg	650mg/m²/dose	V.O	2 vezes ao dia	Contínuo	Contínuo 12/12 horas	T.L. P.D.	Mínimo	Retirada 30 minutos
	Ajustes posológicos:									
	Toxicidade hematológica									
	Contagem Absoluta de Neutrófilos x 10³/L (exame de sangue pré-tratamento)									
	500 a menos de 1.000			Adie o tratamento até a recuperação						
	menos de 500			Adie o tratamento até a recuperação e reduza a capecitabina em 25% nos ciclos subsequentes						
	Neutropenia febril			Adie o tratamento até a recuperação e reduza a capecitabina em 25% nos ciclos subsequentes						
	Plaquetas x 10³/L (exame de sangue pré-tratamento)									
	75 a menos de 100			O tratamento deve continuar se o paciente estiver clinicamente bem						
	50 a menos de 75			Adiar o tratamento até a recuperação						
	menos de 50			Atrasar o tratamento até a recuperação e reduzir a capecitabina em 25% nos ciclos subsequentes						
	Toxicidade renal									
	Cl/Cr (mL/min/1,73m²)			Capecitabina						
	≥60			Dose completa						
	45-59			Dose completa Aumento do risco de eventos adversos						
	30-44			Considere uma redução de 25% Aumento do risco de eventos adversos						
	15-29			Evitar não recomendado						
	<15 (sem terapia de substituição renal)			Evitar não recomendado						
	Insuficiência hepática									
	Disfunção hepática									
	Leve			Não são necessárias modificações de dose						
	Moderado			Reduzir a capecitabina em 25%						
	Grave			Reduzir a capecitabina em 50%						
	Hiperbilirrubinemia de Terceiro Grau ou 4 relacionada ao tratamento			Adiar o tratamento até que a toxicidade passe para Segundo Grau ou menos						
	Mucosite e estomatite									
	Segundo Grau			Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir a capecitabina em 25% Terceira ocorrência: Reduzir a capecitabina em 50% Quarta ocorrência: Omitir capecitabina						
	Terceiro ou Quarto Grau			Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir a capecitabina em 50% Segunda ocorrência: Omitir a capecitabina						
	Diarréia									
	Segundo Grau			Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir a capecitabina em 25% Terceira ocorrência: Reduzir a capecitabina em 50% Quarta ocorrência: Omitir capecitabina						
	Terceiro ou Quarto Grau			Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir a capecitabina em 50% Segunda ocorrência: Omitir a capecitabina						
	Síndrome mão-pé (ligação à síndrome mão-pé) (eritrodisestesia palmar-plantar)									
	Segundo Grau			Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir capecitabina em 25% Terceira ocorrência: Reduzir capecitabina em 50% Quarta ocorrência: Omitir capecitabina						

	Terceiro Grau	Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir a capecitabina em 50% Segunda ocorrência: Omitir a capecitabina
Referência: 1. Chen, Y. P., X. Liu, Q. Zhou, et al. 2021. "Metronomic capecitabine as adjuvant therapy in locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma: a multicentre, open-label, parallel-group, randomised, controlled, phase 3 trial." Lancet 398(10297):303-313.		



Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo																				
Carboplatina Fluorouracila Pembrolizumabe	1º.	Pembrolizumabe	200mg	E.V S.F 0,9% 100mL [1-10mg/mL]	30 minutos	D1	21 dias	4-6 ciclos seguido com Pembro	D1 Alto D2-D4: Baixo	D1: 3:30 D3: 2:00																				
	2º.	Akynzeo 300mg/0,56mg (não SUS) Cápsula ou	1 Cápsula	V.O	N.A	D1																								
		Ondansetrona	16mg	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1																								
	3º.	Dexametasona	10mg																											
	4º.	Carboplatina	AUC 5-6	E.V S.G 5% 500mL [0,5-10mg/mL]	60 minutos	D1																								
	5º.	Fluorouracila	1000mg/mg² (4g total)	E.V Infusor Elastomérico Volume Final 99mL	2 bolsas de 48 horas	D1-D2 D3-D4																								
	6º.	S.F 0,9%	1 Frasco	E.V S.F 0,9% 100mL	10 minutos	D1																								
	7º.	Dexametasona Comprimido 4mg	4mg	V.O	N.A	D2-D4 12/12 horas																								
	8º.	Ondansetrona Comprimido 8mg	8mg	V.O	N.A	D2-D4 12/12 horas SUS																								
	Observações: Para manutenção com pembrolizumabe não é necessária pré-medicações.																													
	Ajustes posológicos:																													
	<table><tr><td colspan="2">Toxicidade hematológica</td></tr><tr><td colspan="2">Contagem Absoluta de Neutrófilos x 10⁹/L (exame de sangue pré-tratamento)</td></tr><tr><td>1.000 a menos de 1.500</td><td>O tratamento deve continuar se o paciente estiver clinicamente bem</td></tr><tr><td>500 a menos de 1.000</td><td>Adiar o tratamento até a recuperação</td></tr><tr><td>menos de 500</td><td>Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir a carboplatina e o fluorouracil em 25% nos ciclos subsequentes</td></tr><tr><td>Neutropenia febril</td><td>Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir a carboplatina e o fluorouracil em 25% nos ciclos subsequentes</td></tr><tr><td colspan="2">Plaquetas x 10⁹/L (exame de sangue pré-tratamento)</td></tr><tr><td>75 a menos de 100</td><td>Se o paciente estiver clinicamente bem pode ser apropriado continuar o tratamento.</td></tr><tr><td>50 a menos de 75</td><td>Adiar o tratamento até a recuperação</td></tr><tr><td>menos de 50</td><td>Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir a carboplatina e o fluorouracil em 25% nos ciclos subsequentes</td></tr></table>										Toxicidade hematológica		Contagem Absoluta de Neutrófilos x 10 ⁹ /L (exame de sangue pré-tratamento)		1.000 a menos de 1.500	O tratamento deve continuar se o paciente estiver clinicamente bem	500 a menos de 1.000	Adiar o tratamento até a recuperação	menos de 500	Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir a carboplatina e o fluorouracil em 25% nos ciclos subsequentes	Neutropenia febril	Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir a carboplatina e o fluorouracil em 25% nos ciclos subsequentes	Plaquetas x 10 ⁹ /L (exame de sangue pré-tratamento)		75 a menos de 100	Se o paciente estiver clinicamente bem pode ser apropriado continuar o tratamento.	50 a menos de 75	Adiar o tratamento até a recuperação	menos de 50	Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir a carboplatina e o fluorouracil em 25% nos ciclos subsequentes
	Toxicidade hematológica																													
	Contagem Absoluta de Neutrófilos x 10 ⁹ /L (exame de sangue pré-tratamento)																													
	1.000 a menos de 1.500	O tratamento deve continuar se o paciente estiver clinicamente bem																												
	500 a menos de 1.000	Adiar o tratamento até a recuperação																												
	menos de 500	Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir a carboplatina e o fluorouracil em 25% nos ciclos subsequentes																												
	Neutropenia febril	Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir a carboplatina e o fluorouracil em 25% nos ciclos subsequentes																												
	Plaquetas x 10 ⁹ /L (exame de sangue pré-tratamento)																													
	75 a menos de 100	Se o paciente estiver clinicamente bem pode ser apropriado continuar o tratamento.																												
	50 a menos de 75	Adiar o tratamento até a recuperação																												
menos de 50	Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir a carboplatina e o fluorouracil em 25% nos ciclos subsequentes																													
<table><tr><td colspan="2">Insuficiência renal</td></tr><tr><td colspan="2">Depuração de creatinina (mL/min)</td></tr><tr><td>30 a 50</td><td>Reduzir o fluorouracila em 25% e recalcular a dose de carboplatina usando a fórmula de Calvert</td></tr><tr><td>menos de 30</td><td>Reduzir o fluorouracila em 50% e recalcular a dose de carboplatina usando a fórmula de Calvert.</td></tr></table>										Insuficiência renal		Depuração de creatinina (mL/min)		30 a 50	Reduzir o fluorouracila em 25% e recalcular a dose de carboplatina usando a fórmula de Calvert	menos de 30	Reduzir o fluorouracila em 50% e recalcular a dose de carboplatina usando a fórmula de Calvert.													
Insuficiência renal																														
Depuração de creatinina (mL/min)																														
30 a 50	Reduzir o fluorouracila em 25% e recalcular a dose de carboplatina usando a fórmula de Calvert																													
menos de 30	Reduzir o fluorouracila em 50% e recalcular a dose de carboplatina usando a fórmula de Calvert.																													
<table><tr><td colspan="2">Insuficiência hepática</td></tr><tr><td colspan="2">Disfunção hepática</td></tr><tr><td>Leve</td><td>Não são necessárias modificações de dose</td></tr><tr><td>Moderado</td><td>Reduzir o fluorouracila em 25%</td></tr><tr><td>Grave</td><td>Reduzir o fluorouracila em 50%</td></tr></table>										Insuficiência hepática		Disfunção hepática		Leve	Não são necessárias modificações de dose	Moderado	Reduzir o fluorouracila em 25%	Grave	Reduzir o fluorouracila em 50%											
Insuficiência hepática																														
Disfunção hepática																														
Leve	Não são necessárias modificações de dose																													
Moderado	Reduzir o fluorouracila em 25%																													
Grave	Reduzir o fluorouracila em 50%																													
<table><tr><td colspan="2">Mucosite e estomatite</td></tr><tr><td>Segundo Grau</td><td>Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir o fluorouracil em 25% Terceira ocorrência: Reduzir o fluorouracil em 50% Quarta ocorrência: Omitir fluorouracila</td></tr><tr><td>Terceiro ou Quarto Grau</td><td>Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir o fluorouracil em 50%</td></tr></table>										Mucosite e estomatite		Segundo Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir o fluorouracil em 25% Terceira ocorrência: Reduzir o fluorouracil em 50% Quarta ocorrência: Omitir fluorouracila	Terceiro ou Quarto Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir o fluorouracil em 50%															
Mucosite e estomatite																														
Segundo Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir o fluorouracil em 25% Terceira ocorrência: Reduzir o fluorouracil em 50% Quarta ocorrência: Omitir fluorouracila																													
Terceiro ou Quarto Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir o fluorouracil em 50%																													

	Segunda ocorrência: Omitir o fluorouracil
Diarréia	
Segundo Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir fluorouracil em 25% Terceira ocorrência: Reduzir fluorouracil em 50% Quarta ocorrência: Omitir fluorouracila
Terceiro Grauº ou 4º	Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir o fluorouracil em 50% Segunda ocorrência: Omitir o fluorouracil

Síndrome mão-pé (ligação à síndrome mão-pé) (eritrodisestesia palmar-plantar)	
Segundo Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir fluorouracil em 25% Terceira ocorrência: Reduzir fluorouracil em 50% Quarta ocorrência: Omitir fluorouracila
Terceiro Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir o fluorouracil em 50% Segunda ocorrência: Omitir o fluorouracil

Hepatite imunitária: Os doentes devem ser monitorizados quanto a alterações da função hepática (no início do tratamento, periodicamente durante o tratamento e conforme indicado com base na avaliação clínica) e sintomas de hepatite e devem ser excluídas outras causas. Devem ser administrados corticosteroides (dose inicial de 0,5-1mg/kg/dia (para acontecimentos de Segundo Grau) e de 1-2mg/kg/dia (para acontecimentos de Maior ou igual ao Terceiro Grau) de Prednisona ou equivalente seguido de redução lenta) e, com base na gravidade do aumento das enzimas hepáticas, o Pembrolizumabe deve ser suspenso ou interrompido definitivamente.

Nefrite imunitária: Os doentes devem ser monitorizados quanto a alterações da função renal e devem ser excluídas outras causas de disfunção renal. Devem ser administrados corticosteroides para acontecimentos de Segundo Grau (dose inicial de 1-2mg/kg/dia de Prednisona ou equivalente seguido de redução lenta) e, com base na gravidade do aumento da creatinina, o Pembrolizumabe deve ser suspenso para nefrite de Segundo Grau e interrompido definitivamente para nefrite de Terceiro ou Quarto Grau.

Pneumonite imunitária: A suspeita de pneumonite deve ser confirmada através de exames imagiológicos e devem ser excluídas outras causas. Devem ser administrados corticosteroides para acontecimentos de Segundo Grau (dose inicial de 1-2mg/kg/dia de Prednisona ou equivalente, seguido de redução lenta); Pembrolizumabe deve ser suspenso para pneumonite de Segundo Grau, e interrompido definitivamente para pneumonite de Terceiro Grau, Quarto Grau ou Segundo Grau recorrente.

Endocrinopatias imunomediada: Relatou-se hipofisite. Monitorar os pacientes quanto a sinais e sintomas de hipofisite (incluindo hipopituitarismo e insuficiência adrenal secundária) e excluir outras causas. Administrar corticosteroides para tratar insuficiência adrenal secundária e reposição hormonal adicional conforme indicado clinicamente, suspender em caso de hipofisite moderada (Segundo Grau), suspender ou descontinuar em caso de hipofisite grave (Terceiro Grau) ou com risco de morte. (Quarto Grau).Relatou-se diabetes mellitus tipo 1, incluindo cetoacidose diabética. Monitorar os pacientes quanto a hiperglicemia ou outros sinais e sintomas de diabetes. Administrar insulina em caso de diabetes tipo 1 e suspender em caso de hiperglicemia grave até atingir o controle metabólico. Distúrbios tireoidianos foram relatados, e podem ocorrer a qualquer momento no tratamento; portanto, monitorar os pacientes quanto a alterações na função tireoidiana (no início do tratamento, periodicamente durante o tratamento e conforme indicado com base na avaliação clínica) e sinais e sintomas clínicos de distúrbios tireoidianos. O hipotireoidismo pode ser controlado com terapia de reposição sem interrupção do tratamento e sem corticosteroides. O hipertireoidismo pode ser controlado sintomaticamente. Suspender ou descontinuar em caso de hipertireoidismo grave (Terceiro Grau) ou com risco de morte (Quarto Grau).

Reações graves de pele: Reações graves de pele imunomediadas foram reportadas. Pacientes com suspeita de reações graves de pele devem ser monitorados e outras causas devem ser excluídas. Baseada na gravidade da reação adversa, suspender ou descontinuar permanentemente o tratamento e administrar corticosteróides. Foram reportados casos de síndrome de Stevens-Johnson (SJS) e necrólise epidérmica tóxica (NET), alguns casos com desfechos fatais, em pacientes tratados. Em caso de sinais ou sintomas de SJS ou NET, suspender o tratamento e encaminhar o paciente para atendimento especializado para avaliação e tratamento. Em caso de confirmação de SJS ou NET, descontinuar permanentemente o tratamento com Pembrolizumabe.

Reações relacionadas com a infusão: Reações graves à infusão, incluindo hipersensibilidade e anafilaxia, foram relatadas. Em caso de reações graves à infusão, parar a infusão e descontinuar permanentemente. Os pacientes com reação leve ou moderada à infusão podem continuar a receber Pembrolizumabe desde que mantidos sob cuidadosa observação; pode-se considerar a pré-medicação com antipirético e anti-histamínico.

Outras reações adversas imunomediada: As seguintes reações adversas imunomediadas clinicamente significantes adicionais foram relatadas em menos de 1% de pacientes tratados: uveíte, miosite, síndrome de Guillain-Barré e pancreatite. Têm sido relatados casos dessas reações adversas imunomediadas, alguns dos quais graves, em estudos clínicos ou no uso pós-comercialização. A seguinte reação adversa foi reportada em outros estudos clínicos ou em uso pós comercialização: miocardite. Rejeição de transplante de órgãos sólidos foi relatada no uso pós-comercialização em pacientes tratados. O tratamento pode aumentar o risco de rejeição em receptores de transplante de órgãos sólidos. Considere o benefício do tratamento com Pembrolizumabe versus o risco da possibilidade de rejeição de órgãos nesses pacientes.

Referência:

1. BURTNESS, B.; et al. Pembrolizumabe alone or with chemotherapy versus cetuximab with chemotherapy for recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (KEYNOTE-048): a randomised, open-label, phase 3 study; Lancet; Nº.394(10212); Page: 1915; 2019.

Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo
	1º.	Difenidramina	50mg	E.V S.F 0,9% 100mL	30 minutos	D1	21 dias	T.L. P.D.	Alto	5:00
	2º.	Cimetidina	300mg	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1				
	3º.	Akynzeo 300mg/0,56mg (não SUS) Cápsula ou	1 Cápsula	V.O	N.A	D1				
		Ondansetrona	16mg	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1				
	4º.	Dexametasona	20mg							
	5º.	Paclitaxel	175mg/m²	E.V S.F 0,9% 500mL S/PVC [0,3-1,2mg/mL]	180 minutos	D1				
	6º.	Carboplatina	AUC 5-6	E.V S.G 5% 500mL [0,5-2mg/m]	60 minutos	D1				
	7º.	S.F 0,9%	1 Frasco	E.V S.F 0,9% 100mL	10 minutos	D1				
	8º.	Dexametasona Comprimido 4mg	4mg	V.O	N.A	D2-D4 12/12 horas				
	9º.	Ondansetrona Comprimido 8mg	8mg	V.O	N.A	D2-D4 12/12 horas SUS				
Carboplatina Paclitaxel	Ajustes posológicos:									
	Toxicidade hematológica									
	Contagem Absoluta de Neutrófilos x 10 ⁹ /L (exame de sangue pré-tratamento)									
	1.000 a menos de 1.500*		O tratamento deve continuar se o paciente estiver clinicamente bem							
	500 a menos de 1.000		Adiar o tratamento até a recuperação							
	menos de 500		Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir o paclitaxel e a carboplatina em 25% nos ciclos subsequentes							
	Neutropenia febril ou atraso prévio para mielossupressão		Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir o paclitaxel e a carboplatina em 25% nos ciclos subsequentes							
	Recuperação prolongada com atraso superior a duas semanas ou terceiro atraso para mielossupressão		Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir o paclitaxel e a carboplatina em 50% nos ciclos subsequentes ou interrompa							
	Plaquetas x 10 ⁹ /L (exame d sangue pré-tratamento)									
	75 a menos de 100		A recomendação geral é adiar, porém se o paciente estiver clinicamente bem pode ser apropriado continuar o tratamento							
	50 a menos de 75		Adiar o tratamento até a recuperação							
	menos de 50		Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir o paclitaxel e a carboplatina em 25% nos ciclos subsequentes							
	* Para pacientes gravemente pré-tratados ou pacientes tratados com intenção paliativa, considerar adiar o tratamento se a Contagem Absoluta de Neutrófilos for inferior a 1.500 (1,5 x 10 ⁹ /L).									
	Cl/Cr (mL/min/1,73m²)		Carboplatina				Paclitaxel			
	≥60		Recalcular a dose usando a fórmula de Calvert				Dose completa			
	45-59		Recalcular a dose usando a fórmula de Calvert				Dose completa			
	30-44		Recalcular a dose usando a fórmula de Calvert				Dose completa			
	15-29		Recalcular a dose usando a fórmula de Calvert				Dose completa			
	<15 (sem terapia de substituição renal)		Redução 25%				Dose completa Potencial para aumento do risco de eventos adversos			
	* Aumento do risco de eventos adversos hematológicos, especialmente em pacientes com baixo desempenho, tratamento anticâncer prévio extenso ou exposição concomitante a medicamentos nefrotóxicos.									
	Insuficiência hepática									
	Disfunção hepática									
	Leve			Reduzir o paclitaxel em 25%						
	Moderado			Reduzir o paclitaxel em 50%						
	Grave			Omitir paclitaxel						
	Neuropatia periférica									

Segundo Grau que está presente no início do próximo ciclo	Reduzir o paclitaxel em 25%; Se persistir, reduzir o paclitaxel em 50%
Terceiro ou Quarto Grau	Omitir paclitaxel

Mucosite e estomatite	
Segundo Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade seja resolvida para Primeiro Grau ou menos e reduzir as doses para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir paclitaxel e carboplatina em 25% Terceira ocorrência: Reduzir paclitaxel e carboplatina em 50% Quarta ocorrência: Omitir paclitaxel e carboplatina
Terceiro ou Quarto Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir as doses para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir paclitaxel e carboplatina em 50% Segunda ocorrência: Omitir paclitaxel e carboplatina

Referência:

1. STATHOPOULOS, G. P.; et. al. Effectiveness of paclitaxel and carboplatin combination in heavily pretreated patients with head and neck CANCERs. Europe Journal CANCER; Nº. 33(11); Pages: 1780-1783, 1997.

2. CLARK J. I.; et. al. Phase II evaluation of paclitaxel in combination with carboplatin in advanced head and neck carcinoma; Europe Journal CANCER; Nº. 92; Pages: 2334-2340; 2001.

Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo
	1º.	Difenidramina	50mg	E.V S.F 0,9% 100mL	30 minutos	D1	21 dias	Contínuo até progressão da doença ou toxicidade inaceitável (no ensaio clínico [KEYNOTE B10] carboplatina, paclitaxel e pembrolizumabe foram administrados durante 6 ciclos, após os quais a monoterapia com pembrolizumabe foi continuada em doentes que responderam ao tratamento até um máximo de 35 ciclos).	Alto	5:00
	2º.	Cimetidina	300mg	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1				
	3º.	Akynzeo 300mg/0,56mg (não SUS) Cápsula ou	1 Cápsula	V.O	N.A	D1				
		Ondansetrona	16mg	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1				
	4º.	Dexametasona	20mg							
	5º.	Pembrolizumabe	200mg	E.V S.F 0,9% 100mL [1-10mg/mL]	30 minutos	D1				
	6º.	Paclitaxel	175mg/m²	E.V S.F 0,9% 500mL S/PVC [0,3-1,2mg/mL]	180 minutos	D1				
	7º.	Carboplatina	AUC 5	E.V S.G 5% 500mL [0,5-2mg/m]	60 minutos	D1				
	8º.	S.F 0,9%	1 Frasco	E.V S.F 0,9% 100mL	10 minutos	D1				
	9º.	Dexametasona Comprimido 4mg	4mg	V.O	N.A	D2-D4 12/12 horas				
	10º.	Ondansetrona Comprimido 8mg	8mg	V.O	N.A	D2-D4 12/12 horas SUS				
Carboplatina Paclitaxel Pembrolizumabe	Ajustes posológicos:									
	Toxicidade hematológica									
	Contagem Absoluta de Neutrófilos x 10º/L (exame de sangue pré-tratamento)									
	1.000 a menos de 1.500*		O tratamento deve continuar se o paciente estiver clinicamente bem							
	500 a menos de 1.000		Adiar o tratamento até a recuperação							
	menos de 500		Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir o paclitaxel e a carboplatina em 25% nos ciclos subsequentes							
	Neutropenia febril ou atraso prévio para mielossupressão		Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir o paclitaxel e a carboplatina em 25% nos ciclos subsequentes							
	Recuperação prolongada com atraso superior a duas semanas ou terceiro atraso para mielossupressão		Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir o paclitaxel e a carboplatina em 50% nos ciclos subsequentes ou interrompa							
	Plaquetas x 10º/L (exame de sangue pré-tratamento)									
	75 a menos de 100		A recomendação geral é adiar, porém se o paciente estiver clinicamente bem pode ser apropriado continuar o tratamento							
	50 a menos de 75		Adiar o tratamento até a recuperação							
	menos de 50		Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir o paclitaxel e a carboplatina em 25% nos ciclos subsequentes							
	Cl/Cr (mL/min/1,73m²)		Carboplatina				Paclitaxel			
	≥60		Recalcular a dose usando a fórmula de Calvert				Dose completa			
	45-59		Recalcular a dose usando a fórmula de Calvert				Dose completa			
	30-44		Recalcular a dose usando a fórmula de Calvert				Dose completa			
	15-29		Recalcular a dose usando a fórmula de Calvert				Dose completa			
	<15 (sem terapia de substituição renal)		Redução 25%				Dose completa Potencial para aumento do risco de eventos adversos			
	* Aumento do risco de eventos adversos hematológicos, especialmente em pacientes com baixo desempenho, tratamento anticâncer prévio extenso ou exposição concomitante a medicamentos nefrotóxicos.									
	Insuficiência hepática									
	Disfunção hepática									
	Leve				Reduzir o paclitaxel em 25%					
	Moderado				Reduzir o paclitaxel em 50%					
	Grave				Omitir paclitaxel					

Neuropatia periférica	
Segundo Grau que está presente no início do próximo ciclo	Reduzir o paclitaxel em 25%; Se persistir, reduzir o paclitaxel em 50%
Terceiro ou Quarto Grau	Omitir paclitaxel

Mucosite e estomatite	
Segundo Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade seja resolvida para Primeiro Grau ou menos e reduzir as doses para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir paclitaxel e carboplatina em 25% Terceira ocorrência: Reduzir paclitaxel e carboplatina em 50% Quarta ocorrência: Omitir paclitaxel e carboplatina
Terceiro ou Quarto Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir as doses para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir paclitaxel e carboplatina em 50% Segunda ocorrência: Omitir paclitaxel e carboplatina

A partir do ciclo 7, pode ser considerado um esquema posológico alternativo de pembrolizumabe de 400mg a cada 42 dias.

Referência:

1. Merck Sharp and Dohme (Australia) Pty Ltd. Pembrolizumab product information. 2020
2. Lala, M., M. Li, V. Sinha, et al. 2018. "A six-weekly (Q6W) dosing schedule for pembrolizumab based on an exposure-response (E-R) evaluation using modeling and simulation." J Clin Oncol 36(15_suppl):3062-3062.
3. Dzienis, M.R., J. Cundom, C. Fuentes, et al. 2022. "651O-Pembrolizumab (pembro) + carboplatin (carbo) + paclitaxel (pacli) as first-line (1L) therapy in recurrent/metastatic (R/M) head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC): Phase VI KEYNOTE-B10 study." Ann Oncol 33(7):S839-S840.
4. Gibson, M.K., Y. Li, B. Murphy, et al. 2005. "Randomized Phase III Evaluation of Cisplatin Plus Fluorouracil Versus Cisplatin Plus Paclitaxel in Advanced Head and Neck Cancer (E1395): An Intergroup Trial of the Eastern Cooperative Oncology Group." Journal of Clinical Oncology 23(15):3562-3567.

Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo	
Cetuximabe Semanal	1º.	Difenidramina	50mg	E.V S.F 0,9% 100mL	30 minutos	D1	7 dias	T.L. P.D.	Baixo	3:00	
	2º.	Cimetidina	300mg	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1					
	3º.	Ondansetrona	8mg	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1					
	4º.	Cetuximabe	Ataque: 400mg/m² Subsequente: 250mg/m²	E.V S.F 0,9% 400mL	120 minutos	D1					
	5º.	S.F 0,9%	1 Frasco	E.V S.F 0,9% 100mL	10 minutos	D1					
	Ajustes posológicos:										
	Insuficiência renal										
	Não é necessária modificação de dose										
	Insuficiência hepática										
	Não é necessária modificação de dose										
	Toxicidade hematológica										
	Contagem Absoluta de Neutrófilos x 10 ⁹ /L (exame de sangue pré-tratamento)										
	1.000 a menos de 1.500		O tratamento deve continuar se o paciente estiver clinicamente bem								
	500 a menos de 1.000		Adiar o tratamento até a recuperação								
	menos de 500		Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir em 25% nos ciclos subsequentes								
	Neutropenia febril		Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir em 25% nos ciclos subsequentes								
	Plaquetas x 10 ⁹ /L (exame de sangue pré-tratamento)										
	75 a menos de 100		A recomendação geral é adiar, porém se o paciente estiver clinicamente bem pode ser apropriado continuar o tratamento								
	50 a menos de 75		Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir em 25% nos ciclos subsequentes								
	menos de 50		Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir em 25% nos ciclos subsequentes								
	Erupção cutânea acneiforme										
	Terceiro Grau		Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Segundo Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir o cetuximabe em 25% Terceira ocorrência: Reduzir o cetuximabe em 50% Quarta ocorrência: Omitir cetuximabe								
Referência:											
1. VERMORKEN, J. B.; et al. Open-label, uncontrolled, multicenter phase II study to evaluate the efficacy and toxicity of cetuximab as a single agent in patients with recurrent and or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck Who failed to respond to platinum-based therapy. Journal of Clinical Oncology; Nº. 25; Pages: 2171-2177; 2007.											

Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo
	1º.	Difenidramina	50mg	E.V S.F 0,9% 100mL	30 minutos	D1	14 dias	T.L. P.D.	Baixo	3:00
	2º.	Cimetidina	300mg	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1				
	3º.	Ondansetrona	8mg	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1				
	4º.	Cetuximabe	500mg/m²	E.V S.F 0,9% 400mL	120 minutos	D1				
	5º.	S.F 0,9%	1 Frasco	E.V S.F 0,9% 100mL	10 minutos	D1				
Cetuximabe a cada 14 dias	Ajustes posológicos:									
	Insuficiência renal									
	Não é necessária modificação de dose									
	Insuficiência hepática									
	Não é necessária modificação de dose									
	Toxicidade hematológica									
	Contagem Absoluta de Neutrófilos x 10 ⁹ /L (exame de sangue pré-tratamento)									
	1.000 a menos de 1.500	O tratamento deve continuar se o paciente estiver clinicamente bem								
	500 a menos de 1.000	Adiar o tratamento até a recuperação								
	menos de 500	Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir em 25% nos ciclos subsequentes								
	Neutropenia febril	Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir em 25% nos ciclos subsequentes								
	Plaquetas x 10 ⁹ /L (exame de sangue pré-tratamento)									
	75 a menos de 100	A recomendação geral é adiar, porém se o paciente estiver clinicamente bem pode ser apropriado continuar o tratamento								
	50 a menos de 75	Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir em 25% nos ciclos subsequentes								
	menos de 50	Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir em 25% nos ciclos subsequentes								
	Erupção cutânea acneiforme									
	Terceiro Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Segundo Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir o cetuximabe em 25% Terceira ocorrência: Reduzir o cetuximabe em 50% Quarta ocorrência: Omitir cetuximabe								
	Referência:									
1. BONNER, J. A.; et al. Radiotherapy plus Cetuximab for Squamous-Cell Carcinoma of the Head and Neck. New England Journal Medicine; Nº. 354; Pages: 567-578; 2006.										

Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo
CF Pembrolizumabe Cisplatina Fluorouracila Pembrolizumabe	1º.	Pembrolizumabe	200mg	E.V S.F 0,9% 100mL [1-10mg/mL]	30 minutos	D1	21 dias	6 ciclos Seguindo Manutenção com Pembrolizumabe	Alto	D1: 7:00 D3: 2:00
	2º.	Akynzeo 300mg/0,56mg (não SUS) Cápsula ou	1 Cápsula	V.O	N.A	D1				
		Ondansetrona	16mg	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1				
	3º.	Dexametasona	20mg	E.V S.F 0,9% 1000mL	180 minutos	D1				
	4º.	Cloreto de Potássio 19,1%	2 Ampolas							
		Sulfato de Magnésio 10% 1000mg	1 Ampola							
	5º.	Cisplatina	100mg/m²	E.V S.F 0,9% 500mL	180 minutos	D1				
	5º.	Manitol 20%	1 Frasco	250mL	180 minutos	D1				
	6º.	Fluorouracila	1000mg/m²	E.V Infusor Elastomérico Volume Final 99mL	2 bolsas de 48 horas	D1-D2 D3-D4				
	7º.	Hidratação	1 Frasco	E.V S.F 0,9% 1000mL	50 minutos	D1				
	8º.	Dexametasona Comprimido 4mg	4mg	V.O	N.A	D2-D4 12/12 horas				
	9º.	Ondansetrona Comprimido 8mg	8mg	V.O	N.A	D2-D4 12/12 horas SUS				
Observações: Na manutenção com pembrolizumabe não é necessária pré-medicações. Ajustes posológicos: Modificações na dose do inibidor do ponto de verificação imunológico: A redução da dose não é recomendada. Não é necessário ajuste de dose em idosos, com insuficiência renal leve ou moderada ou com insuficiência hepática leve. Modificações de dose de quimioterapia: Todas as reduções de dose são calculadas como uma percentagem da dose inicial:										
Toxicidade hematológica										
Contagem Absoluta de Neutrófilos x 10³/L (exame de sangue pré-tratamento)										
1.000 a menos de 1.500			O tratamento deve continuar se o paciente estiver clinicamente bem							
500 a menos de 1.000			Adiar o tratamento até a recuperação							
menos de 500			Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir a cisplatina e o fluorouracil em 25% nos ciclos subsequentes							
Neutropenia febril			Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir a cisplatina e o fluorouracil em 25% nos ciclos subsequentes							
Plaquetas x 10³/L (exame de sangue pré-tratamento)										
75 a menos de 100			A recomendação geral é adiar, porém se o paciente estiver clinicamente bem pode ser apropriado continuar o tratamento							
50 a menos de 75			Adiar o tratamento até a recuperação							
menos de 50			Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir a cisplatina e o fluorouracil em 25% nos ciclos subsequentes							
Insuficiência renal										
Cr/Cl (mL/min)										
maior ou igual a 70				Não são necessárias modificações de dose						
50 a menos de 70				Reduzir a cisplatina em 25%						
30 a menos de 50				Reduzir o fluorouracila em 25% e omitir a cisplatina e considerar a substituição da cisplatina pela carboplatina						
menos de 30				Reduzir o fluorouracila em 50% e omitir a cisplatina e considerar a substituição da cisplatina pela carboplatina						
Insuficiência hepática										
Disfunção hepática										
Leve				Não são necessárias modificações de dose						
Moderado				Reduzir o fluorouracila em 25%						
Grave				Reduzir o fluorouracila em 50%						

Neuropatia periférica	
Segundo, Terceiro ou Quarto Grau	Omitir a cisplatina e considerar substituir a cisplatina por carboplatina

Mucosite e estomatite	
Segundo Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir o fluorouracila em 25% Terceira ocorrência: Reduzir o fluorouracila em 50% Quarta ocorrência: Omitir fluorouracila
Terceiro ou Quarto Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir o fluorouracil em 50% Segunda ocorrência: Omitir o fluorouracil

Diarréia	
Segundo Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir fluorouracil em 25% Terceira ocorrência: Reduzir fluorouracil em 50% Quarta ocorrência: Omitir fluorouracila
Terceiro ou Quarto Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir o fluorouracil em 50% Segunda ocorrência: Omitir o fluorouracil

Síndrome mão-pé (ligação à síndrome mão-pé) (eritrodisestesia palmar-plantar)	
Segundo Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir fluorouracil em 25% Terceira ocorrência: Reduzir fluorouracil em 50% Quarta ocorrência: Omitir fluorouracila
Terceiro Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir o fluorouracil em 50% Segunda ocorrência: Omitir o fluorouracil

Hepatite imunitária: Os doentes devem ser monitorizados quanto a alterações da função hepática (no início do tratamento, periodicamente durante o tratamento e conforme indicado com base na avaliação clínica) e sintomas de hepatite e devem ser excluídas outras causas. Devem ser administrados corticosteroides (dose inicial de 0,5-1mg/kg/dia (para acontecimentos de Segundo Grau) e de 1-2mg/kg/dia (para acontecimentos de Maior ou igual ao Terceiro Grau) de Prednisona ou equivalente seguido de redução lenta) e, com base na gravidade do aumento das enzimas hepáticas, o Pembrolizumabe deve ser suspenso ou interrompido definitivamente.

Nefrite imunitária: Os doentes devem ser monitorizados quanto a alterações da função renal e devem ser excluídas outras causas de disfunção renal. Devem ser administrados corticosteroides para acontecimentos de Segundo Grau (dose inicial de 1-2mg/kg/dia de Prednisona ou equivalente seguido de redução lenta) e, com base na gravidade do aumento da creatinina, o Pembrolizumabe deve ser suspenso para nefrite de Segundo Grau e interrompido definitivamente para nefrite de Terceiro ou Quarto Grau.

Pneumonite imunitária: A suspeita de pneumonite deve ser confirmada através de exames imagiológicos e devem ser excluídas outras causas. Devem ser administrados corticosteroides para acontecimentos de Segundo Grau (dose inicial de 1-2mg/kg/dia de Prednisona ou equivalente, seguido de redução lenta); Pembrolizumabe deve ser suspenso para pneumonite de Segundo Grau, e interrompido definitivamente para pneumonite de Terceiro Grau, Quarto Grau ou Segundo Grau recorrente.

Endocrinopatias imunomediada: Relatou-se hipofisite. Monitorar os pacientes quanto a sinais e sintomas de hipofisite (incluindo hipopituitarismo e insuficiência adrenal secundária) e excluir outras causas. Administrar corticosteroides para tratar insuficiência adrenal secundária e reposição hormonal adicional conforme indicado clinicamente, suspender em caso de hipofisite moderada (Segundo Grau), suspender ou descontinuar em caso de hipofisite grave (Terceiro Grau) ou com risco de morte. (Quarto Grau). Relatou-se diabetes mellitus tipo 1, incluindo cetoacidose diabética. Monitorar os pacientes quanto a hiperglicemia ou outros sinais e sintomas de diabetes. Administrar insulina em caso de diabetes tipo 1 e suspender em caso de hiperglicemia grave até atingir o controle metabólico. Distúrbios tireoideanos foram relatados, e podem ocorrer a qualquer momento no tratamento; portanto, monitorar os pacientes quanto a alterações na função tireoidiana (no início do tratamento, periodicamente durante o tratamento e conforme indicado com base na avaliação clínica) e sinais e sintomas clínicos de distúrbios tireoideanos. O hipotireoidismo pode ser controlado com terapia de reposição sem interrupção do tratamento e sem corticosteroides. O hipertireoidismo pode ser controlado sintomaticamente. Suspender ou descontinuar em caso de hipertireoidismo grave (Terceiro Grau) ou com risco de morte (Quarto Grau).

Reações graves de pele: Reações graves de pele imunomediadas foram reportadas. Pacientes com suspeita de reações graves de pele devem ser monitorados e outras causas devem ser excluídas. Baseada na gravidade da reação adversa, suspender ou descontinuar permanentemente o tratamento e administrar corticosteróides. Foram reportados casos de síndrome de Stevens-Johnson (SJS) e necrólise epidérmica tóxica (NET), alguns casos com desfechos fatais, em pacientes tratados. Em caso de sinais ou sintomas de SJS ou NET, suspender o tratamento e encaminhar o paciente para atendimento especializado para avaliação e tratamento. Em caso de confirmação de SJS ou NET, descontinuar permanentemente o tratamento com Pembrolizumabe. **Reações relacionadas com a infusão:** Reações graves à infusão, incluindo hipersensibilidade e anafilaxia, foram relatadas. Em caso de reações graves à infusão, parar a infusão e descontinuar permanentemente. Os pacientes com reação leve ou moderada à infusão podem continuar a receber Pembrolizumabe desde que mantidos sob cuidadosa observação; pode-se considerar a pré-medicação com antipirético e anti-histamínico.

Outras reações adversas imunomediada: As seguintes reações adversas imunomediadas clinicamente significantes adicionais foram relatadas em menos de 1% de pacientes tratados: uveíte, miosite, síndrome de Guillain-Barré e pancreatite. Têm sido relatados casos dessas reações adversas imunomediadas, alguns dos quais graves, em estudos clínicos ou no uso pós-comercialização. A seguinte reação adversa foi reportada em outros estudos clínicos ou em uso pós comercialização: miocardite. Rejeição de transplante de órgãos sólidos foi relatada no uso pós-comercialização em pacientes tratados. O tratamento pode aumentar o risco de rejeição em receptores de transplante de órgãos sólidos. Considere o benefício do tratamento com Pembrolizumabe versus o risco da possibilidade de rejeição de órgãos nesses pacientes.

Referência:

1. BURTNESS, B.; et al. Pembrolizumabe alone or with chemotherapy versus cetuximab with chemotherapy for recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (KEYNOTE-048): a randomised, open-label, phase 3 study; Lancet; N°.394(10212); Page: 1915; 2019.

Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo	
Extreme Cetuximabe Cisplatina	1º.	Difenidramina	50mg	E.V S.F 0,9% 100mL	30 minutos	D1	21 dias	6 ciclos	D1 Alto D2-D4: Baixo	D1: 9:00 D3: 2:30	
	2º.	Cimetidina	300mg	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1					
	3º.	Akynzeo 300mg/0,56mg (não SUS) Cápsula ou	1 Cápsula	V.O	N.A	D1					
		Ondansetrona	16mg	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1					
	4º.	Dexametasona	20mg								
	5º.	Cetuximabe	Ataque: 400mg/m² Subsequente: 250mg/m²	E.V S.F 0,9% 400mL	120 minutos	D1					
	6º.	Cloreto de Potássio 19,1%	2 Ampolas	E.V S.F 0,9% 1000mL	180 minutos	D1					
		Sulfato de Magnésio 10% 1000mg	1 Ampola								
	7º.	Cisplatina	100mg/m²	E.V S.F 0,9% 500mL	180 minutos	D1					
	7º.	Manitol 20%	1 Frasco	250mL	180 minutos	D1					
	8º.	Hidratação	1 Frasco	E.V S.F 0,9% 1000mL	50 minutos	D1					
	9º.	Fluorouracila	1000mg/m²	E.V Infusor Elastomérico Volume Final 99mL	2 bolsas de 48 horas	D1-D4					
	10º.	Dexametasona Comprimido 4mg	4mg	V.O	N.A	D2-D4 12/12 horas					
	11º.	Ondansetrona Comprimido 8mg	8mg	V.O	N.A	D2-D4 12/12 horas SUS					
	Ajustes posológicos:										
	Contagem Absoluta de Neutrófilos x 10 ⁹ /L (exame de sangue pré-tratamento)										
	1.000 a menos de 1.500			O tratamento deve continuar se o paciente estiver clinicamente bem.							
	500 a menos de 1.000			Adiar o tratamento até a recuperação							
	menos de 500			Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir a cisplatina e o fluorouracil em 25% nos ciclos subsequentes							
	Neutropenia febril			Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir a cisplatina e o fluorouracil em 25% nos ciclos subsequentes							
	Plaquetas x 10 ⁹ /L (exame de sangue pré-tratamento)										
75 a menos de 100			A recomendação geral é adiar, porém se o paciente estiver clinicamente bem pode ser apropriado continuar o tratamento								
50 a menos de 75			Adiar o tratamento até a recuperação								
menos de 50			Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir a cisplatina e o fluorouracil em 25% nos ciclos subsequentes								
Insuficiência renal											
Cr/Cl (mL/min) *											
maior ou igual a 70			Não são necessárias modificações de dose								
50 a menos de 70			Reduzir a cisplatina em 25%								
30 a menos de 50			Reduzir o fluorouracila em 25% e a cisplatina em 50% ou considerar substituir a cisplatina por carboplatina								
menos de 30			Reduzir o fluorouracila em 50% e omitir a cisplatina ou considerar a interrupção da quimioterapia								
Insuficiência hepática											
Disfunção hepática											
Leve			Não são necessárias modificações de dose								
Moderado			Reduzir o fluorouracila em 25%								
Grave			Reduzir o fluorouracila em 50%								
Neuropatia periférica											
Segundo, Terceiro ou Quarto Grau			Omitir a cisplatina e considerar substituir a cisplatina por carboplatina								

Mucosite e estomatite	
Segundo Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir o fluorouracila em 25% Terceira ocorrência: Reduzir o fluorouracila em 50% Quarta ocorrência: Omitir fluorouracila
Terceiro ou Quarto Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir o fluorouracila em 50% Segunda ocorrência: Omitir o fluorouracila

Diarréia	
Segundo Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade seja resolvida para Primeiro Grau ou menos e reduzir as doses para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir fluorouracil e cetuximabe em 25% Terceira ocorrência: Reduzir fluorouracil e cetuximabe em 50% Quarta ocorrência: Omitir fluorouracila e cetuximabe
Terceiro ou Quarto Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade seja resolvida para Primeiro Grau ou menos e reduzir as doses para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir fluorouracil e cetuximabe em 50% Segunda ocorrência: Omitir fluorouracil e cetuximabe

Síndrome mão-pé (ligação à síndrome mão-pé) (eritrodisestesia palmar-plantar)	
Segundo Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir o fluorouracil em 25% Terceira ocorrência: Reduzir o fluorouracil em 50% Quarta ocorrência: Omitir fluorouracila
Terceiro Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir o fluorouracil em 50% Segunda ocorrência: Omitir o fluorouracila

Referência:
1. VERMORKEN, J. B.; et al. Platinum-based chemotherapy plus cetuximab in head and neck CANCER. New England Journal Of Medicine; Nº. 359; Pages: 1116-1127; 2008.

Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo	
Docetaxel	1º.	Difenidramina	50mg	E.V S.F 0,9% 100mL	30 minutos	D1	21 dias	T.L. P.D.	Baixo	2:30	
	2º.	Cimetidina	300mg	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1					
	3º.	Dexametasona	20mg	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1					
	4º.	Docetaxel	75mg/m²	E.V S.F 0,9% 250mL [0,3-0,74mg/mL]	60 minutos	D1					
	5º.	S.F 0,9%	1 Frasco	E.V S.F 0,9% 100mL	10 minutos	D1					
	6º.	Dexametasona Comprimido 4mg	4mg	V.O	N.A	D2-D4 12/12 horas					
	Ajustes posológicos:										
	Toxicidade hematológica										
	Contagem Absoluta de Neutrófilos x 10 ⁹ /L (exame de sangue pré-tratamento)										
	1.000 a menos de 1.500			O tratamento deve continuar se o paciente estiver clinicamente bem.							
	500 a menos de 1.000			Adiar o tratamento até a recuperação							
	menos de 500			Atrasar o tratamento até a recuperação e reduzir o docetaxel em 25% nos ciclos subsequentes							
	Neutropenia febril			Atrasar o tratamento até a recuperação e reduzir o docetaxel em 25% nos ciclos subsequentes							
	Plaquetas x 10 ⁹ /L (exame de sangue pré-tratamento)										
	75 a menos de 100			O tratamento;							
	50 a menos de 75			Adiar o tratamento até a recuperação							
	menos de 50			Atrasar o tratamento até a recuperação e reduzir o docetaxel em 25% nos ciclos subsequentes							
	Insuficiência renal										
	Não são necessárias modificações de dose										
	Insuficiência hepática										
	Disfunção hepática										
	Mínimo			Reduzir o docetaxel em 25%							
	Leve			Reduzir o docetaxel em 50%							
Moderado/grave			Omitir docetaxel								
Neuropatia periférica											
Segundo Grau que está presente no início do próximo ciclo			Reduzir o docetaxel em 25%; se persistir, reduzir o docetaxel em 50%								
Terceiro ou Quarto Grau			Omitir docetaxel								
Mucosite e estomatite											
Segundo Grau			Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir o docetaxel em 25% Terceira ocorrência: Reduzir o docetaxel em 50% Quarta ocorrência: Omitir docetaxel								
Terceiro ou Quarto Grau			Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir o docetaxel em 50% Segunda ocorrência: Omitir o docetaxel								
Referência:											
1. CATIMEL, G.; et al. Docetaxel (Taxotere): anactive drug for the treatment of patients with advcaned squamous cell carcinoma of the head and neck; Early Clinical Trials Group Ann Oncology; Nº. 5: Pages: 533-46537; 1994.											

Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo
	1º.	Ondansetrona	8mg	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1, D8, D15	28 dias	T.L. P.D.	Baixo	2:30
	2º.	Gemcitabina	Inicial: 800mg/m² Subsequentes: 1250mg/m²	E.V S.F 0,9% 500mL [0,1-10mg/mL]	30 minutos	D1, D8, D15				
	3º.	S.F 0,9%	1 Frasco	E.V S.F 0,9% 100mL	10 minutos	D1, D8, D15				
	4º.	Ondansetrona Comprimido 8mg	8mg	V.O	N.A	D2-D4 D9-D11 D15-D17 12/12 horas SUS				
Ajustes posológicos:										
Gemcitabina	Toxicidade hematológica									
	Dia 1									
	Contagem Absoluta de Neutrófilos x 10º/L (exame de sangue pré-tratamento)									
	500 a menos de 1.000			Adiar o tratamento até a recuperação						
	menos de 500			Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir a gemcitabina em 25% nos ciclos subsequentes						
	Neutropenia febril ou atraso prévio para mielossupressão			Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir a gemcitabina em 25% nos ciclos subsequentes						
	Recuperação prolongada com atraso superior a duas semanas ou terceiro atraso para mielossupressão			Adie o tratamento até a recuperação, considere reduzir a gemcitabina em 50% nos ciclos subsequentes ou interrompa						
	Plaquetas x 10º/L (exame de sangue pré-tratamento)									
	75 a menos de 100			O tratamento deve continuar se o paciente estiver clinicamente bem						
	50 a menos de 75			Adiar o tratamento até a recuperação						
	menos de 50			Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir a gemcitabina em 25% nos ciclos subsequentes						
	Dia 8 e 15									
	Contagem Absoluta de Neutrófilos x 10º/L (exame de sangue pré-tratamento)									
	500 a menos de 1.000			Considere reduzir a gemcitabina em 25% e prossiga com o tratamento.						
	menos de 500			Omitir dose						
	Plaquetas x 10º/L (exame de sangue pré-tratamento)									
	50 a menos de 100			Considere reduzir a gemcitabina em 25% e prossiga com o tratamento.						
	menos de 50			Omitir dose						
	*Omitir a dose e prosseguir com o próximo tratamento na data agendada se estiver recuperado									
	Recomendações de dosagem renal									
	Cl/Cr (mL/min/1,73m²)				Gemcitabina					
	≥60				Dose completa					
	45-59				Dose completa Potencial para aumento do risco de eventos adversos					
	30-44				Dose completa Potencial para aumento do risco de eventos adversos					
	15-29				Dose completa Potencial para aumento do risco de eventos adversos					
	<15 (sem terapia e substituição renal)				Redução 25-50% da dose.					
	Insuficiência hepática									
	Disfunção hepática									
	Moderado				Reduzir a gemcitabina em 25%					
	Grave				Não há dados para gemcitabina					
	Mucosite e estomatite									
	Segundo Grau				Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir a gemcitabina em 25% Terceira ocorrência: Reduzir a gemcitabina em 50%					

		Quarta ocorrência: Omitir gemcitabina
	Terceiro ou Quarto Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir a gemcitabina em 50% Segunda ocorrência: Omitir a gemcitabina
	Interrompa a gemcitabina se ocorrer algum dos seguintes sintomas:	
	Toxicidade pulmonar Síndrome hemolítica urêmica	

Referência:

1. CATIMEL, G.; et al. A phase II study of Gemcitabine (LY 188011) in patients with advcaned squamous cell carcinoma of the head and neck; Early Clinical Trials Group Ann Oncology; Nº. 5(6): Pages: 543; 1994.



Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo	
Metotrexato Celocoxibe	1º.	Celocoxibe Cápsula 50mg	200mg	V.O	12/12 horas	Contínuo	Sem Intervalo	T.L. P.D.	Mínimo	30 minutos	
		Metotrexato Cápsula 2,5mg 15mg 20mg	15mg/m²	V.O	1 vez ao dia	1 vez por semana					
	Ajustes posológicos:										
	Toxicidade hematológica										
	Contagem Absoluta de Neutrófilos x 10 ⁹ /L (exame de sangue pré-tratamento)										
	1.000 a menos de 1.500		O tratamento deve continuar se o paciente estiver clinicamente bem								
	500 a menos de 1.000		Adiar o tratamento até a recuperação								
	menos de 500		Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir o metotrexato em 25% nos ciclos subsequentes								
	Neutropenia febril ou atraso prévio para mielossupressão		Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir o metotrexato em 25% nos ciclos subsequentes								
	Recuperação prolongada com atraso superior a duas semanas ou terceiro atraso para mielossupressão		Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir o metotrexato em 50% nos ciclos subsequentes ou interrompa								
	Plaquetas x 10 ⁹ /L (exame de sangue pré-tratamento)										
	75 a menos de 100		A recomendação geral é adiar, porém se o paciente estiver clinicamente bem pode ser apropriado continuar o tratamento;								
	50 a menos de 75		Adiar o tratamento até a recuperação								
	menos de 50		Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir o metotrexato em 25% nos ciclos subsequentes								
	Insuficiência renal										
	Depuração de creatinina (mL/min)										
	30 a 50		Reduzir o metotrexato em 50%								
	menos de 30		Omitir metotrexato								
	Insuficiência hepática										
	Disfunção hepática										
	Leve/Moderado		Não são necessárias modificações de dose								
	Grave		Reduzir o metotrexato em 25%								
	Mucosite e estomatite										
	Segundo Grau		Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir o metotrexato em 25% Terceira ocorrência: Reduzir o metotrexato em 50% Quarta ocorrência: Omitir tratamento								
	Terceiro ou Quarto Grau		Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir o metotrexato em 50% Segunda ocorrência: Omitir o tratamento								
Referência:											
1. PATIL, V. M.; et al. Phase I/II Study of Palliative Triple Metronomic Chemotherapy in Platinum-Refractory/Early-Failure Oral CANCER. Journal of Clinical Oncology; Nº. 37(32); Page: 3032; 2019.											

Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo	
Metotrexato	1º.	Ondansetrona	8mg	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1	7 dias	T.L. P.D.	Baixo	2:00	
	2º.	Metotrexato	40mg/m²	E.V S.F 0,9% 100mL	20 minutos	D1					
	3º.	S.F 0,9%	1 Frasco	E.V S.F 0,9% 100mL	10 minutos	D1					
	Ajustes posológicos:										
	Toxicidade hematológica										
	Contagem Absoluta de Neutrófilos x 10 ⁹ /L (exame de sangue pré-tratamento)										
	1.000 a menos de 1.500			O tratamento deve continuar se o paciente estiver clinicamente bem							
	500 a menos de 1.000			Adiar o tratamento até a recuperação							
	menos de 500			Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir o metotrexato em 25% nos ciclos subsequentes							
	Neutropenia febril ou atraso prévio para mielossupressão			Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir o metotrexato em 25% nos ciclos subsequentes							
Recuperação prolongada com atraso superior a duas semanas ou terceiro atraso para mielossupressão			Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir o metotrexato em 50% nos ciclos subsequentes ou interrompa								
Plaquetas x 10 ⁹ /L (exame de sangue pré-tratamento)											
75 a menos de 100			A recomendação geral é adiar, porém se o paciente estiver clinicamente bem pode ser apropriado continuar o tratamento;								
50 a menos de 75			Adiar o tratamento até a recuperação								
menos de 50			Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir o metotrexato em 25% nos ciclos subsequentes								
Insuficiência renal											
Depuração de creatinina (mL/min)											
30 a 50			Reduzir o metotrexato em 50%								
menos de 30			Omitir metotrexato								
Insuficiência hepática											
Disfunção hepática											
Leve/Moderado			Não são necessárias modificações de dose								
Grave			Reduzir o metotrexato em 25%								
Mucosite e estomatite											
Segundo Grau			Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir o metotrexato em 25% Terceira ocorrência: Reduzir o metotrexato em 50% Quarta ocorrência: Omitir tratamento								
Terceiro ou Quarto Grau			Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir o metotrexato em 50% Segunda ocorrência: Omitir o tratamento								
Referência:											
1. PATIL, V. M.; et al. Phase I/II Study of Palliative Triple Metronomic Chemotherapy in Platinum-Refractory/Early-Failure Oral CANCER. Journal of Clinical Oncology; Nº. 37(32); Page: 3032; 2019.											

Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo
Nivolumabe (2w)	1º.	Nivolumabe	3mg/kg ou 240mg	E.V S.F 0,9% 100mL [1-10mg/mL]	30 minutos	D1	14 dias	TL PD	Mínimo	2:00
	2º.	S.F 0,9%	1 Frasco	E.V S.F 0,9% 100mL	10 minutos	D1				
	Observações: Volume total da infusão não deve exceder 160mL, para pacientes com peso corporal <40kg o volume total de infusão não deve exceder 4mL/kg. A redução da dose não é recomendada. Não é necessário ajuste de dose em idosos, com insuficiência renal leve ou moderada ou com insuficiência hepática leve. Nivolumabe: Elevações de AST, ALT ou bilirrubina total: Segundo Grau Suspende a(s)dose(s) até que os valores laboratoriais retornem aos valores da linha basal e o tratamento com corticosteroides, se necessário, seja concluído. Terceiro ou Quarto Grau Descontinuar o tratamento permanentemente. Diarreia ou colite: Segundo Ou Terceiro Grau Suspende a(s) dose(s) até que os sintomas sejam resolvidos e o tratamento com corticosteroides seja concluído. Quarto Grau Descontinuar o tratamento permanentemente. Pneumonite: Segundo Grau Suspende a(s) dose(s)até que os sintomas sejam resolvidos, as anormalidades radiográficas melhorem, e o tratamento com corticosteroides seja concluído. Terceiro ou Quarto Grau Descontinuar o tratamento permanentemente. Hipotireoidismo, hipertireoidismo, hipofisite, insuficiência adrenal, diabetes: Segundo Ou Terceiro Grau Suspende a(s) dose(s) até que os sintomas sejam resolvidos e o tratamento com corticosteroides (se necessário para os sintomas de inflamação aguda) seja concluído. O tratamento deve ser mantido na presença de terapia de reposição hormonal, contanto que nenhum sintoma esteja presente. Quarto Grau Descontinuar o tratamento permanentemente. Erupção cutânea: Terceiro Grau Suspende a(s) dose(s) até que os sintomas estejam resolvidos e o tratamento com corticosteroides seja concluído. Quarto Grau Descontinuar o tratamento permanentemente. Toxicidade renal: Segundo Ou Terceiro Grau Suspende a(s) dose(s) até que os valores de creatinina retornem aos valores da linha basal e o tratamento com corticosteroides seja concluído. Quarto Grau Descontinuar o tratamento permanentemente.									
	Referência: 1. FERRIS, R.; et al. Nivolumab for recurrent squamous-cell carcinoma of the head and neck. New England Journal Medicine; Nº. 375; Pages: 1856-1867; 2016.									

Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo
Nivolumabe (4w)	1º.	Nivolumabe	6mg/kg ou 480mg	E.V S.F 0,9% 100mL [1-10mg/mL]	30 minutos	D1	28 dias	TL	Mínimo	2:00
	2º.	S.F 0,9%	1 Frasco	E.V S.F 0,9% 100mL	10 minutos	D1				
	Observações: Volume total da infusão não deve exceder 160mL, para pacientes com peso corporal <40kg o volume total de infusão não deve exceder 4mL/kg. A redução da dose não é recomendada. Não é necessário ajuste de dose em idosos, com insuficiência renal leve ou moderada ou com insuficiência hepática leve.									
	Nivolumabe: Elevações de AST, ALT ou bilirrubina total: Segundo Grau Suspende a(s)dose(s) até que os valores laboratoriais retornem aos valores da linha basal e o tratamento com corticosteroides, se necessário, seja concluído. Terceiro ou Quarto Grau Descontinuar o tratamento permanentemente. Diarreia ou colite: Segundo Ou Terceiro Grau Suspende a(s) dose(s) até que os sintomas sejam resolvidos e o tratamento com corticosteroides seja concluído. Quarto Grau Descontinuar o tratamento permanentemente. Pneumonite: Segundo Grau Suspende a(s) dose(s)até que os sintomas sejam resolvidos, as anormalidades radiográficas melhorem, e o tratamento com corticosteroides seja concluído. Terceiro ou Quarto Grau Descontinuar o tratamento permanentemente. Hipotireoidismo, hipertireoidismo, hipofisite, insuficiência adrenal, diabetes: Segundo Ou Terceiro Grau Suspende a(s) dose(s) até que os sintomas sejam resolvidos e o tratamento com corticosteroides (se necessário para os sintomas de inflamação aguda) seja concluído. O tratamento deve ser mantido na presença de terapia de reposição hormonal, contanto que nenhum sintoma esteja presente. Quarto Grau Descontinuar o tratamento permanentemente. Erupção cutânea: Terceiro Grau Suspende a(s) dose(s) até que os sintomas estejam resolvidos e o tratamento com corticosteroides seja concluído. Quarto Grau Descontinuar o tratamento permanentemente. Toxicidade renal: Segundo Ou Terceiro Grau Suspende a(s) dose(s) até que os valores de creatinina retornem aos valores da linha basal e o tratamento com corticosteroides seja concluído. Quarto Grau Descontinuar o tratamento permanentemente.									
Referência: 1. FERRIS, R.; et al. Nivolumab for recurrent squamous-cell carcinoma of the head and neck. New England Journal Medicine; Nº. 375; Pages: 1856-1867; 2016.										

Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo
	1º.	Difenidramina	50mg	E.V S.F 0,9% 100mL	30 minutos	D1, D8, D15	28 dias	T.L. P.D.	Baixo	3:00
	2º.	Cimetidina	300mg	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1, D8, D15				
	3º.	Dexametasona	10mg	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1, D8, D15				
	4º.	Paclitaxel	80mg/m²	E.V S.F 0,9% 250mL S/PVC [0,3-1,2mg/mL]	60 minutos	D1, D8, D15				
	5º.	S.F 0,9%	1 Frasco	E.V S.F 0,9% 100mL	10 minutos	D1, D8, D15				

Ajustes posológicos:

Toxicidade hematológica-Contagem Absoluta de Neutrófilos x 109/L (exame de sangue pré-tratamento)	
1.000 a menos de 1.500	O tratamento deve continuar se o paciente estiver clinicamente bem
500 a menos de 1.000	Retardar o tratamento até a recuperação
menos de 500	Atrasar o tratamento até a recuperação e considerar a redução do paclitaxel em 25% para os ciclos subsequentes
Neutropenia febril	Atrasar o tratamento até a recuperação e considerar a redução do paclitaxel em 25% para os ciclos subsequentes
Plaquetas x 10 ⁹ /L (exame de sangue pré-tratamento)	
75 a menos de 100	A recomendação geral é adiar, no entanto, se o paciente estiver clinicamente bem, pode ser apropriado continuar o tratamento
50 a menos de 75	Retardar o tratamento até a recuperação
menos de 50	Atrasar o tratamento até a recuperação e considerar a redução do paclitaxel em 25% para os ciclos subsequentes
Recomendações de dosagem renal	
Cl/Cr (mL/min/1,73m²)	Paclitaxel
≥60	Dose completa
45-59	Dose completa
30-44	Dose completa
15-29	Dose completa
<15 (sem terapia de substituição renal)	Dose completa Potencial para aumento do risco de eventos adversos
Comprometimento hepático	
Disfunção hepática	
Moderada	Reduzir o paclitaxel em 25%
Moderado	Reduzir o paclitaxel em 50%
Grave	Omitir paclitaxel
Neuropatia periférica	
Segundo Grau que está presente no início do próximo ciclo	Reduzir o paclitaxel em 25% Se persistente, reduzir o paclitaxel em 50%
Terceiro ou Quarto Grau	Omitir paclitaxel
Mucosite e estomatite	
Segundo Grau	Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução da dose Segunda ocorrência: Reduzir o paclitaxel em 25% Terceira ocorrência: Reduzir o paclitaxel em 50% Quarta ocorrência: Omitir paclitaxel
Terceiro ou Quarto Grau	Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir o paclitaxel em 50% Segunda ocorrência: Omitir paclitaxel

Referência:

1. GRAU, J. J.; et al. Weekly paclitaxel for platin-resistant stage IV head and neck CANCER patients; Acta Otolaryngology; Nº. 129; Pages: 1294-1299; 2009.

Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo	
Pembrolizumabe (3w)	1º.	Pembrolizumabe	200mg	E.V S.F 0,9% 100mL [1-10mg/mL]	30 minutos	D1	21 dias	No máximo por 2 anos	Mínimo	2:00	
	2º.	S.F 0,9%	1 Frasco	E.V S.F 0,9% 100mL	10 minutos	D1					
	Ajustes posológicos:										
	Redução da dose não é recomendada.										
	Não é necessário ajuste de dose em idosos, insuficiência renal leve ou moderada ou insuficiência hepática leve.										
	Hepatite imunitária: Os doentes devem ser monitorizados quanto a alterações da função hepática (no início do tratamento, periodicamente durante o tratamento e conforme indicado com base na avaliação clínica) e sintomas de hepatite e devem ser excluídas outras causas. Devem ser administrados corticosteroides (dose inicial de 0,5-1mg/kg/dia (para acontecimentos de Segundo Grau) e de 1-2mg/kg/dia (para acontecimentos de Maior ou igual ao Terceiro Grau) de Prednisona ou equivalente seguido de redução lenta) e, com base na gravidade do aumento das enzimas hepáticas, o Pembrolizumabe deve ser suspenso ou interrompido definitivamente.										
	Nefrite imunitária: Os doentes devem ser monitorizados quanto a alterações da função renal e devem ser excluídas outras causas de disfunção renal. Devem ser administrados corticosteroides para acontecimentos de Segundo Grau (dose inicial de 1-2mg/kg/dia de Prednisona ou equivalente seguido de redução lenta) e, com base na gravidade do aumento da creatinina, o Pembrolizumabe deve ser suspenso para nefrite de Segundo Grau e interrompido definitivamente para nefrite de Terceiro ou Quarto Grau.										
	Pneumonite imunitária: A suspeita de pneumonite deve ser confirmada através de exames imagiológicos e devem ser excluídas outras causas. Devem ser administrados corticosteroides para acontecimentos de Segundo Grau (dose inicial de 1-2mg/kg/dia de Prednisona ou equivalente, seguido de redução lenta); Pembrolizumabe deve ser suspenso para pneumonite de Segundo Grau, e interrompido definitivamente para pneumonite de Terceiro Grau, Quarto Grau ou Segundo Grau recorrente.										
	Endocrinopatias imunomediada: Relatou-se hipofisite. Monitorar os pacientes quanto a sinais e sintomas de hipofisite (incluindo hipopituitarismo e insuficiência adrenal secundária) e excluir outras causas. Administrar corticosteroides para tratar insuficiência adrenal secundária e reposição hormonal adicional conforme indicado clinicamente, suspender em caso de hipofisite moderada (Segundo Grau), suspender ou descontinuar em caso de hipofisite grave (Terceiro Grau) ou com risco de morte. (Quarto Grau). Relatou-se diabetes mellitus tipo 1, incluindo cetoacidose diabética. Monitorar os pacientes quanto a hiperglicemia ou outros sinais e sintomas de diabetes. Administrar insulina em caso de diabetes tipo 1 e suspender em caso de hiperglicemia grave até atingir o controle metabólico. Distúrbios tireoideanos foram relatados, e podem ocorrer a qualquer momento no tratamento; portanto, monitorar os pacientes quanto a alterações na função tireoidiana (no início do tratamento, periodicamente durante o tratamento e conforme indicado com base na avaliação clínica) e sinais e sintomas clínicos de distúrbios tireoideanos. O hipotireoidismo pode ser controlado com terapia de reposição sem interrupção do tratamento e sem corticosteroides. O hipertireoidismo pode ser controlado sintomaticamente. Suspender ou descontinuar em caso de hipertireoidismo grave (Terceiro Grau) ou com risco de morte (Quarto Grau).										
	Reações graves de pele: Reações graves de pele imunomediadas foram reportadas. Pacientes com suspeita de reações graves de pele devem ser monitorados e outras causas devem ser excluídas. Baseada na gravidade da reação adversa, suspender ou descontinuar permanentemente o tratamento e administrar corticosteróides. Foram reportados casos de síndrome de Stevens-Johnson (SJS) e necrólise epidérmica tóxica (NET), alguns casos com desfechos fatais, em pacientes tratados. Em caso de sinais ou sintomas de SJS ou NET, suspender o tratamento e encaminhar o paciente para atendimento especializado para avaliação e tratamento. Em caso de confirmação de SJS ou NET, descontinuar permanentemente o tratamento com Pembrolizumabe.										
Reações relacionadas com a infusão: Reações graves à infusão, incluindo hipersensibilidade e anafilaxia, foram relatadas. Em caso de reações graves à infusão, parar a infusão e descontinuar permanentemente. Os pacientes com reação leve ou moderada à infusão podem continuar a receber Pembrolizumabe desde que mantidos sob cuidadosa observação; pode-se considerar a pré-medicação com antipirético e anti-histamínico.											
Outras reações adversas imunomediada: As seguintes reações adversas imunomediadas clinicamente significantes adicionais foram relatadas em menos de 1% de pacientes tratados: uveíte, miosite, síndrome de Guillain-Barré e pancreatite. Têm sido relatados casos dessas reações adversas imunomediadas, alguns dos quais graves, em estudos clínicos ou no uso pós-comercialização. A seguinte reação adversa foi reportada em outros estudos clínicos ou em uso pós comercialização: miocardite. Rejeição de transplante de órgãos sólidos foi relatada no uso pós-comercialização em pacientes tratados. O tratamento pode aumentar o risco de rejeição em receptores de transplante de órgãos sólidos. Considere o benefício do tratamento com Pembrolizumabe versus o risco da possibilidade de rejeição de órgãos nesses pacientes.											
Referência:											
1. SEIWERT, T. Y.; et al. Safety and clinical activity of Pembrolizumabe for treatment of recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (KEYNOTE-012): an open-label, multicentre, phase 1b Trial; Lancet Oncology. Nº. 17; Pages: 956-965; 2016.											

Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo	
Pembrolizumabe (6w)	1º.	Pembrolizumabe	400mg	E.V S.F 0,9% 100mL [1-10mg/mL]	30 minutos	D1	42 dias	No máximo por 2 anos	Mínimo	2:00	
	2º.	S.F 0,9%	1 Frasco	E.V S.F 0,9% 100mL	10 minutos	D1					
	Ajustes posológicos: Redução da dose não é recomendada. Não é necessário ajuste de dose em idosos, insuficiência renal leve ou moderada ou insuficiência hepática leve. Hepatite imunitária: Os doentes devem ser monitorizados quanto a alterações da função hepática (no início do tratamento, periodicamente durante o tratamento e conforme indicado com base na avaliação clínica) e sintomas de hepatite e devem ser excluídas outras causas. Devem ser administrados corticosteroides (dose inicial de 0,5-1mg/kg/dia (para acontecimentos de Segundo Grau) e de 1-2mg/kg/dia (para acontecimentos de Maior ou igual ao Terceiro Grau) de Prednisona ou equivalente seguido de redução lenta) e, com base na gravidade do aumento das enzimas hepáticas, o Pembrolizumabe deve ser suspenso ou interrompido definitivamente. Nefrite imunitária: Os doentes devem ser monitorizados quanto a alterações da função renal e devem ser excluídas outras causas de disfunção renal. Devem ser administrados corticosteroides para acontecimentos de Segundo Grau (dose inicial de 1-2mg/kg/dia de Prednisona ou equivalente seguido de redução lenta) e, com base na gravidade do aumento da creatinina, o Pembrolizumabe deve ser suspenso para nefrite de Segundo Grau e interrompido definitivamente para nefrite de Terceiro ou Quarto Grau. Pneumonite imunitária: A suspeita de pneumonite deve ser confirmada através de exames imagiológicos e devem ser excluídas outras causas. Devem ser administrados corticosteroides para acontecimentos de Segundo Grau (dose inicial de 1-2mg/kg/dia de Prednisona ou equivalente, seguido de redução lenta); Pembrolizumabe deve ser suspenso para pneumonite de Segundo Grau, e interrompido definitivamente para pneumonite de Terceiro Grau, Quarto Grau ou Segundo Grau recorrente. Endocrinopatias imunomediada: Relatou-se hipofisite. Monitorar os pacientes quanto a sinais e sintomas de hipofisite (incluindo hipopituitarismo e insuficiência adrenal secundária) e excluir outras causas. Administrar corticosteroides para tratar insuficiência adrenal secundária e reposição hormonal adicional conforme indicado clinicamente, suspender em caso de hipofisite moderada (Segundo Grau), suspender ou descontinuar em caso de hipofisite grave (Terceiro Grau) ou com risco de morte. (Quarto Grau). Relatou-se diabetes mellitus tipo 1, incluindo cetoacidose diabética. Monitorar os pacientes quanto a hiperglicemia ou outros sinais e sintomas de diabetes. Administrar insulina em caso de diabetes tipo 1 e suspender em caso de hiperglicemia grave até atingir o controle metabólico. Distúrbios tireoideanos foram relatados, e podem ocorrer a qualquer momento no tratamento; portanto, monitorar os pacientes quanto a alterações na função tireoidiana (no início do tratamento, periodicamente durante o tratamento e conforme indicado com base na avaliação clínica) e sinais e sintomas clínicos de distúrbios tireoideanos. O hipotireoidismo pode ser controlado com terapia de reposição sem interrupção do tratamento e sem corticosteroides. O hipertireoidismo pode ser controlado sintomaticamente. Suspender ou descontinuar em caso de hipertireoidismo grave (Terceiro Grau) ou com risco de morte (Quarto Grau). Reações graves de pele: Reações graves de pele imunomediadas foram reportadas. Pacientes com suspeita de reações graves de pele devem ser monitorados e outras causas devem ser excluídas. Baseada na gravidade da reação adversa, suspender ou descontinuar permanentemente o tratamento e administrar corticosteróides. Foram reportados casos de síndrome de Stevens-Johnson (SJS) e necrólise epidérmica tóxica (NET), alguns casos com desfechos fatais, em pacientes tratados. Em caso de sinais ou sintomas de SJS ou NET, suspender o tratamento e encaminhar o paciente para atendimento especializado para avaliação e tratamento. Em caso de confirmação de SJS ou NET, descontinuar permanentemente o tratamento com Pembrolizumabe. Reações relacionadas com a infusão: Reações graves à infusão, incluindo hipersensibilidade e anafilaxia, foram relatadas. Em caso de reações graves à infusão, parar a infusão e descontinuar permanentemente. Os pacientes com reação leve ou moderada à infusão podem continuar a receber Pembrolizumabe desde que mantidos sob cuidadosa observação; pode-se considerar a pré-medicação com antipirético e anti-histamínico. Outras reações adversas imunomediada: As seguintes reações adversas imunomediadas clinicamente significantes adicionais foram relatadas em menos de 1% de pacientes tratados: uveíte, miosite, síndrome de Guillain-Barré e pancreatite. Têm sido relatados casos dessas reações adversas imunomediadas, alguns dos quais graves, em estudos clínicos ou no uso pós-comercialização. A seguinte reação adversa foi reportada em outros estudos clínicos ou em uso pós comercialização: miocardite. Rejeição de transplante de órgãos sólidos foi relatada no uso pós-comercialização em pacientes tratados. O tratamento pode aumentar o risco de rejeição em receptores de transplante de órgãos sólidos. Considere o benefício do tratamento com Pembrolizumabe versus o risco da possibilidade de rejeição de órgãos nesses pacientes. Referência: 1. SEIWERT, T. Y.; et al. Safety and clinical activity of Pembrolizumabe for treatment of recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (KEYNOTE-012): an open-label, multicentre, phase 1b Trial; Lancet Oncology. Nº. 17; Pages: 956-965; 2016.										

Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo				
TPex Cetuximabe Cisplatina Docetaxel	1º.	Difenidramina	50mg	E.V S.F 0,9% 100mL	30 minutos	D1	21 dias	4 ciclos	Alto	9:00				
	2º.	Akynzeo 300mg/0,56mg (não SUS) Cápsula ou	1 Cápsula	V.O	N.A	D1								
		Ondansetrona	16mg	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1								
	3º.	Dexametasona	20mg											
	4º.	Cetuximabe	Ataque: 250mg/m² Subsequente: 500mg/m²	E.V S.F 0,9% 400mL	120 minutos	D1								
	5º.	Cimetidina (Resgate)	300mg	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1								
	6º.	Docetaxel	75mg/m²	E.V S.F 0,9% 250mL [0,3-0,74mg/mL]	60 minutos	D1								
	7º.	Cloreto de Potássio 19,1%	1 Ampola	E.V S.F 0,9% 1000mL	90 minutos	D1								
		Sulfato de Magnésio 10% 1000mg	1 Ampola											
	8º.	Cisplatina	75mg/m²	E.V S.F 0,9% 500mL	120 minutos	D1								
	8º.	Manitol 20%	1 Frasco	250mL	120 minutos	D1								
	9º.	Hidratação	1 Frasco	E.V S.F 0,9% 1000mL	50 minutos	D1								
	10º.	Granulokine	300mcg	S.C Pronto para uso	N.A	D2-D9								
	11º.	Dexametasona Comprimido 4mg	4mg	V.O	N.A	D2-D4 12/12 horas								
	12º.	Ondansetrona Comprimido 8mg	8mg	V.O	N.A	D2-D4 12/12 horas SUS								
Ajustes posológicos:														
Contagem Absoluta de Neutrófilos x 10 ⁹ /L (exame de sangue pré-tratamento)														
1.000 a menos de 1.500			O tratamento deve continuar se o paciente estiver clinicamente bem.											
500 a menos de 1.000			Adiar o tratamento até a recuperação											
menos de 500			Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir a cisplatina e o fluorouracil em 25% nos ciclos subsequentes											
Neutropenia febril			Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir a cisplatina e o fluorouracil em 25% nos ciclos subsequentes											
Plaquetas x 10 ⁹ /L (exame de sangue pré-tratamento)														
75 a menos de 100			A recomendação geral é adiar, porém se o paciente estiver clinicamente bem pode ser apropriado continuar o tratamento											
50 a menos de 75			Adiar o tratamento até a recuperação											
menos de 50			Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir a cisplatina e o fluorouracil em 25% nos ciclos subsequentes											
Insuficiência renal														
Cr/Cl (mL/min) *														
maior ou igual a 70			Não são necessárias modificações de dose											
50 a menos de 70			Reduzir a cisplatina em 25%											
30 a menos de 50			Reduzir o fluorouracila em 25% e a cisplatina em 50% ou considerar substituir a cisplatina por carboplatina											
menos de 30			Reduzir o fluorouracila em 50% e omitir a cisplatina ou considerar a interrupção da quimioterapia											
Insuficiência hepática														
Leve			Não são necessárias modificações de dose Reduzir o docetaxel em 25%											
Moderado			Reduzir o fluorouracila em 25% Reduzir o docetaxel em 50%											
Grave			Reduzir o fluorouracila em 50% Omitir docetaxel											

Mucosite e estomatite	
Segundo Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir o fluorouracila em 25% Terceira ocorrência: Reduzir o fluorouracila em 50% Quarta ocorrência: Omitir fluorouracila Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir o docetaxel em 25% Terceira ocorrência: Reduzir o docetaxel em 50% Quarta ocorrência: Omitir docetaxel
Terceiro ou Quarto Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir o fluorouracila em 50% Segunda ocorrência: Omitir o fluorouracila Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir o docetaxel em 50% Segunda ocorrência: Omitir o docetaxel

Diarréia	
Segundo Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade seja resolvida para Primeiro Grau ou menos e reduzir as doses para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir fluorouracil e cetuximabe em 25% Terceira ocorrência: Reduzir fluorouracil e cetuximabe em 50% Quarta ocorrência: Omitir fluorouracila e cetuximabe
Terceiro ou Quarto Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade seja resolvida para Primeiro Grau ou menos e reduzir as doses para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir fluorouracil e cetuximabe em 50% Segunda ocorrência: Omitir fluorouracil e cetuximabe

Síndrome mão-pé (ligação à síndrome mão-pé) (eritrodisestesia palmar-plantar)	
Segundo Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose; Segunda ocorrência: Reduzir o fluorouracil em 25%; Terceira ocorrência: Reduzir o fluorouracil em 50%; Quarta ocorrência: Omitir fluorouracila
Terceiro Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir o fluorouracil em 50%; Segunda ocorrência: Omitir o fluorouracil

Neuropatia periférica	
Segundo Grau que está presente no início do próximo ciclo	Reduzir o docetaxel em 25%; se persistir, reduzir o docetaxel em 50% Omitir a cisplatina e considerar substituir a cisplatina por carboplatina
Terceiro ou Quarto Grau	Omitir docetaxel

Referência:

1. GUIGAY, J.; et al. Cetuximab, docetaxel, and cisplatin (TPEx) as first-line treatment in patients with recurrent or metastatic (R/M) squamous cell carcinoma of the head and neck (SCCHN): Final results of phase II trial GORTEC 2008-03 [abstract]. Journal of Clinical Oncology. Nº. 30(Suppl 15); Page: 5505; 2012.

Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo
	1º.	Akynzeo 300mg/0,56mg (não SUS) Cápsula ou	1 Cápsula	V.O	N.A	D1	21 dias	T.L. P.D.	D1 Alto D8 Baixo	3:00
		Ondansetrona	16mg	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1				
	2º.	Dexametasona	20mg							
	3º.	Ondansetrona	8mg	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D8				
	4º.	Gemcitabina	1000mg/m²	E.V S.F 0,9% 500mL [0,1-10mg/mL]	30 minutos	D1, D8				
	5º.	Carboplatina	AUC 5-6	E.V S.G 5% 500mL [0,5-2mg/m]	60 minutos	D1				
	6º.	S.F 0,9%	1 Frasco	E.V S.F 0,9% 100mL	10 minutos	D1, D8				
	7º.	Dexametasona Comprimido 4mg	4mg	V.O	N.A	D2-D4 12/12 horas				
	8º.	Ondansetrona Comprimido 8mg	8mg	V.O	N.A	D2-D4 D9-D11 12/12 horas SUS				
	Carboplatina Gemcitabina	Ajustes posológicos:								
Toxicidade hematológica										
Contagem Absoluta de Neutrófilos x 10 ⁹ /L (exame de sangue pré-tratamento)										
1.000 a menos de 1.500		O tratamento deve continuar se o paciente estiver clinicamente bem								
500 a menos de 1.000		Retardar o tratamento até a recuperação								
menos de 500		Retardar o tratamento até a recuperação e reduzir a carboplatina e a gemcitabina em 25% para os ciclos subsequentes								
Neutropenia febril ou atraso prévio para mielossupressão		Retardar o tratamento até a recuperação e reduzir a carboplatina e a gemcitabina em 25% para os ciclos subsequentes								
Recuperação prolongada com mais de duas semanas de atraso ou três atrasos para mielossupressão		Retardar o tratamento até a recuperação e reduzir a carboplatina e a gemcitabina em 50% para ciclos subsequentes ou cessar								
Plaquetas x 10 ⁹ /L (exame de sangue pré-tratamento)										
75 a menos de 100		A recomendação geral é adiar, no entanto, se o paciente estiver clinicamente bem, pode ser apropriado continuar o tratamento;								
50 a menos de 75		Retardar o tratamento até a recuperação								
menos de 50		Retardar o tratamento até a recuperação e reduzir a carboplatina e a gemcitabina em 25% para os ciclos subsequentes								
Se o tratamento não ocorrer no dia 8, ele deve ser omitido em vez de adiado. O tratamento para o próximo ciclo deve prosseguir na data originalmente agendada e deve incorporar modificações da dose, conforme apropriado.										
Recomendações de dosagem renal										
Cl/Cr (mL/min/1,73m²)		Carboplatina				Gemcitabina				
≥60		AUC de destino usando a fórmula de Calvert				Dose completa				
45-59		AUC de destino usando a fórmula de Calvert				Dose completa				
30-44		Reduzir AUC de destino e recalcular dose usando a fórmula de Calvert				Dose completa				
15-29		Reduzir AUC de destino e recalcular dose usando a fórmula de Calvert Usualmente reduzir 25%				Dose completa				
<15 (sem terapia de substituição renal)		Fazer a menor AUC e avaliar tolerância. Usualmente reduzir 50%				Avaliar a tolerância				
Hemodiálise		Dose na hemodiálise: droga removida na HD. Existe a necessidade de doses suplementares. Em pacientes anúricos, a dose não deve exceder a 150mg/m² EV seguido por diálise dentro de 24-48 h de tratamento; HD: 150mg/m² IV; CAPD 75mg/m²; CRRT 200mg/m². HD: dose de carboplatina em mg = target AUC x 25; a hemodiálise deve ocorrer entre 12-24 h após a dose de carboplatina								
Comprometimento hepático										
Disfunção hepática										

Página 91 de 829

	Moderado	Reduzir a gemcitabina em 25%
	Grave	Não existem dados para a gemcitabina
	Mucosite e estomatite	
	Segundo Grau	Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir as doses para ciclos subsequentes da seguinte forma Primeira ocorrência: Sem redução da dose Segunda ocorrência: Reduzir carboplatina e gemcitabina em 25% Terceira ocorrência: Reduzir carboplatina e gemcitabina em 50% Quarta ocorrência: Omitir carboplatina e gemcitabina
	Terceiro ou Quarto Grau	Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir as doses para ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir carboplatina e gemcitabina em 50%; Segunda ocorrência: Omitir carboplatina e gemcitabina.
	Cessar a gemcitabina se uma das seguintes situações se desenvolver	
	Toxicidade pulmonar ou Síndrome hemolítico-urêmica (SHU).	
	Referência: 1. DE-SANTIS; et al. Randomized Phase II/III Trial Assessing Gemcitabine/Carboplatin and Methotrexate/Carboplatin/Vinblastine in Patients with Advanced Urothelial Cancer Who Are Unfit for Cisplatin-Based Chemotherapy: EORTC Study 30986; Journal of Clinical Oncology; N°. 30; Pages: 191-199; 2012.	

Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão Equipo	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo					
Cisplatina Docetaxel	1º.	Difenidramina	50mg	E.V S.F 0,9% 100mL	30 minutos	D1	21 dias	T.L. P.D.	Alto	7:00					
	2º.	Cimetidina	300mg	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1									
	3º.	Akynzeo 300mg/0,56mg (não SUS) Cápsula ou	1 Cápsula	V.O	N.A	D1									
		Ondansetrona	16mg	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1									
	4º.	Dexametasona	20mg												
	5º	Docetaxel	75mg/m²	E.V S.F 0,9% 250mL [0,3-0,74mg/mL]	60 minutos	D1									
	6º.	Cloreto de Potássio 19,1%	1 Ampola	E.V S.F 0,9% 1000mL	90 minutos	D1									
		Sulfato de Magnésio 10% 1000mg	1 Ampola												
	7º.	Cisplatina	75mg/m²	E.V S.F 0,9% 500mL	120 minutos	D1									
	7º.	Manitol 20%	1 Frasco	250mL	120 minutos	D1									
	8º.	Hidratação	1 Frasco	E.V S.F 0,9% 1000mL	50 minutos	D1									
	9º.	Dexametasona Comprimido 4mg	4mg	V.O	N.A	D2-D4 12/12 horas									
	10º.	Ondansetrona Comprimido 8mg	8mg	V.O	N.A	D2-D4 12/12 horas									
	Ajustes posológicos:														
	Toxicidade hematológica														
	Contagem Absoluta de Neutrófilos x 10 ⁹ /L (exame de sangue pré-tratamento)														
	500 a menos de 1.000			Adie o tratamento até a recuperação e considere adicionar G-CSF nos ciclos subsequentes											
	menos de 500			Adie o tratamento até a recuperação e considere adicionar G-CSF nos ciclos subsequentes. Se o paciente já estiver tomando G-CSF, considere reduzir o docetaxel, a cisplatina em 25% nos ciclos subsequentes.											
	Neutropenia febril			Adie o tratamento até a recuperação e considere adicionar G-CSF nos ciclos subsequentes. Se o paciente já estiver tomando G-CSF, considere reduzir o docetaxel, a cisplatina em 25% nos ciclos subsequentes.											
Plaquetas x 10 ⁹ /L (exame de sangue pré-tratamento)															
75 a menos de 100			O tratamento deve continuar se o paciente estiver clinicamente bem.												
50 a menos de 75			Adiar o tratamento até a recuperação												
menos de 50			Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir o docetaxel, a cisplatina em 25% nos ciclos subsequentes												
Insuficiência renal															
Cr/Cl (mL/min)															
maior ou igual a 70			Não são necessárias modificações de dose												
50 a menos de 70			Reduzir a cisplatina em 25%												
30 a menos de 50			Reduzir a cisplatina em 50% ou considerar substituir a cisplatina por carboplatina												
menos de 30			Interromper a quimioterapia e prosseguir para terapia local definitiva												
Insuficiência hepática															
Disfunção hepática															
Mínimo			Reduzir o docetaxel em 25%												
Leve			Reduzir o docetaxel em 50%												
Moderado			Omitir o docetaxel												
Grave			Omitir o docetaxel												

	Neuropatia periférica	
	Segundo, Terceiro ou Quarto Grau	Interromper a quimioterapia e prosseguir para terapia local definitiva
	Mucosite e estomatite	
	Segundo Grau	Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Cessar a quimioterapia e prosseguir para terapia local definitiva
	Segundo, Terceiro ou Quarto Grau	Interromper a quimioterapia e prosseguir para terapia local definitiva
	Diarréia	
	Segundo Grau	Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Cessar a quimioterapia e prosseguir para terapia local definitiva em caso de recorrência
	Segundo, Terceiro ou Quarto Grau	Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Cessar a quimioterapia e proceder à terapia local definitiva
	Referência: 1. MARCHALL, R. P.; et al. Cisplatin and Fluorouracil Alone or with Docetaxel in Head and Neck CANCER; New England Journal Of Medicine; Nº. 357; Pages: 1705-1715; 2007.	

Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo	
Cisplatina Gemcitabina	1º.	Akynzeo 300mg/0,56mg (não SUS) Cápsula ou	1 Cápsula	V.O	N.A	D1	21 dias	T.L. P.D.	Alto	D1: 7:00 D8: 2:30	
		Ondansetrona	16mg	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1					
	2º.	Dexametasona	20mg	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D8					
	3º.	Ondansetrona	8mg	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D8					
	4º.	Gemcitabina	1000mg/m²	E.V S.F 0,9% 500mL [0,1-10mg/mL]	30 minutos	D1, D8					
	5º.	Cloreto de Potássio 19,1%	2 Ampolas	E.V S.F 0,9% 1000mL	180 minutos	D1					
		Sulfato de Magnésio 10% 1000mg	1 Ampola								
	6º.	Cisplatina	80mg/m²	E.V S.F 0,9% 500mL	180 minutos	D1					
	6º.	Manitol 20%	1 Frasco	250mL	180 minutos	D1					
	7º.	Hidratação	1 Frasco	E.V S.F 0,9% 1000mL	50 minutos	D1					
	8º.	S.F 0,9%	1 Frasco	E.V S.F 0,9% 100mL	10 minutos	D8					
	9º.	Dexametasona Comprimido 4mg	4mg	V.O	N.A	D2-D4 12/12 horas					
	10º.	Ondansetrona Comprimido 8mg	8mg	V.O	N.A	D2-D4 D9-D11 12/12 horas					
	Ajustes posológicos:										
	Toxicidade hematológica										
	Dia 1										
	Contagem Absoluta de Neutrófilos x 10⁹/L (exame de sangue pré-tratamento)										
	1.000 a menos de 1.500			O tratamento deve continuar se o paciente estiver clinicamente bem							
	500 a menos de 1.000			Adiar o tratamento até a recuperação							
	menos de 500			Atrasar o tratamento até a recuperação e reduzir a gemcitabina e a cisplatina em 25% nos ciclos subsequentes							
	Neutropenia febril, atraso prévio para mielossupressão ou neutropenia Quarto Grau por mais de 7 dias			Atrasar o tratamento até a recuperação e reduzir a gemcitabina e a cisplatina em 25% nos ciclos subsequentes							
Recuperação prolongada com atraso superior a duas semanas ou terceiro atraso para mielossupressão			Adie o tratamento até a recuperação e reduza a gemcitabina a cisplatina em 50% nos ciclos subsequentes ou considere a interrupção								
Plaquetas x 10⁹/L (exame de sangue pré-tratamento)											
75 a menos de 100			O tratamento;								
50 a menos de 75			Adiar o tratamento até a recuperação								
menos de 50			Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir a gemcitabina e a cisplatina em 25% nos ciclos subsequentes								
Dia 8											
Contagem Absoluta de Neutrófilos x 10⁹/L (exame de sangue pré-tratamento)											
500 a menos de 1.000			Considerar reduzir a gemcitabina e a cisplatina em 25% e prosseguir com o tratamento								
menos de 500			Omitir tratamento								
Plaquetas x 10⁹/L (exame de sangue pré-tratamento)											
50 a menos de 100			Considerar reduzir a gemcitabina e a cisplatina em 25% e prosseguir com o tratamento								
menos de 50			Omitir tratamento								
*Omitir o tratamento e prosseguir com o próximo ciclo na data originalmente programada se recuperado, incorporando modificações de dose conforme apropriado.											
Insuficiência renal											
Depuração de creatinina (mL/min)											
maior ou igual a 70			Não são necessárias modificações de dose								

	50 a menos de 70		Reduzir a cisplatina em 25%
	30 a menos de 50		Reduzir em 50% ou considerar substituir a cisplatina por carboplatina
	menos de 30		Interromper a quimioterapia e mudar o protocolo
	Insuficiência hepática		
	Disfunção hepática		
	Mínimo	Reduzir em 25%	
	Leve	Reduzir em 50%;	
	Moderado	Reduzir em 25%, omitir a cisplatina	
	Grave	Reduzir em 50%, omitir a cisplatina	
	Mucosite e estomatite		
	Segundo Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade seja resolvida para Primeiro Grau ou menos e reduzir as doses para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir gemcitabina e cisplatina em 25% Terceira ocorrência: Reduzir gemcitabina e cisplatina em 50% Quarta ocorrência: Omitir cisplatina e gemcitabina	
	Terceiro ou Quarto Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade seja resolvida para Primeiro Grau ou menos e reduzir as doses para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir gemcitabina e gemcitabina em 50% Segunda ocorrência: Omitir cisplatina e gemcitabina	
	Interrompa a gemcitabina se ocorrer algum dos seguintes sintomas		
	Toxicidade pulmonar Síndrome hemolítico-urêmica		
	Referência: ZHANG, L.; et al. Gemcitabine plus cisplatin versus fluorouracil plus cisplatin in recurrent or metastatic nasopharyngeal carcinoma: a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial; Lancet; N°. 388; Pages: 1883-1892; 2016.		

Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo
Cabozantinibe	1º.	Cabozantinibe Comprimido Revestido 20mg 40mg 60mg	60mg	V.O	1 vez ao dia	Contínuo	Sem Intervalo	T.L. P.D.	Moderado	Retirada 30 minutos
	Ajustes posológicos:									
	Toxicidade hematológica									
	Contagem Absoluta de Neutrófilos x 10 ⁹ /L (exame de sangue pré-tratamento)									
	1.000 a menos de 1.500		O tratamento deve continuar se o paciente estiver clinicamente bem							
	500 a menos de 1.000		Atrasar o tratamento até a recuperação para um valor maior ou igual a 1,0 e recomeçar cabozantinibe da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir cabozantinibe para 40mg Segunda ocorrência: Reduzir cabozantinibe para 20mg Terceira ocorrência: Considerar recomeçar cabozantinibe em ² 0mg, se não for tolerado, interromper o tratamento							
	menos de 500		Atrasar o tratamento até a recuperação para um valor maior ou igual a 1,0 e recomeçar cabozantinibe da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir cabozantinibe para 40mg Segunda ocorrência: Reduzir cabozantinibe para 20mg Terceira ocorrência: Considerar recomeçar cabozantinibe em ² 0mg, se não for tolerado , interromper o tratamento							
	Plaquetas x 10 ⁹ /L (exame de sangue pré-tratamento)									
	25 a menos de 50		Atrasar o tratamento até a recuperação para um valor maior ou igual a 50 e recomeçar cabozantinibe da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir cabozantinibe para 40mg Segunda ocorrência: Reduzir cabozantinibe para 20mg Terceira ocorrência: Considerar recomeçar cabozantinibe em ² 0mg, se não for tolerado, interromper o tratamento							
	menos de 25		Atrasar o tratamento até a recuperação para um valor maior ou igual a 50 e recomeçar cabozantinibe da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir cabozantinibe para 40mg Segunda ocorrência: Reduzir cabozantinibe para 20mg Terceira ocorrência: Considerar recomeçar cabozantinibe em ² 0mg, se não for tolerado, interromper o tratamento							
	Recomendações de dosagem renal									
	Cl/Cr(mL/min/1,73m²)		Dose recomendada							
	≥30		Não é necessária modificação de dose							
	15 a 29		Use com cautela em disfunções renais graves.							
	Insuficiência hepática									
	Disfunção hepática									
	Leve a moderado			Reduza a dose inicial de cabozantinibe para 40mg uma vez ao dia. Ao longo do tratamento: adie o tratamento até a recuperação e reinicie o cabozantinibe da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir cabozantinibe para 40mg (ou 20mg se anteriormente tomava 40mg) Segunda ocorrência: Interrupção do tratamento						
	Grave			Não recomendado						
	Diarréia									
	Primeiro ou Segundo Grau		Continue o tratamento com a mesma dose, considere interromper a dose até a recuperação se ocorrer no início do tratamento. Adicione medicamentos antidiarreicos/antimotilidade conforme necessário							
	Terceiro Grau		Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir cabozantinibe para 40mg Segunda ocorrência: Reduzir cabozantinibe para 20mg Terceira ocorrência: Descontinuar o tratamento							
	Quarto Grau		Adiar o tratamento até que a toxicidade seja resolvida para Primeiro Grau ou menos e então considerar recomeçar o cabozantinibe com uma redução da dose para 40mg ou descontinuar permanentemente							
	Síndrome mão-pé (ligação à síndrome mão-pé) (eritrodisestesia palmar-plantar)									
	Primeiro Grau			Considere a interrupção da dose até a recuperação se ocorrer no início do tratamento						
	Segundo Grau			Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos, iniciar medidas de suporte para alívio sintomático e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir cabozantinibe para 40mg Segunda ocorrência: Reduzir cabozantinibe para 20mg Terceira ocorrência: Interromper o tratamento						
	Terceiro Grau			Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos, iniciar medidas de suporte para alívio sintomático e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma:						

		Primeira ocorrência: Reduzir cabozantinibe para 40mg Segunda ocorrência: Reduzir cabozantinibe para 20mg Terceira ocorrência: Interromper o tratamento	
Hipertensão			
Sistólica		Diastólica	Gerenciamento
>150mmHg e <160mmHg	ou	>100mmHg e <110mmHg	Otimizar o tratamento anti-hipertensivo adicionando medicamentos anti-hipertensivos novos ou adicionais e/ou aumentando a dose dos medicamentos existentes. Reduza o tratamento com cabozantinibe para 40mg se a terapia anti-hipertensiva ideal (geralmente 3 agentes) não resultar em PA <150mmHg sistólica ou <10mmHg diastólica. Se sintomático, interrompa o tratamento.
≥160mmHg	ou	≥110mmHg	Reduzir o tratamento com cabozantinibe para 40mg e adicionar medicamentos anti-hipertensivos novos ou adicionais e/ou aumentar a dose dos medicamentos existentes e monitorar de perto a hipotensão. Se a terapia anti-hipertensiva otimizada (geralmente 3 agentes) não resultar em PA sistólica <150mm Hg ou diastólica <100mmHg, o tratamento com cabozantinibe deve ser reduzido ainda mais ou interrompido. Interrompa o tratamento com cabozantinibe se os limites superiores da PA (≥160mmHg sistólica ou ≥110mmHg diastólica) forem mantidos e não forem adequadamente controláveis ou se a PA for <180mmHg sistólica ou >120mmHg diastólica ou se for sintomática. Reinicie o tratamento com cabozantinibe na dose mais tolerável e aumente novamente a dose de cabozantinibe somente se a PA cair e for mantida em <140mmHg sistólica e <90mmHg diastólica.
Crise hipertensiva ou encefalopatia hipertensiva		Interromper o tratamento	
Interrompa o cabozantinibe se ocorrer alguma das seguintes situações:			
Hemorragia grave Desenvolvimento de fistula incontrolável ou perfuração gastrointestinal Evento tromboembólico arterial (por exemplo, infarto do miocárdio, infarto cerebral) Crise hipertensiva ou hipertensão grave apesar do tratamento médico ideal Síndrome nefrótica Síndrome de leucoencefalopatia posterior reversível			
Referência: 1. BROZE, M. S.; et al. Cabozantinib for radioiodine-refractory differentiated thyroid CANCER (COSMIC-311): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial; Lancet Oncology; Nº. 22; Pages: 38-1126; 2021.			

Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo	
	1º.	Akynzeo 300mg/0,56mg (não SUS) Cápsula ou	1 Cápsula	V.O	N.A	D1	21 dias	Reavaliar a cada 3 ciclos	Moderado	2:00	
		Ondansetrona	16mg	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1					
	2º.	Dexametasona	10mg								E.V S.F 0,9% 100mL
	3º.	Doxorrubicina	60mg/m²	E.V S.F 0,9% 100mL	10 minutos	D1					
	4º.	S.F 0,9%	1 Frasco								E.V S.F 0,9% 100mL
	5º.	Dexametasona Comprimido 4mg	4mg	V.O	N.A	D2-D4 12/12 horas					
	6º.	Ondansetrona Comprimido 8mg	8mg	V.O	N.A	D2-D4 12/12 horas					
Ajustes posológicos:											
Doxorrubicina	Toxicidade hematológica										
	Contagem Absoluta de Neutrófilos x 10 ⁹ /L (no dia da quimioterapia)										
	0,5 a menos de 1,5			Adiar o tratamento até a recuperação							
	menos de 500			Atrasar o tratamento até a recuperação e reduzir a doxorrubicina em 25% nos ciclos subsequentes							
	Neutropenia febril			Atrasar o tratamento até a recuperação e reduzir a doxorrubicina em 25% nos ciclos subsequentes							
	Plaquetas x 10 ⁹ /L (em qualquer fase do ciclo)										
	50 a menos de 100			Adiar o tratamento até a recuperação							
	menos de 50			Atrasar o tratamento até a recuperação e reduzir a doxorrubicina em 25% nos ciclos subsequentes							
	Insuficiência renal										
	Não é necessária modificação de dose										
	Insuficiência hepática										
	Disfunção hepática										
	Leve			Reduzir a doxorrubicina em 25%							
	Moderado			Reduzir a doxorrubicina em 50%							
	Grave			Omitir doxorrubicina							
	Mucosite e estomatite										
	Segundo Grau			Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir a doxorrubicina em 25% Terceira ocorrência: Reduzir a doxorrubicina em 50% Quarta ocorrência: Omitir doxorrubicina							
	Terceiro ou Quarto Grau			Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir a doxorrubicina em 50% Segunda ocorrência: Omitir a doxorrubicina							
	Referência:										
	1. VITALE, G; et al. Current approaches and perspectives in the therapy of medullary thyroid carcinoma; BC CANCER; Nº. 91; Pages: 808-1797; 2001.										

Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo
CAP Ciclofosfamida Cisplatina Doxorrubicina	1º.	Akynzeo 300mg/0,56mg (não SUS) Cápsula ou	1 Cápsula	V.O	N.A	D1	28 dias	T.L. P.D.	Alto	5:30
		Ondansetrona	16mg	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1				
	2º.	Dexametasona	20mg	E.V S.F 0,9% 100mL	10 minutos	D1				
	3º.	Doxorrubicina	50mg/m²	E.V S.F 0,9% 100mL	10 minutos	D1				
	4º.	Ciclofosfamida	500mg/m²	E.V S.F 0,9% 250mL	30 minutos	D1				
	5º.	Sulfato de Magnésio 10% 1000mg	1 Ampola	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1				
	6º.	Cisplatina	50mg/m²	E.V S.F 0,9% 500mL	60 minutos	D1				
	7º.	Hidratação	1 Frasco	E.V S.F 0,9% 1000mL	50 minutos	D1				
	8º.	Dexametasona Comprimido 4mg	4mg	V.O	N.A	D2-D4 12/12 horas				
	9º.	Ondansetrona Comprimido 8mg	8mg	V.O	N.A	D2-D4 12/12 horas				
	Ajustes posológicos:									
	Toxicidade hematológica									
	Contagem Absoluta de Neutrófilos x 10³/L (exame de sangue pré-tratamento)									
	1.000 a menos de 1.500		O tratamento deve continuar se o paciente estiver clinicamente bem.							
	500 a menos de 1.000		Adiar o tratamento até a recuperação							
	menos de 500		Atrasar o tratamento até a recuperação e reduzir a doxorrubicina, ciclofosfamida e cisplatina em 25% nos ciclos subsequentes							
	Neutropenia febril		Atrasar o tratamento até a recuperação e reduzir a doxorrubicina, ciclofosfamida e cisplatina em 25% nos ciclos subsequentes							
	Plaquetas x 10³/L (exame de sangue pré-tratamento)									
	75 a menos de 100		Se o paciente estiver clinicamente bem pode ser apropriado continuar o tratamento							
	50 a menos de 75		Adiar o tratamento até a recuperação							
menos de 50		Atrasar o tratamento até a recuperação e reduzir a doxorrubicina, ciclofosfamida e cisplatina em 25% nos ciclos subsequentes								
Insuficiência renal										
Depuração de creatinina (mL/min)										
maior ou igual a 70			Não são necessárias modificações de dose							
50 a menos de 70			Reduzir a cisplatina em 25%							
30 a menos de 50			Reduzir a cisplatina em 50% e a ciclofosfamida em 25%							
menos de 30			Omitir a cisplatina e reduzir a ciclofosfamida em 50%							
Insuficiência hepática										
Disfunção hepática										
Leve			Reduzir a doxorrubicina em 25%							
Moderado			Reduzir a doxorrubicina em 50%							
Grave			Omitir doxorrubicina							
Neuropatia periférica										
Segundo, Terceiro ou Quarto Grau			Omitir a cisplatina e considerar terapia alternativa							
Mucosite e estomatite										
Segundo Grau			Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir as doses para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir doxorrubicina, ciclofosfamida e cisplatina em 25% Terceira ocorrência: Reduzir doxorrubicina, ciclofosfamida e cisplatina em 50% Quarta ocorrência: Suspender quimioterapia							

	Terceiro ou Quarto Grau Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir as doses para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir a doxorrubicina, ciclofosfamida e cisplatina em 50% Segunda ocorrência: Suspender a quimioterapia
	Referência: 1. DIMERY, I. W.; et al. Fluorouracil, doxorubicin, cyclophosphamide, and cisplatin combination chemotherapy in advcaned or recurrent salivary gland carcinoma; Journal of Clinical Oncology; Nº. 8(6); Page: 1056; 1990.



Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo
Lenvatinibe	1º.	Mesilato de Lenvatinibe Cápsula 4mg 10mg	24mg	V.O	1 vez ao dia	Contínuo	Sem Intervalo	T.L. P.D.	Moderado	Retirada 30 minutos
	Ajustes posológicos:									
	Etapas de redução da dose de lenvatinibe									
	Nível de dose		Dose se o peso for maior ou igual a 60 kg				Dose se o peso for inferior a 60 kg			
	Dose inicial		12mg uma vez ao dia				8mg uma vez ao dia			
	Primeira redução da dose		8mg uma vez ao dia				4mg uma vez ao dia			
	Redução da segunda dose		4mg uma vez ao dia				4mg em dias alternados			
	Redução da terceira dose		4mg em dias alternados							
	Toxicidade hematológica									
	Plaquetas x 10⁹/L									
	50 a 75		Continue o tratamento na mesma dose e monitore conforme indicado clinicamente							
	menos de 50		Adiar o tratamento até que as plaquetas sejam superiores a 50 e reiniciar o lenvatinibe numa dose reduzida							
	Recomendações de dosagem renal									
	Cl/Cr (mL/min/1,73m²)		Dose recomendada							
	≥30		Não é necessária modificação de dose							
	<30		Nenhuma informação disponível sobre modificação de dose. Não recomendado em carcinoma hepatocelular.							
	Insuficiência hepática									
	Disfunção hepática (no início)									
	Leve (Child-Pugh A)		Não são necessárias modificações de dose							
	Moderado a grave (Child-Pugh B ou C)		Nenhuma informação disponível sobre modificação de dose (não deve ser usada para esta indicação)							
	Hepatotoxicidade induzida por lenvatinibe									
	Primeiro Grau ou Segundo Grau		Continue o tratamento na mesma dose.							
	Terceiro ou Quarto Grau sem risco de vida		Adiar o tratamento até que o valor basal seja resolvido e reiniciar o lenvatinibe numa dose reduzida							
	Quarto Grau com risco de vida		Interromper permanentemente o tratamento							
	Hipertensão									
	A terapia anti-hipertensiva padrão deve ser iniciada e/ou ajustada para controlar a pressão arterial (PA)									
	Nível de pressão arterial		Ação recomendada							
	Na linha de base:									
	Pressão arterial ≥140/90		Adiar o início do tratamento até que a pressão arterial seja <140/90mmHg							
	Durante o tratamento:									
	PA sistólica > 140mmHg até <159mmHg ou PA diastólica > 90mmHg até <99mmHg		Continue o tratamento na mesma dose. Iniciar, aumentar a dose ou adicionar terapia anti-hipertensiva							
	PA sistólica > 160mmHg ou PA diastólica > 100mmHg		Atrase o tratamento e inicie, aumente a dose ou adicione terapia anti-hipertensiva. Quando PA sistólica < 150mmHg e PA diastólica < 95mmHg, reiniciar lenvatinibe em dose reduzida							
	Síndrome de mãos e pés (ligação à síndrome de mãos e pés) (eritrodisestesia palmar-plantar)									
	Segundo Ou Terceiro Grau		Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e considerar reiniciar o lenvatinibe numa dose reduzida							
	Diarréia									
	Primeiro Grau		Continue o tratamento na mesma dose.							
	Segundo Ou Terceiro Grau		Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos. Se estiver no início do tratamento, reinicie o lenvatinibe numa dose reduzida. Se anteriormente estável durante o tratamento, considere reiniciar o lenvatinibe na mesma dose.							
	Quarto Grau		Adiar o tratamento até que a toxicidade seja resolvida para Primeiro Grau ou menos e reiniciar o lenvatinibe numa dose reduzida							
	Proteinúria									

	Terceiro Grau Se a relação proteína/creatinina urinária for $\geq 3,5$, ou se houver edema, derrame pleural, ascite ou aumento da creatinina sérica, adiar o tratamento até que a proteinúria tenha resolvido para Primeiro Grau ou valor basal: Primeira ocorrência: reiniciar lenvatinibe na mesma dose Segunda ocorrência: reiniciar lenvatinibe em dose reduzida
Referência: 1. SCHLUMBERGER, M.; et.al. Lenvatinib versus placebo in radioiodine-refractory thyroid CANCER. New England Journal Of Medicine; Nº. 15; Pages: 372-621; 2015.	



Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo
Vandetanibe	1º.	Vandetanibe Comprimidos Revestidos 100mg 300mg	300mg	V.O	1 vez ao dia	Contínuo	Sem Intervalo	T.L. P.D.	Mínimo	Retirada 30 minutos
	Ajustes posológicos:									
	Dose na insuficiência renal					Dose inicial deve ser reduzida para 200mg em paciente com insuficiência renal moderada (depuração da creatinina ≥30 até <50 mL/min). O uso de vandetanibe não é recomendado para pacientes com insuficiência renal grave (depuração menor que 30mL/min).				
	Dose na insuficiência hepática					Não são necessárias alterações nas doses iniciais em pacientes com insuficiência hepática leve, moderada ou grave.				
	Diarréia					Primeiro ou Segundo Grau: Sem ajustes de doses				
						Terceiro Grau e 4: Tratar a diarréia. Retardar o tratamento até resolução para Primeiro Grau ou menos e considerar os seguintes ajustes: Primeira ocorrência: reduzir a dose para 200mg/dia. Segunda ocorrência: reduzir para 100mg/dia. Terceira ocorrência: suspender.				
	Rash acneiforme					Primeiro ou Segundo Grau: Sem ajustes de doses				
						Terceiro Grau e 4: Tratar e retardar o tratamento até resolução para Primeiro Grau ou menos e considerar os seguintes ajustes: Primeira ocorrência: reduzir a dose para 200mg/dia. Segunda ocorrência: reduzir para 100mg/dia. Terceira ocorrência: suspender				
	Referência:									
	1. WELLS, S. A. et al. Vandetanib in patients with locally advcaned or metastatic medullary thyroid CANCER: a randomized, double-blind phase III trial. Journal of Clinical Oncology; Nº. 30(2); Pages: 41-134; 2012.									

4. COLO DO ÚTERO

Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo
Carboplatina	1º.	Akynzeo 300mg/0,56mg (não SUS) Cápsula ou	1 Cápsula	V.O	N.A	D1	28 dias	T.L. P.D.	Alto	3:00
		Ondansetrona	16mg	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1				
	2º.	Dexametasona	20mg							
	3º.	Carboplatina	AUC 5-6	E.V S.G 5% 500mL [0,5-2mg/m]	60 minutos	D1				
	4º.	S.F 0,9%	1 Frasco	E.V S.F 0,9% 100mL	10 minutos	D1				
	5º.	Dexametasona Comprimido 4mg	4mg	V.O	N.A	D2-D4 12/12 horas				
	6º.	Ondansetrona Comprimido 8mg	8mg	V.O	N.A	D2-D4 12/12 horas				
	Ajustes posológicos:									
	Toxicidade hematológica									
	Contagem Absoluta de Neutrófilos x 10 ⁹ /L (exame de sangue pré-tratamento)									
	500 a menos de 1.000			Adiar o tratamento até a recuperação						
	menos de 500			Adiar o tratamento até a recuperação e considere reduzir a carboplatina em 25% nos ciclos subsequentes						
	Neutropenia febril			Adiar o tratamento até a recuperação e considere reduzir a carboplatina em 25% nos ciclos subsequentes						
Plaquetas x 10 ⁹ /L (exame de sangue pré-tratamento)										
75 a menos de 100			O tratamento deve continuar se o paciente estiver clinicamente bem.							
50 a menos de 75			Adiar o tratamento até a recuperação							
menos de 50			Adiar o tratamento até a recuperação e considere reduzir a carboplatina em 25% nos ciclos subsequentes							
Insuficiência renal										
Recalcular a dose de carboplatina usando a fórmula de Calvert										
Insuficiência hepática										
Não é necessária modificação de dose										
Mucosite e estomatite										
A mucosite é comum com este protocolo; recomenda-se discussão com os médicos responsáveis pelo tratamento, incluindo oncologistas de radiação, antes da modificação da dose										
Referência:										
1. WEISS, G. R.; et al. A phase II Trial of carboplatin for recurrent or metastatic squamous carcinoma of the uterine cervix: a South West Oncology Group study. Gynaecology Oncology; Nº. 39(3); Page: 332-6; 1990.										

Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo	
Carboplatina Paclitaxel	1º.	Difenidramina	50mg	E.V S.F 0,9% 100mL	30 minutos	D1	21 dias	T.L. P.D.	Alto	5:30	
	2º.	Cimetidina	300mg	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1					
	3º.	Akynzeo 300mg/0,56mg (não SUS) Cápsula ou	1 Cápsula	V.O	N.A	D1					
		Ondansetrona	16mg	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1					
	4º.	Dexametasona	20mg								
	5º.	Paclitaxel	175mg/m²	E.V S.F 0,9% 500mL S/PVC [0,3-1,2mg/mL]	180 minutos	D1					
	6º.	Carboplatina	AUC 5-6	E.V S.G 5% 500mL [0,5-2mg/m]	60 minutos	D1					
	7º.	S.F 0,9%	1 Frasco	E.V S.F 0,9% 100mL	10 minutos	D1					
	8º.	Dexametasona Comprimido 4mg	4mg	V.O	N.A	D2-D4 12/12 horas					
	9º.	Ondansetrona Comprimido 8mg	8mg	V.O	N.A	D2-D4 12/12 horas SUS					
	Ajustes posológicos:										
	Toxicidade hematológica										
	Contagem Absoluta de Neutrófilos x 10 ⁹ /L (exame de sangue pré-tratamento)										
	1.000 a menos de 1.500*			O tratamento deve continuar se o paciente estiver clinicamente bem							
	500 a menos de 1.000			Adiar o tratamento até a recuperação							
	menos de 500			Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir o paclitaxel e a carboplatina em 25% nos ciclos subsequentes							
	Neutropenia febril ou atraso prévio para mielossupressão			Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir o paclitaxel e a carboplatina em 25% nos ciclos subsequentes							
	Recuperação prolongada com atraso superior a duas semanas ou terceiro atraso para mielossupressão			Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir o paclitaxel e a carboplatina em 50% nos ciclos subsequentes ou interrompa							
	Plaquetas x 10 ⁹ /L (exame de sangue pré-tratamento)										
	75 a menos de 100			A recomendação geral é adiar, porém se o paciente estiver clinicamente bem pode ser apropriado continuar o tratamento							
	50 a menos de 75			Adiar o tratamento até a recuperação							
	menos de 50			Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir o paclitaxel e a carboplatina em 25% nos ciclos subsequentes							
	* Para pacientes muito pré-tratados ou pacientes tratados com intenção paliativa, considerar adiar o tratamento se a Contagem Absoluta de Neutrófilos for inferior a 1.500 (1,5 x 10 ⁹ /L).										
	Cl/Cr (mL/min/1,73m²)		Carboplatina				Paclitaxel				
	≥60		Recalcular a dose usando a fórmula de Calvert				Dose completa				
45-59		Recalcular a dose usando a fórmula de Calvert				Dose completa					
30-44		Recalcular a dose usando a fórmula de Calvert				Dose completa					
15-29		Recalcular a dose usando a fórmula de Calvert				Dose completa					
<15 (sem terapia de substituição renal)		Redução 25%				Dose completa Potencial para aumento do risco de eventos adversos					
* Aumento do risco de eventos adversos hematológicos, especialmente em pacientes com baixo desempenho, tratamento anticâncer prévio extenso ou exposição concomitante a medicamentos nefrotóxicos.											
Insuficiência hepática											
Disfunção hepática											
Leve			Reduzir o paclitaxel em 25%								
Moderado			Reduzir o paclitaxel em 50%								
Grave			Omitir paclitaxel								

	Neuropatia periférica	
	Segundo Grau que está presente no início do próximo ciclo	Reduzir o paclitaxel em 25%; Se persistir, reduzir o paclitaxel em 50%
	Terceiro ou Quarto Grau	Omitir paclitaxel
	Mucosite e estomatite	
	Segundo Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade seja resolvida para Primeiro Grau ou menos e reduzir as doses para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir paclitaxel e carboplatina em 25% Terceira ocorrência: Reduzir paclitaxel e carboplatina em 50% Quarta ocorrência: Omitir paclitaxel e carboplatina
	Terceiro ou Quarto Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir as doses para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir paclitaxel e carboplatina em 50% Segunda ocorrência: Omitir paclitaxel e carboplatina
Referência:		
1. KITAGAWA R.; et al. Paclitaxel Plus Carboplatin Versus Paclitaxel Plus Cisplatin in Metastatic or Recurrent Cervical CANCER: The Open-Label Randomized Phase III Trial JCOG0505; Journal Clinical of Oncology; N°. 33(19); Page: 2129-35; 2015.		

Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo	
Carboplatina Paclitaxel Bevacizumabe	1º.	Bevacizumabe	15mg/kg	E.V S.F 0,9% 100mL	1º: 90 min 2º: 60 min Demais: 30 minutos	D1	21 dias	T.L. P.D.	Alto	1º: 7:30 2º: 7:00 Demais: 6:30	
	2º.	Difenidramina	50mg	E.V S.F 0,9% 100mL	30 minutos	D1					
	3º.	Cimetidina	300mg	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1					
	4º.	Akynzeo 300mg/0,56mg (não SUS) Cápsula ou	1 Cápsula	V.O	N.A	D1					
		Ondansetrona	16mg	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1					
	5º.	Dexametasona	20mg	E.V S.F 0,9% 500mL S/PVC [0,3-1,2mg/mL]	180 minutos	D1					
	6º.	Paclitaxel	175mg/m²	E.V S.G 5% 500mL [0,5-2mg/m]	60 minutos	D1					
	7º.	Carboplatina	AUC 5-6	E.V S.F 0,9% 100mL	10 minutos	D1					
	8º.	S.F 0,9%	1 Frasco	V.O	N.A	D2-D4 12/12 horas					
	9º.	Dexametasona Comprimido 4mg	4mg	V.O	N.A	D2-D4 12/12 horas SUS					
	10º.	Ondansetrona Comprimido 8mg	8mg								
	Ajustes posológicos:										
	Toxicidade hematológica										
	Contagem Absoluta de Neutrófilos x 10º/L (exame de sangue pré-tratamento)										
	1.000 a menos de 1.500*			O tratamento deve continuar se o paciente estiver clinicamente bem							
	500 a menos de 1.000			Adiar o tratamento até a recuperação							
	menos de 500			Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir o paclitaxel e a carboplatina em 25% nos ciclos subsequentes							
	Neutropenia febril ou atraso prévio para mielossupressão			Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir o paclitaxel e a carboplatina em 25% nos ciclos subsequentes							
	Recuperação prolongada com atraso superior a duas semanas ou terceiro atraso para mielossupressão			Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir o paclitaxel e a carboplatina em 50% nos ciclos subsequentes ou interrompa							
	Plaquetas x 10º/L (exame de sangue pré-tratamento)										
	75 a menos de 100			A recomendação geral é adiar, porém se o paciente estiver clinicamente bem pode ser apropriado continuar o tratamento							
50 a menos de 75			Adiar o tratamento até a recuperação								
menos de 50			Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir o paclitaxel e a carboplatina em 25% nos ciclos subsequentes								
* Para pacientes muito pré-tratados ou pacientes tratados com intenção paliativa, considerar adiar o tratamento se a Contagem Absoluta de Neutrófilos for inferior a 1.500 (1,5 x 10º/L).											
Cl/Cr (mL/min/1,73m²)		Carboplatina					Paclitaxel				
≥60		Recalcular a dose usando a fórmula de Calvert					Dose completa				
45-59		Recalcular a dose usando a fórmula de Calvert					Dose completa				
30-44		Recalcular a dose usando a fórmula de Calvert					Dose completa				
15-29		Recalcular a dose usando a fórmula de Calvert					Dose completa				
<15 (sem terapia de substituição renal)		Redução 25%					Dose completa Potencial para aumento do risco de eventos adversos				
* Aumento do risco de eventos adversos hematológicos, especialmente em pacientes com baixo desempenho, tratamento anticâncer prévio extenso ou exposição concomitante a medicamentos nefrotóxicos.											
Insuficiência hepática											
Disfunção hepática											

	Leve	Reduzir o paclitaxel em 25%
	Moderado	Reduzir o paclitaxel em 50%
	Grave	Omitir paclitaxel
	Neuropatia periférica	
	Segundo Grau que está presente no início do próximo ciclo	Reduzir o paclitaxel em 25%; Se persistir, reduzir o paclitaxel em 50%
	Terceiro ou Quarto Grau	Omitir paclitaxel
	Mucosite e estomatite	
	Segundo Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade seja resolvida para Primeiro Grau ou menos e reduzir as doses para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir paclitaxel e carboplatina em 25% Terceira ocorrência: Reduzir paclitaxel e carboplatina em 50% Quarta ocorrência: Omitir paclitaxel e carboplatina
	Terceiro ou Quarto Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir as doses para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir paclitaxel e carboplatina em 50% Segunda ocorrência: Omitir paclitaxel e carboplatina
Bevacizumabe: Interrompa o bevacizumabe se ocorrer qualquer um dos seguintes: Evento hemorrágico maior ou igual ao Terceiro Grau, embolia pulmonar, evento cerebrovascular ou insuficiência arterial, evento tromboembólico arterial, hipertensão Quarto Grau ou hipertensão Terceiro Grau persistente, síndrome nefrótica, perfuração gastrointestinal ou formação de fístula, episódio de síndrome de leucoencefalopatia posterior reversível.		
Referência: 1. REDONDO, A.; et al. Primary results from CECILIA, a global single-arm phase II study evaluating bevacizumab, carboplatin and paclitaxel for advcaned cervical CANCER. Gynecologic Oncology; Nº 159(1); Page: 142-9; 2020.		

Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo	
Cisplatina Semanal Concomitante Radioterapia	1º.	Akynzeo 300mg/0,56mg (não SUS) Cápsula ou	1 Cápsula	V.O	N.A	D1	7 dias	5-7 Semanas	Alto	2:30	
		Ondansetrona	16mg	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1					
	2º.	Dexametasona	10mg								
	3º.	Sulfato de Magnésio 10% 1000mg	1 Ampola	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1					
	4º.	Cisplatina	40-50mg/m²	E.V S.F 0,9% 500mL	60 minutos	D1					
	5º.	S.F 0,9%	1 Frasco	E.V S.F 0,9% 1000mL	50 minutos	D1					
	6º.	Dexametasona Comprimido 4mg	4mg	V.O	N.A	D2-D4 12/12 horas					
	7º.	Ondansetrona Comprimido 8mg	8mg	V.O	N.A	D2-D4 12/12 horas SUS					
	Ajustes posológicos:										
	Toxicidade hematológica										
	Contagem Absoluta de Neutrófilos x 10 ⁹ /L (exame de sangue pré-tratamento)										
	500 a menos de 1.000			Retardar o tratamento até a recuperação;							
	menos de 500			Retardar o tratamento até a recuperação e considerar a redução da cisplatina em 25% para os ciclos subsequentes;							
	Neutropenia febril			Retardar o tratamento até a recuperação e considerar a redução da cisplatina em 25% para os ciclos subsequentes.							
	Plaquetas x 10 ⁹ /L (exame de sangue pré-tratamento)										
	75 a menos de 100			O tratamento deve continuar se o paciente estiver clinicamente bem;							
	50 a menos de 75			Retardar o tratamento até a recuperação;							
menos de 50			Retardar o tratamento até a recuperação e considerar a redução da cisplatina em 25% para os ciclos subsequentes.								
Comprometimento renal											
(CKI-EPI) ou e Cr/Cl (Cockcroft Gault) (mL/min) *											
maior ou igual a 70			Não são necessárias modificações da dose;								
50 a menos de 70			Reduzir a cisplatina em 25%;								
30 a menos de 50			Reduzir a cisplatina em 50%;								
menos de 30			Omitir cisplatina.								
Comprometimento hepático											
Não são necessárias modificações da dose.											
Neuropatia periférica											
Segundo Grau que está presente no início do próximo ciclo			Reduzir a cisplatina em 25%; Se persistente, reduzir a cisplatina em 50%.								
Terceiro ou Quarto Grau			Omitir cisplatina.								
Mucosite e estomatite											
Segundo Grau			Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução da dose; Segunda ocorrência: Reduzir a cisplatina em 25%; Terceira ocorrência: Reduzir a cisplatina em 50%; Quarta ocorrência: Omitir cisplatina.								
Terceiro ou Quarto Grau			Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir a cisplatina em 50%; Segunda ocorrência: Omitir cisplatina.								
Referência:											
1. TIERNEY, J. F.; et al. Chemoradiotherapy for Cervical CANCER Meta-Analysis Collaboration, reducing uncertainties about the effects of chemoradiotherapy for cervical CANCER: a systematic review and meta-analysis of individual patient data from 18 randomized trials; Journal Clinical of Oncology. Nº. 10-26(5); Page: 5802-12; 2008.											
2. ROGERS, L; et al. Radiotherapy and chemoradiation after surgery for early cervical CANCER. Cochrane Data base System Revist. Nº. 16 ;(5); 2012.											

Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo	
Cisplatina Gemcitabina	1º.	Akynzeo 300mg/0,56mg (não SUS) Cápsula ou	1 Cápsula	V.O	N.A	D1	21 dias	T.L. P.D.	D1 Alto D8 Baixo	D1: 3:30 D8: 2:30	
		Ondansetrona	16mg	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1					
	2º.	Dexametasona	20mg								
	3º.	Ondansetrona	8mg	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D8					
	4º.	Gemcitabina	1000mg/m²	E.V S.F 0,9% 500mL [0,1-10mg/mL]	30 minutos	D1, D8					
	5º.	Sulfato de Magnésio 10% 1000mg	1 Ampola	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1					
	6º.	Cisplatina	50mg/m²	E.V S.F 0,9% 500mL	60 minutos	D1					
	7º.	Hidratação	1 Frasco	E.V S.F 0,9% 1000mL	50 minutos	D1					
	8º.	S.F 0,9%	1 Frasco	E.V S.F 0,9% 100mL	10 minutos	D8					
	9º.	Dexametasona Comprimido 4mg	4mg	V.O	N.A	D2-D4 12/12 horas					
	10º.	Ondansetrona Comprimido 8mg	8mg	V.O	N.A	D2-D4 D9-D11 12/12 horas SUS					
	Ajustes posológicos:										
	Toxicidade hematológica										
	Contagem Absoluta de Neutrófilos x 10 ⁹ /L (exame de sangue pré-tratamento)										
	1.000 a menos de 1.500			O tratamento deve continuar se o paciente estiver clinicamente bem							
	500 a menos de 1.000			Retardar o tratamento até a recuperação e considerar a redução da cisplatina em 25% para os ciclos subsequentes							
	menos de 500			Retardar o tratamento até a recuperação e reduzir a gemcitabina em 25% para os ciclos subsequentes e considerar a redução da cisplatina em 25% para os ciclos subsequentes							
	Neutropenia febril ou atraso prévio para mielossupressão			Retardar o tratamento até a recuperação e reduzir a cisplatina e a gemcitabina em 25% para os ciclos subsequentes							
	Recuperação prolongada com mais de duas semanas de atraso ou três atrasos por mielossupressão			Retardar o tratamento até a recuperação e reduzir a cisplatina e a gemcitabina em 50% para ciclos subsequentes ou cessar							
	Plaquetas x 10 ⁹ /L (exame de sangue pré-tratamento)										
	75 a menos de 100			A recomendação geral é adiar, no entanto, se o paciente estiver clinicamente bem, pode ser apropriado continuar o tratamento							
	50 a menos de 75			Retardar o tratamento até a recuperação							
	menos de 50			Retardar o tratamento até a recuperação e reduzir a cisplatina e a gemcitabina em 25% para os ciclos subsequentes							
	Se o tratamento não ocorrer no dia 8, ele deve ser omitido em vez de adiado. O tratamento para o próximo ciclo deve prosseguir na data originalmente agendada e deve incorporar modificações da dose, conforme apropriado.										
	Recomendações de dosagem renal										
Cl/Cr (mL/min/1,73m²)			Cisplatina				Gemcitabina				
≥60			100% da dose.				Dose completa				
45-59			Reduzir a cisplatina em 25%				Dose completa				
30-44			Reduzir a cisplatina em 50%				Dose completa				
15-29			Omitir cisplatina				Dose completa				
<15 (sem terapia de substituição renal)			Omitir cisplatina				Avaliar a tolerância				
Hemodiálise			HDI: dialisável; administrar 50% da dose após HD nos dias de diálise; DP: administrar 50% da dose; CRRT: administrar 75% da dose normal; HD: 37,5-50mg/m² a cada 3-4 semanas (50% de redução na dose); CAPD: 37,5-50mg/m² a cada 3-4 semanas (50% de redução na dose); CRRT: 60-75mg/m² a cada 3-4 semanas (25% de redução na dose)								
Comprometimento hepático											

	Disfunção hepática	
	Moderado	Reduzir a gemcitabina em 25%
	Grave	Não existem dados para a gemcitabina
	Mucosite e estomatite	
	Segundo Grau	Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir as doses para ciclos subsequentes da seguinte forma Primeira ocorrência: Sem redução da dose Segunda ocorrência: Reduzir cisplatina e gemcitabina em 25% Terceira ocorrência: Reduzir cisplatina e gemcitabina em 50% Quarta ocorrência: Omitir cisplatina e gemcitabina
	Terceiro ou Quarto Grau	Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir as doses para ciclos subsequentes da seguinte forma Primeira ocorrência: Reduzir cisplatina e gemcitabina em 50% Segunda ocorrência: Omitir cisplatina e gemcitabina
	Cessar a gemcitabina se uma das seguintes situações se desenvolver	
	Toxicidade pulmonar ou Síndrome hemolítico-urêmica (SHU)	
	Referência:	
	1. MONK, B. J.; et al. Phase III trial of four cisplatin-containing doublet combinations in stage IVB, recurrent, or persistent cervical carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study of Journal Clinic to Oncology; Nº. 1(27-28); Page: 4649-55; 2009.	

Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo					
Cisplatina Paclitaxel	1º.	Difenidramina	50mg	E.V S.F 0,9% 100mL	30 minutos	D1	21 dias	T.L. P.D.	Alto	9:30					
	2º.	Cimetidina	300mg	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1									
	3º.	Akynzeo 300mg/0,56mg (não SUS) Cápsula ou	1 Cápsula	V.O	N.A	D1									
		Ondansetrona	16mg	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1									
	4º.	Dexametasona	20mg												
	5º.	Paclitaxel	175mg/m²	E.V S.F 0,9% 500mL S/PVC [0,3-1,2mg/mL]	180 minutos	D1									
	6º.	Cloreto de Potássio 19,1%	1 Ampola	E.V S.F 0,9% 1000mL	90 minutos	D1									
		Sulfato de Magnésio 10% 1000mg	1 Ampola												
	7º.	Cisplatina	75mg/m²	E.V S.F 0,9% 500mL	120 minutos	D1									
	7º.	Manitol 20%	1 Frasco	250mL	120 minutos	D1									
	8º.	Hidratação	1 Frasco	E.V S.F 0,9% 1000mL	50 minutos	D1									
	9º.	Dexametasona Comprimido 4mg	4mg	V.O	N.A	D2-D4 12/12 horas									
	10º.	Ondansetrona Comprimido 8mg	8mg	V.O	N.A	D2-D4 12/12 horas SUS									
	Ajustes posológicos:														
	Toxicidade hematológica														
	Contagem Absoluta de Neutrófilos x 10 ⁹ /L (exame de sangue pré-tratamento)														
	1.000 a menos de 1.500			O tratamento deve continuar se o paciente estiver clinicamente bem											
	500 a menos de 1.000			Retardar o tratamento até a recuperação e considerar a redução da cisplatina em 25% para os ciclos subsequentes											
	menos de 500			Retardar o tratamento até a recuperação e reduzir o paclitaxel em 25% para os ciclos subsequentes e considerar a redução da cisplatina em 25% para os ciclos subsequentes											
	Neutropenia febril ou atraso prévio para mielossupressão			Retardar o tratamento até a recuperação e reduzir a cisplatina e o paclitaxel em 25% para os ciclos subsequentes											
	Recuperação prolongada com mais de duas semanas de atraso ou três atrasos por mielossupressão			Retardar o tratamento até a recuperação e reduzir a cisplatina e o paclitaxel em 50% para ciclos subsequentes ou cessar											
	Plaquetas x 10 ⁹ /L (exame de sangue pré-tratamento)														
	75 a menos de 100			A recomendação geral é adiar, no entanto, se o paciente estiver clinicamente bem, pode ser apropriado continuar o tratamento											
	50 a menos de 75			Retardar o tratamento até a recuperação											
	menos de 50			Retardar o tratamento até a recuperação e reduzir a cisplatina e o paclitaxel em 25% para os ciclos subsequentes											
	Recomendações de dosagem renal														
Cl/Cr (mL/min/1,73m²)			Cisplatina				Paclitaxel								
≥60			100% da dose				Dose completa								
45-59			Reduzir a cisplatina em 25%				Dose completa								
30-44			Reduzir a cisplatina em 50%				Reduzir em 25%								
15-29			Omitir cisplatina				Reduzir em 25%								
<15 (sem terapia de substituição renal)			Omitir cisplatina				Reduzir em 25%								
Hemodiálise			Cisplatina HDI: dialisável; administrar 50% da dose após HD nos dias de diálise; DP: administrar 50% da dose; CRRT: administrar 75% da dose normal; HD: 37,5-50mg/m² a cada 3-4 semanas (50% de redução na dose); CAPD: 37,5-50mg/m² a cada 3-4 semanas (50% de redução na dose); CRRT: 60-75mg/m² a cada 3-4 semanas (25% de redução na dose)												
Comprometimento hepático															

	Disfunção hepática	
	Leve	Reduzir o paclitaxel em 25%
	Moderado	Reduzir a cisplatina e o paclitaxel em 25%
	Grave	Reduzir o paclitaxel em 50%
	Mucosite e estomatite	
	Segundo Grau	Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir as doses para ciclos subsequentes da seguinte forma Primeira ocorrência: Sem redução da dose Segunda ocorrência: Reduzir cisplatina e paclitaxel em 25% Terceira ocorrência: Reduzir cisplatina e paclitaxel em 50% Quarta ocorrência: Omitir cisplatina e paclitaxel
	Terceiro ou Quarto Grau	Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir as doses para ciclos subsequentes da seguinte forma Primeira ocorrência: Reduzir cisplatina e paclitaxel em 50% Segunda ocorrência: Omitir cisplatina e paclitaxel
	Referência: 1. MONK, B. J.; et al. Phase III trial of four cisplatin-containing doublet combinations in stage IVB, recurrent, or persistent cervical carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study of Journal Clinic to Oncology; Nº. 1(27-28); Page: 4649-55; 2009.	

Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo
Cisplatina Paclitaxel Pembrolizumabe	1º.	Difenidramina	50mg	E.V S.F 0,9% 100mL	30 minutos	D1	21 dias	T.L. P.D.	Alto	9:30
	2º.	Cimetidina	300mg	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1				
	3º.	Akynzeo 300mg/0,56mg (não SUS) Cápsula ou	1 Cápsula	V.O	N.A	D1				
		Ondansetrona	16mg	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1				
	4º.	Dexametasona	20mg							
	5º.	Pembrolizumabe	200mg	E.V S.F 0,9% 100mL [1-10mg/mL]	30 minutos	D1				
	6º.	Paclitaxel	175mg/m²	E.V S.F 0,9% 500mL S/PVC [0,3-1,2mg/mL]	180 minutos	D1				
	7º.	Cloreto de Potássio 19,1%	1 Ampola	E.V S.F 0,9% 1000mL	90 minutos	D1				
		Sulfato de Magnésio 10% 1000mg	1 Ampola							
	8º.	Cisplatina	75mg/m²	E.V S.F 0,9% 500mL	120 minutos	D1				
	8º.	Manitol 20%	1 Frasco	250mL	120 minutos	D1				
	9º.	Hidratação	1 Frasco	E.V S.F 0,9% 1000mL	50 minutos	D1				
	10º.	Dexametasona Comprimido 4mg	4mg	V.O	N.A	D2-D4 12/12 horas				
	11º.	Ondansetrona Comprimido 8mg	8mg	V.O	N.A	D2-D4 12/12 horas SUS				
Ajustes posológicos:										
Toxicidade hematológica										
Contagem Absoluta de Neutrófilos x 10 ⁹ /L (exame de sangue pré-tratamento)										
1.000 a menos de 1.500			O tratamento deve continuar se o paciente estiver clinicamente bem							
500 a menos de 1.000			Retardar o tratamento até a recuperação e considerar a redução da cisplatina em 25% para os ciclos subsequentes							
menos de 500			Retardar o tratamento até a recuperação e reduzir o paclitaxel em 25% para os ciclos subsequentes e considerar a redução da cisplatina em 25% para os ciclos subsequentes							
Neutropenia febril ou atraso prévio para mielossupressão			Retardar o tratamento até a recuperação e reduzir a cisplatina e o paclitaxel em 25% para os ciclos subsequentes							
Recuperação prolongada com mais de duas semanas de atraso ou três atrasos por mielossupressão			Retardar o tratamento até a recuperação e reduzir a cisplatina e o paclitaxel em 50% para ciclos subsequentes ou cessar							
Plaquetas x 10 ⁹ /L (exame de sangue pré-tratamento)										
75 a menos de 100			A recomendação geral é adiar, no entanto, se o paciente estiver clinicamente bem, pode ser apropriado continuar o tratamento							
50 a menos de 75			Retardar o tratamento até a recuperação							
menos de 50			Retardar o tratamento até a recuperação e reduzir a cisplatina e o paclitaxel em 25% para os ciclos subsequentes							
Recomendações de dosagem renal										
Cl/Cr (mL/min/1,73m²)			Cisplatina				Paclitaxel			
≥60			100% da dose.				Dose completa			
45-59			Reduzir a cisplatina em 25%				Dose completa			
30-44			Reduzir a cisplatina em 50%				Reduzir em 25%			
15-29			Omitir cisplatina				Reduzir em 25%			
<15 (sem terapia de substituição renal)			Omitir cisplatina				Reduzir em 25%			
Hemodiálise			Cisplatina HDI: dialisável; administrar 50% da dose após HD nos dias de diálise; DP: administrar 50% da dose; CRRT: administrar 75% da dose normal; HD: 37,5-50mg/m² a cada 3-4 semanas (50% de redução na dose); CAPD: 37,5-50mg/m² a cada 3-4 semanas (50% de redução na dose); CRRT: 60-75mg/m² a cada 3-4 semanas (25% de redução na dose)							

Comprometimento hepático	
Disfunção hepática	
Leve	Reduzir o paclitaxel em 25%
Moderado	Reduzir a cisplatina e o paclitaxel em 25%
Grave	Reduzir o paclitaxel em 50%

Mucosite e estomatite	
Segundo Grau	Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir as doses para ciclos subsequentes da seguinte forma Primeira ocorrência: Sem redução da dose Segunda ocorrência: Reduzir cisplatina e paclitaxel em 25% Terceira ocorrência: Reduzir cisplatina e paclitaxel em 50% Quarta ocorrência: Omitir cisplatina e paclitaxel
Terceiro ou Quarto Grau	Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir as doses para ciclos subsequentes da seguinte forma Primeira ocorrência: Reduzir cisplatina e paclitaxel em 50% Segunda ocorrência: Omitir cisplatina e paclitaxel

Pembrolizumabe: Não é necessário ajuste de dose em idosos, insuficiência renal leve ou moderada ou insuficiência hepática leve.

Hepatite imunitária: Os doentes devem ser monitorizados quanto a alterações da função hepática (no início do tratamento, periodicamente durante o tratamento e conforme indicado com base na avaliação clínica) e sintomas de hepatite e devem ser excluídas outras causas. Devem ser administrados corticosteroides (dose inicial de 0,5-1mg/kg/dia (para acontecimentos de Segundo Grau) e de 1-2mg/kg/dia (para acontecimentos de Maior ou igual ao Terceiro Grau) de Prednisona ou equivalente seguido de redução lenta) e, com base na gravidade do aumento das enzimas hepáticas, o Pembrolizumabe deve ser suspenso ou interrompido definitivamente.

Nefrite imunitária: Os doentes devem ser monitorizados quanto a alterações da função renal e devem ser excluídas outras causas de disfunção renal. Devem ser administrados corticosteroides para acontecimentos de Segundo Grau (dose inicial de 1-2mg/kg/dia de Prednisona ou equivalente seguido de redução lenta) e, com base na gravidade do aumento da creatinina, o Pembrolizumabe deve ser suspenso para nefrite de Segundo Grau e interrompido definitivamente para nefrite de Terceiro ou Quarto Grau.

Pneumonite imunitária: A suspeita de pneumonite deve ser confirmada através de exames imagiológicos e devem ser excluídas outras causas. Devem ser administrados corticosteroides para acontecimentos de Segundo Grau (dose inicial de 1-2mg/kg/dia de Prednisona ou equivalente, seguido de redução lenta); Pembrolizumabe deve ser suspenso para pneumonite de Segundo Grau, e interrompido definitivamente para pneumonite de Terceiro Grau, Quarto Grau ou Segundo Grau recorrente.

Endocrinopatias imunomediada: Relatou-se hipofisite. Monitorar os pacientes quanto a sinais e sintomas de hipofisite (incluindo hipopituitarismo e insuficiência adrenal secundária) e excluir outras causas. Administrar corticosteroides para tratar insuficiência adrenal secundária e reposição hormonal adicional conforme indicado clinicamente, suspender em caso de hipofisite moderada (Segundo Grau), suspender ou descontinuar em caso de hipofisite grave (Terceiro Grau) ou com risco de morte. (Quarto Grau). Relatou-se diabetes mellitus tipo 1, incluindo cetoacidose diabética. Monitorar os pacientes quanto a hiperglicemia ou outros sinais e sintomas de diabetes. Administrar insulina em caso de diabetes tipo 1 e suspender em caso de hiperglicemia grave até atingir o controle metabólico. Distúrbios tireoideanos foram relatados, e podem ocorrer a qualquer momento no tratamento; portanto, monitorar os pacientes quanto a alterações na função tireoidiana (no início do tratamento, periodicamente durante o tratamento e conforme indicado com base na avaliação clínica) e sinais e sintomas clínicos de distúrbios tireoideanos. O hipotireoidismo pode ser controlado com terapia de reposição sem interrupção do tratamento e sem corticosteroides. O hipertireoidismo pode ser controlado sintomaticamente. Suspender ou descontinuar em caso de hipertireoidismo grave (Terceiro Grau) ou com risco de morte (Quarto Grau).

Reações graves de pele: Reações graves de pele imunomediadas foram reportadas. Pacientes com suspeita de reações graves de pele devem ser monitorados e outras causas devem ser excluídas. Baseada na gravidade da reação adversa, suspender ou descontinuar permanentemente o tratamento e administrar corticosteróides. Foram reportados casos de síndrome de Stevens-Johnson (SJS) e necrólise epidérmica tóxica (NET), alguns casos com desfechos fatais, em pacientes tratados. Em caso de sinais ou sintomas de SJS ou NET, suspender o tratamento e encaminhar o paciente para atendimento especializado para avaliação e tratamento. Em caso de confirmação de SJS ou NET, descontinuar permanentemente o tratamento com Pembrolizumabe.

Reações relacionadas com a infusão: Reações graves à infusão, incluindo hipersensibilidade e anafilaxia, foram relatadas. Em caso de reações graves à infusão, parar a infusão e descontinuar permanentemente. Os pacientes com reação leve ou moderada à infusão podem continuar a receber Pembrolizumabe desde que mantidos sob cuidadosa observação; pode-se considerar a pré-medicação com antipirético e anti-histamínico.

Outras reações adversas imunomediada: As seguintes reações adversas imunomediadas clinicamente significantes adicionais foram relatadas em menos de 1% de pacientes tratados: uveíte, miosite, síndrome de Guillain-Barré e pancreatite. Têm sido relatados casos dessas reações adversas imunomediadas, alguns dos quais graves, em estudos clínicos ou no uso pós-comercialização. A seguinte reação adversa foi reportada em outros estudos clínicos ou em uso pós comercialização: miocardite. Rejeição de transplante de órgãos sólidos foi relatada no uso pós-comercialização em pacientes tratados. O tratamento pode aumentar o risco de rejeição em receptores de transplante de órgãos sólidos. Considere o benefício do tratamento com Pembrolizumabe versus o risco da possibilidade de rejeição de órgãos nesses pacientes.

Referência:

1. MONK, B. J.; et al. Phase III trial of four cisplatin-containing doublet combinations in stage IVB, recurrent, or persistent cervical carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study of Journal Clinic to Oncology; Nº. 1(27-28); Page: 4649-55; 2009.

Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo			
	1º.	Akynzeo 300mg/0,56mg (não SUS) Cápsula ou	1 Cápsula	V.O	N.A	D1	21 dias	T.L. P.D.	Alto	6:00			
		Ondansetrona	16mg	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1-D3							
			D2-D3: 8mg										
	2º	Dexametasona	10mg										
	3º.	Topotecano	0,75mg/m²	E.V S.F 0,9% 100mL	30 minutos	D1-D3							
	4º.	Sulfato de Magnésio 10% 1000mg	1 Ampola	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1							
	5º.	Cisplatina	50mg/m²	E.V S.F 0,9% 500mL	60 minutos	D1							
	6º.	Hidratação	1 Frasco	E.V S.F 0,9% 500mL	30 minutos	D1							
	7º.	S.F 0,9%	1 Frasco	E.V S.F 0,9% 100mL	10 minutos	D2-D3							
	8º.	Ondansetrona Comprimido 8mg	8mg	V.O	N.A	D4-D6 12/12 horas SUS							
Ajustes posológicos:													
Cisplatina Topotecano	Toxicidade hematológica												
	Contagem Absoluta de Neutrófilos x 10 ⁹ /L (exame de sangue pré-tratamento)												
	1.000 a menos de 1.500		O tratamento deve continuar se o paciente estiver clinicamente bem										
	500 a menos de 1.000		Retardar o tratamento até a recuperação e considerar a redução da cisplatina em 25% para os ciclos subsequentes										
	menos de 500		Retardar o tratamento até a recuperação e reduzir o topotecano em 25% para os ciclos subsequentes e considerar a redução da cisplatina em 25% para os ciclos subsequentes										
	Neutropenia febril ou atraso prévio para mielossupressão		Retardar o tratamento até a recuperação e reduzir a cisplatina e o topotecano em 25% para os ciclos subsequentes										
	Recuperação prolongada com mais de duas semanas de atraso ou três atrasos por mielossupressão		Retardar o tratamento até a recuperação e reduzir a cisplatina e o topotecano em 50% para ciclos subsequentes ou cessar										
	Plaquetas x 10 ⁹ /L (exame de sangue pré-tratamento)												
	75 a menos de 100		A recomendação geral é adiar, no entanto, se o paciente estiver clinicamente bem, pode ser apropriado continuar o tratamento.										
	50 a menos de 75		Retardar o tratamento até a recuperação										
	menos de 50		Retardar o tratamento até a recuperação e reduzir a cisplatina e o topotecano em 25% para os ciclos subsequentes										
	Recomendações de dosagem renal												
	Cl/Cr (mL/min/1,73m²)		Cisplatina				Topotecano						
	≥60		100% da dose.				Dose completa						
	45-59		Reduzir a cisplatina em 25%				Dose completa						
	30-44		Reduzir a cisplatina em 50%				Reduzir em 25%						
	15-29		Omitir cisplatina				Reduzir em 25%						
	<15 (sem terapia de substituição renal)		Omitir cisplatina				Reduzir em 25%						
	Hemodiálise		Cisplatina HDI: dialisável; administrar 50% da dose após HD nos dias de diálise; DP: administrar 50% da dose; CRRT: administrar 75% da dose normal; HD: 37,5-50mg/m² a cada 3-4 semanas (50% de redução na dose); CAPD: 37,5-50mg/m² a cada 3-4 semanas (50% de redução na dose); CRRT: 60-75mg/m² a cada 3-4 semanas (25% de redução na dose)										
	Comprometimento hepático												
	Disfunção hepática												
	Leve			Reduzir o topotecano em 25%									
	Moderado			Reduzir a cisplatina e o topotecano em 25%									
	Grave			Reduzir a cisplatina e o topotecano em 50%									
	Mucosite e estomatite												
	Segundo Grau			Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir as doses para									

		ciclos subsequentes da seguinte forma Primeira ocorrência: Sem redução da dose Segunda ocorrência: Reduzir cisplatina e o topotecano em 25% Terceira ocorrência: Reduzir cisplatina e o topotecano em 50% Quarta ocorrência: Omitir cisplatina e o topotecano
	Terceiro ou Quarto Grau	Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir as doses para ciclos subsequentes da seguinte forma Primeira ocorrência: Reduzir cisplatina e o topotecano em 50% Segunda ocorrência: Omitir cisplatina e o topotecano
	Referência: 1. MONK, B. J.; et al. Phase III trial of four cisplatin-containing doublet combinations in stage IVB, recurrent, or persistent cervical carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study of Journal Clinic to Oncology; Nº. 1(27-28); Page: 4649-55; 2009.	



Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo
	1º.	Akynzeo 300mg/0,56mg (não SUS) Cápsula ou	1 Cápsula	V.O	N.A	D1	21 dias	T.L. P.D.	D1 Alto D8 Baixo	D1 3:00 D8 2:00
		Ondansetrona	16mg	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1				
	2º.	Dexametasona	20mg	E.V S.F 0,9% 100mL		D1, D8				
	3º.	Vinorelbina	30mg/m²	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1, D8				
	4º.	Sulfato de Magnésio 10% 1000mg	1 Ampola	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1				
	5º.	Cisplatina	50mg/m²	E.V S.F 0,9% 500mL	60 minutos	D1				
	6º.	Hidratação	1 Frasco	E.V S.F 0,9% 500mL	30 minutos	D1				
	7º.	S.F 0,9%	1 Frasco	E.V S.F 0,9% 100mL	10 minutos	D8				
	8º.	Dexametasona Comprimido 4mg	4mg	V.O	N.A	D4-D6 12/12 horas				
	9º.	Ondansetrona Comprimido 8mg	8mg	V.O	N.A	D2-D4 D9-D11 12/12 horas SUS				
Cisplatina Vinorelbina	Ajustes posológicos:									
	Toxicidade hematológica									
	Contagem Absoluta de Neutrófilos x 10³/L (exame de sangue pré-tratamento)									
	1.000 a menos de 1.500		O tratamento deve continuar se o paciente estiver clinicamente bem.							
	500 a menos de 1.000		Adiar o tratamento até a recuperação							
	menos de 500		Atrasar o tratamento até a recuperação e reduzir a cisplatina e a vinorelbina em 25% nos ciclos subsequentes							
	Neutropenia febril ou atraso prévio para mielossupressão		Atrasar o tratamento até a recuperação e reduzir a cisplatina e a vinorelbina em 25% nos ciclos subsequentes							
	Recuperação prolongada com atraso superior a duas semanas ou terceiro atraso por mielossupressão		Adie o tratamento até a recuperação e reduza a cisplatina e a vinorelbina em 50% nos ciclos subsequentes ou interrompa							
	Plaquetas x 10³/L (exame de sangue pré-tratamento)									
	75 a menos de 100		Se o paciente estiver clinicamente bem pode ser apropriado continuar o tratamento							
50 a menos de 75		Adiar o tratamento até a recuperação								
menos de 50		Atrasar o tratamento até a recuperação e reduzir a cisplatina e a vinorelbina em 25% nos ciclos subsequentes								
Se o tratamento precisar ser adiado no Dia 8, ele deverá ser omitido em vez de adiado e o próximo tratamento planejado para a data originalmente agendada, caso seja recuperado.										
	Insuficiência renal									
	Cr/Cl (mL/min) *									
	maior ou igual a 70			Não são necessárias modificações de dose						
	50 a menos de 70			Reduzir a cisplatina em 25%						
	30 a menos de 50			Reduzir a cisplatina em 50% ou considerar substituir a cisplatina por carboplatina						
	menos de 30			Considere substituir a cisplatina por carboplatina ou suspender a quimioterapia						
	Hemodiálise			Cisplatina HDI: dialisável; administrar 50% da dose após HD nos dias de diálise; DP: administrar 50% da dose; CRRT: administrar 75% da dose normal; HD: 37,5-50mg/m² a cada 3-4 semanas (50% de redução na dose); CAPD: 37,5-50mg/m² a cada 3-4 semanas (50% de redução na dose); CRRT: 60-75mg/m² a cada 3-4 semanas (25% de redução na dose)						
	Insuficiência hepática									
	Disfunção hepática									
	Leve			Reduzir a vinorelbina em 25%						
Moderado			Reduzir a vinorelbina em 50%							
Grave			Omitir vinorelbina							
Neuropatia periférica										

	Segundo Grau que está presente no início do próximo ciclo	Reduzir a cisplatina e a vinorelbina em 25%; se persistir, reduzir a cisplatina e a vinorelbina em 50%					
	Terceiro ou Quarto Grau	Omitir cisplatina e vinorelbina					
	<table><tr><th colspan="2">Mucosite e estomatite</th></tr><tr><td>Segundo Grau</td><td>Atrasar o tratamento até que a toxicidade seja resolvida para Primeiro Grau ou menos e reduzir as doses para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir cisplatina e vinorelbina em 25% Terceira ocorrência: Reduzir cisplatina e vinorelbina em 50% Quarta ocorrência: Omitir cisplatina e vinorelbina</td></tr><tr><td>Terceiro ou Quarto Grau</td><td>Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir as doses para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir cisplatina e vinorelbina em 50% Segunda ocorrência: Omitir cisplatina e vinorelbina</td></tr></table>		Mucosite e estomatite		Segundo Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade seja resolvida para Primeiro Grau ou menos e reduzir as doses para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir cisplatina e vinorelbina em 25% Terceira ocorrência: Reduzir cisplatina e vinorelbina em 50% Quarta ocorrência: Omitir cisplatina e vinorelbina	Terceiro ou Quarto Grau
Mucosite e estomatite							
Segundo Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade seja resolvida para Primeiro Grau ou menos e reduzir as doses para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir cisplatina e vinorelbina em 25% Terceira ocorrência: Reduzir cisplatina e vinorelbina em 50% Quarta ocorrência: Omitir cisplatina e vinorelbina						
Terceiro ou Quarto Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir as doses para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir cisplatina e vinorelbina em 50% Segunda ocorrência: Omitir cisplatina e vinorelbina						
Referência: 1. MONK, B. J.; et al. Phase III trial of four cisplatin-containing doublet combinations in stage IVB, recurrent, or persistent cervical carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study of Journal Clinic to Oncology; N°. 1(27-28); Page: 4649-55; 2009.							

Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo					
Ifosfamida Mesna	1º.	Cimetidina	300mg	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1-D5	28 dias	T.L. P.D.	Alto	8:00					
		Ondansetrona	16mg	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1-D5									
	2º.	Dexametasona	10mg												
	3º.	Ifosfamida	1200mg/m²	E.V S.F 0,9% 460mL	60 minutos	D1-D5									
		Mesna	600mg/m²												
	4º.	Mesna 4 e 8 horas após Ifosfamida	600mg/m²	V.O	N.A	D1-D5									
	5º.	Hidratação	1 Frasco	E.V S.F 0,9% 500mL	30 minutos	D1-D5									
	9º.	Ondansetrona Comprimido 8mg	8mg	V.O	N.A	D6-D8 12/12 horas SUS									
	Ajustes posológicos:														
	Toxicidade hematológica														
Contagem Absoluta de Neutrófilos x 10³/L (o dia da quimioterapia)															
0,5 a menos de 1,5 apesar do G-CSF				Adiar o tratamento até a recuperação e manter a dose											
menos de 500 apesar do G-CSF				Atrasar o tratamento até a recuperação e reduzir a Ifosfamida em 25% nos ciclos subsequentes											
Neutropenia febril apesar do G-CSF				Atrasar o tratamento até a recuperação e reduzir a Ifosfamida em 25% nos ciclos subsequentes											
Plaquetas x 10³/L (em qualquer fase do ciclo)															
50 a menos de 100				Adiar o tratamento até a recuperação e manter a dose											
menos de 50				Atrasar o tratamento até a recuperação e reduzir a ifosfamida em 25% nos ciclos subsequentes											
Insuficiência renal															
Depuração de creatinina (mL/min)				Ajuste Recomendado											
30 a 50				Reduzir a ifosfamida em 25%											
menos de 30				Reduzir a ifosfamida em 50%											
Insuficiência hepática															
Disfunção hepática															
Leve				Reduzir a ifosfamida em 25%											
Moderado				Reduzir a ifosfamida em 25%											
Grave				Considerar protocolo alternativo											
Mucosite e estomatite															
Segundo Grau				Atrasar o tratamento até que a toxicidade seja resolvida para Primeiro Grau ou menos e reduzir as doses para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir a ifosfamida em 25% Terceira ocorrência: Reduzir a ifosfamida em 50% Quarta ocorrência: Omitir ifosfamida											
Terceiro ou Quarto Grau				Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir as doses para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir a ifosfamida em 50% Segunda ocorrência: Omitir a ifosfamida											
Neurotoxicidade															
Terceiro ou Quarto Grau				Interromper o tratamento; considerar trocar protocolo											
Referência:															
1. SCATCHARD, K.; et al. Chemotherapy for metastatic and recurrent cervical CANCER. Cochrane Database System Revist; Nº. 17; Page: 10; 2012.															

Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo	
Paclitaxel	1º.	Difenidramina	50mg	E.V S.F 0,9% 100mL	30 minutos	D1	21 dias	T.L. P.D.	Baixo	5:00	
	2º.	Cimetidina	300mg	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1					
	3º.	Dexametasona	20mg	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1					
	4º.	Paclitaxel	175mg/m²	E.V S.F 0,9% 500mL S/PVC [0,3-1,2mg/mL]	180 minutos	D1					
	5º.	S.F 0,9%	1 Frasco	E.V S.F 0,9% 100mL	10 minutos	D1					
	Ajustes posológicos:										
	Toxicidade hematológica										
	Contagem Absoluta de Neutrófilos x 10 ⁹ /L (exame de sangue pré-tratamento)										
	1.000 a menos de 1.500		O tratamento deve continuar se o paciente estiver clinicamente bem								
	500 a menos de 1.000		Retardar o tratamento até a recuperação								
	menos de 500		Atrasar o tratamento até a recuperação e considerar a redução do paclitaxel em 25% para os ciclos subsequentes								
	Neutropenia febril		Atrasar o tratamento até a recuperação e considerar a redução do paclitaxel em 25% para os ciclos subsequentes								
	Plaquetas x 10 ⁹ /L (exame de sangue pré-tratamento)										
	75 a menos de 100		A recomendação geral é adiar, no entanto, se o paciente estiver clinicamente bem, pode ser apropriado continuar o tratamento								
	50 a menos de 75		Retardar o tratamento até a recuperação								
	menos de 50		Atrasar o tratamento até a recuperação e considerar a redução do paclitaxel em 25% para os ciclos subsequentes								
	Recomendações de dosagem renal										
	Cl/Cr (mL/min/1,73m²)			Paclitaxel							
	≥60			Dose completa							
	45-59			Dose completa							
	30-44			Dose completa							
	15-29			Dose completa							
	<15 (sem terapia de substituição renal)			Dose completa Potencial para aumento do risco de eventos adversos							
	Comprometimento hepático										
	Disfunção hepática										
	Moderada			Reduzir o paclitaxel em 25%							
	Moderado			Reduzir o paclitaxel em 50%							
Grave			Omitir paclitaxel								
Neuropatia periférica											
Segundo Grau que está presente no início do próximo ciclo			Reduzir o paclitaxel em 25% Se persistente, reduzir o paclitaxel em 50%								
Terceiro ou Quarto Grau			Omitir paclitaxel								
Mucosite e estomatite											
Segundo Grau			Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução da dose Segunda ocorrência: Reduzir o paclitaxel em 25% Terceira ocorrência: Reduzir o paclitaxel em 50% Quarta ocorrência: Omitir paclitaxel								
Terceiro ou Quarto Grau			Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir o paclitaxel em 50% Segunda ocorrência: Omitir paclitaxel								
Referência:											
1.CURTIN, J. P.; et al. Paclitaxel, an active agent in non squamous carcinomas of the uterine cervix: a Gynecologic Oncology Group Study of J Clinical to Oncology; Nº. 19(5); Page: 1275-8; 2001.											

Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo
	1º.	Pembrolizumabe	200mg	E.V S.F 0,9% 100mL [1-10mg/mL]	30 minutos	D1	21 dias	1-6 Ciclos Seguindo com Pembrolizumabe por 35 ciclos	Baixo	5:00
	2º.	Difenidramina	50mg	E.V S.F 0,9% 100mL	30 minutos	D1				
	3º.	Cimetidina	300mg	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1				
	4º.	Dexametasona	20mg	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1				
	5º.	Paclitaxel	175mg/m²	E.V S.F 0,9% 500mL S/PVC [0,3-1,2mg/mL]	180 minutos	D1				
	6º.	S.F 0,9%	1 Frasco	E.V S.F 0,9% 100mL	10 minutos	D1				
Observações: Pembrolizumabe máximo 35 ciclos. A partir do ciclo 7, pode ser considerado um esquema posológico alternativo de pembrolizumabe de 400mg a cada 42 dias.										
Ajustes posológicos:										
Paclitaxel Pembrolizumabe	Toxicidade hematológica									
	Contagem Absoluta de Neutrófilos x 10 ⁹ /L (exame de sangue pré-tratamento)									
	1.000 a menos de 1.500		O tratamento deve continuar se o paciente estiver clinicamente bem							
	500 a menos de 1.000		Retardar o tratamento até a recuperação							
	menos de 500		Atrasar o tratamento até a recuperação e considerar a redução do paclitaxel em 25% para os ciclos subsequentes							
	Neutropenia febril		Atrasar o tratamento até a recuperação e considerar a redução do paclitaxel em 25% para os ciclos subsequentes							
	Plaquetas x 10 ⁹ /L (exame de sangue pré-tratamento)									
	75 a menos de 100		A recomendação geral é adiar, no entanto, se o paciente estiver clinicamente bem, pode ser apropriado continuar o tratamento							
	50 a menos de 75		Retardar o tratamento até a recuperação							
	menos de 50		Atrasar o tratamento até a recuperação e considerar a redução do paclitaxel em 25% para os ciclos subsequentes							
	Recomendações de dosagem renal									
	Cl/Cr (mL/min/1,73m²)			Paclitaxel						
	≥60			Dose completa						
	45-59			Dose completa						
	30-44			Dose completa						
	15-29			Dose completa						
	<15 (sem terapia de substituição renal)			Dose completa Potencial para aumento do risco de eventos adversos						
	Comprometimento hepático									
	Disfunção hepática									
	Moderada			Reduzir o paclitaxel em 25%						
	Moderado			Reduzir o paclitaxel em 50%						
	Grave			Omitir paclitaxel						
	Neuropatia periférica									
	Segundo Grau que está presente no início do próximo ciclo			Reduzir o paclitaxel em 25% Se persistente, reduzir o paclitaxel em 50%						
	Terceiro ou Quarto Grau			Omitir paclitaxel						
	Mucosite e estomatite									
	Segundo Grau			Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução da dose Segunda ocorrência: Reduzir o paclitaxel em 25% Terceira ocorrência: Reduzir o paclitaxel em 50% Quarta ocorrência: Omitir paclitaxel						
	Terceiro ou Quarto Grau			Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir o paclitaxel em 50%						

		Segunda ocorrência: Omitir paclitaxel
Referência: 1. Merck Sharp and Dohme (Australia) Pty Ltd. Informações sobre o produto Pembrolizumab. 2020 2. Lala, M., M. Li, V. Sinha, et al. 2018. "Um cronograma de dosagem semestral (Q6W) para pembrolizumabe com base em uma avaliação de resposta à exposição (ER) usando modelagem e simulação." J Clin Oncol 36(15_suppl):3062-3062. 3. Colombo, N., C. Dubot, D. Lorusso, et al. 2021. "Pembrolizumabe para câncer cervical persistente, recorrente ou metastático." N Engl J Med 385(20): 1856-1867.		



Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo
	1º.	Pembrolizumabe	200mg	E.V S.F 0,9% 100mL [1-10mg/mL]	30 minutos	D1	21 dias	Máximo de 35 ciclos	Mínimo	2:00
	2º.	S.F 0,9%	1 Frasco	E.V S.F 0,9% 100mL	10 minutos	D1				
Pembrolizumabe	Ajustes posológicos:									
	Redução da dose não é recomendada.									
	Não é necessário ajuste de dose em idosos, insuficiência renal leve ou moderada ou insuficiência hepática leve.									
	Hepatite imunitária: Os doentes devem ser monitorizados quanto a alterações da função hepática (no início do tratamento, periodicamente durante o tratamento e conforme indicado com base na avaliação clínica) e sintomas de hepatite e devem ser excluídas outras causas. Devem ser administrados corticosteroides (dose inicial de 0,5-1mg/kg/dia (para acontecimentos de Segundo Grau) e de 1-2mg/kg/dia (para acontecimentos de Maior ou igual ao Terceiro Grau) de Prednisona ou equivalente seguido de redução lenta) e, com base na gravidade do aumento das enzimas hepáticas, o Pembrolizumabe deve ser suspenso ou interrompido definitivamente.									
	Nefrite imunitária: Os doentes devem ser monitorizados quanto a alterações da função renal e devem ser excluídas outras causas de disfunção renal. Devem ser administrados corticosteroides para acontecimentos de Segundo Grau (dose inicial de 1-2mg/kg/dia de Prednisona ou equivalente seguido de redução lenta) e, com base na gravidade do aumento da creatinina, o Pembrolizumabe deve ser suspenso para nefrite de Segundo Grau e interrompido definitivamente para nefrite de Terceiro ou Quarto Grau.									
	Pneumonite imunitária: A suspeita de pneumonite deve ser confirmada através de exames imagiológicos e devem ser excluídas outras causas. Devem ser administrados corticosteroides para acontecimentos de Segundo Grau (dose inicial de 1-2mg/kg/dia de Prednisona ou equivalente, seguido de redução lenta); Pembrolizumabe deve ser suspenso para pneumonite de Segundo Grau, e interrompido definitivamente para pneumonite de Terceiro Grau, Quarto Grau ou Segundo Grau recorrente.									
	Endocrinopatias imunomediada: Relatou-se hipofisite. Monitorar os pacientes quanto a sinais e sintomas de hipofisite (incluindo hipopituitarismo e insuficiência adrenal secundária) e excluir outras causas. Administrar corticosteroides para tratar insuficiência adrenal secundária e reposição hormonal adicional conforme indicado clinicamente, suspender em caso de hipofisite moderada (Segundo Grau), suspender ou descontinuar em caso de hipofisite grave (Terceiro Grau) ou com risco de morte. (Quarto Grau). Relatou-se diabetes mellitus tipo 1, incluindo cetoacidose diabética. Monitorar os pacientes quanto a hiperglicemia ou outros sinais e sintomas de diabetes. Administrar insulina em caso de diabetes tipo 1 e suspender em caso de hiperglicemia grave até atingir o controle metabólico. Distúrbios tireoideanos foram relatados, e podem ocorrer a qualquer momento no tratamento; portanto, monitorar os pacientes quanto a alterações na função tireoidiana (no início do tratamento, periodicamente durante o tratamento e conforme indicado com base na avaliação clínica) e sinais e sintomas clínicos de distúrbios tireoideanos. O hipotireoidismo pode ser controlado com terapia de reposição sem interrupção do tratamento e sem corticosteroides. O hipertireoidismo pode ser controlado sintomaticamente. Suspender ou descontinuar em caso de hipertireoidismo grave (Terceiro Grau) ou com risco de morte (Quarto Grau).									
	Reações graves de pele: Reações graves de pele imunomediadas foram reportadas. Pacientes com suspeita de reações graves de pele devem ser monitorados e outras causas devem ser excluídas. Baseada na gravidade da reação adversa, suspender ou descontinuar permanentemente o tratamento e administrar corticosteróides. Foram reportados casos de síndrome de Stevens-Johnson (SJS) e necrólise epidérmica tóxica (NET), alguns casos com desfechos fatais, em pacientes tratados. Em caso de sinais ou sintomas de SJS ou NET, suspender o tratamento e encaminhar o paciente para atendimento especializado para avaliação e tratamento. Em caso de confirmação de SJS ou NET, descontinuar permanentemente o tratamento com Pembrolizumabe.									
	Reações relacionadas com a infusão: Reações graves à infusão, incluindo hipersensibilidade e anafilaxia, foram relatadas. Em caso de reações graves à infusão, parar a infusão e descontinuar permanentemente. Os pacientes com reação leve ou moderada à infusão podem continuar a receber Pembrolizumabe desde que mantidos sob cuidadosa observação; pode-se considerar a pré-medicação com antipirético e anti-histamínico.									
	Outras reações adversas imunomediada: As seguintes reações adversas imunomediadas clinicamente significantes adicionais foram relatadas em menos de 1% de pacientes tratados: uveíte, miosite, síndrome de Guillain-Barré e pancreatite. Têm sido relatados casos dessas reações adversas imunomediadas, alguns dos quais graves, em estudos clínicos ou no uso pós-comercialização. A seguinte reação adversa foi reportada em outros estudos clínicos ou em uso pós comercialização: miocardite. Rejeição de transplante de órgãos sólidos foi relatada no uso pós-comercialização em pacientes tratados. O tratamento pode aumentar o risco de rejeição em receptores de transplante de órgãos sólidos. Considere o benefício do tratamento com Pembrolizumabe versus o risco da possibilidade de rejeição de órgãos nesses pacientes.									
Referência:										
1. Journal of Clinical Oncology; Nº. 37(17); Page: 1470-1478; 2019.										

Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo
Pemetrexede	1º.	Akynzeo 300mg/0,56mg (não SUS) Cápsula ou	1 Cápsula	V.O	N.A	D1	28 dias	T.L. P.D.	Moderado	2:00
		Ondansetrona	8mg	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1				
	2º.	Dexametasona	10mg							
	3º.	Pemetrexede	900mg/m²	E.V S.F 0,9% 100mL	10 minutos	D1				
	4º.	S.F 0,9% ou S.G 5%	1 Frasco	E.V S.F 0,9% 100mL	10 minutos	D1				
	5º.	Dexametasona Comprimido 4mg	4mg	V.O	N.A	D2-D4 12/12 horas				
	6º.	Ondansetrona Comprimido 8mg	8mg	V.O	N.A	D2-D4 12/12 horas SUS				
Ajustes posológicos:										
Toxicidade hematológica										
Contagem Absoluta de Neutrófilos x 10³/L (exame de sangue pré-tratamento)										
1.000 a menos de 1.500			O tratamento deve continuar se o paciente estiver clinicamente bem.							
500 a menos de 1.000			Adiar o tratamento até a recuperação							
menos de 500			Atrasar o tratamento até a recuperação e reduzir o pemetrexede em 25% nos ciclos subsequentes							
Neutropenia febril			Atrasar o tratamento até a recuperação e reduzir o pemetrexede em 25% nos ciclos subsequentes							
Plaquetas x 10³/L (exame de sangue pré-tratamento)										

	75 a menos de 100	Se o paciente estiver clinicamente bem pode ser apropriado continuar o tratamento
	50 a menos de 75	Adiar o tratamento até a recuperação
	menos de 50	Atrasar o tratamento até a recuperação e reduzir o pemetrexede em 25% nos ciclos subsequentes
	menos de 50 com sangramento	Atrasar o tratamento até a recuperação e reduzir o pemetrexede em 50% nos ciclos subsequentes
	Insuficiência renal	
	Depuração de creatinina (mL/min)	
	30 a 50	Reduzir o pemetrexede em 50%
	menos de 30	Omitir pemetrexede
	Insuficiência hepática	
	Não são necessárias modificações de dose	
	Mucosite e estomatite	
	Segundo Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir o pemetrexede em 25% Terceira ocorrência: Reduzir o pemetrexede em 50% Quarta ocorrência: Omitir pemetrexede
	Terceiro ou Quarto Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir o pemetrexede em 50% Segunda ocorrência: Omitir pemetrexede
	Diarréia	
	Segundo Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir pemetrexede em 25% Terceira ocorrência: Reduzir pemetrexede em 50% Quarta ocorrência: Omitir pemetrexede
	Terceiro ou Quarto Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir o pemetrexede em 50% Segunda ocorrência: Omitir pemetrexede
	Observações: Usar ácido fólico VO diariamente e Vitamina B12 1000mcg I.M a cada 9 semanas começando 7 dias antes do primeiro ciclo e finalizar após 21 dias da última infusão.	
	Referência: 1. LORUSSO, D.; et al. Evaluation of pemetrexed (Alimta, LY231514) as second-line chemotherapy in persistent or recurrent carcinoma of the cervix: the CERVIX 1 study of the MITO (Multicentre Italian Trials in Ovarian CANCER and Gynecologic Malignancies) Group; Ann Oncology; Nº. 21(1); Page: 61-6; 2010.	

Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo
Topotecano	1º.	Dexametasona	10mg	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1-D5	21 dias	T.L. P.D.	Baixo	2:00
	2º.	Topotecano	1,5mg/m²	E.V S.F 0,9% 100mL	30 minutos	D1-D5				
	3º.	S.F 0,9%	1 Frasco	E.V S.F 0,9% 100mL	10 minutos	D1-D5				
	Ajustes posológicos:									
	Toxicidade hematológica									
	Contagem Absoluta de Neutrófilos x 10 ⁹ /L (exame de sangue pré-tratamento)									
	1.000 a menos de 1.500		O tratamento deve continuar se o paciente estiver clinicamente bem.							
	500 a menos de 1.000		Adiar o tratamento até a recuperação							
	menos de 500		Atrasar o tratamento até a recuperação e reduzir o topotecano em 25% nos ciclos subsequentes							
	Neutropenia febril		Atrasar o tratamento até a recuperação e reduzir o topotecano em 25% nos ciclos subsequentes							
	Plaquetas x 10 ⁹ /L (exame de sangue pré-tratamento)									
	75 a menos de 100		A recomendação geral é adiar, porém se o paciente estiver clinicamente bem pode ser apropriado continuar o tratamento;							
	50 a menos de 75		Adiar o tratamento até a recuperação							
	menos de 50		Atrasar o tratamento até a recuperação e reduzir o topotecano em 25% nos ciclos subsequentes							
	Insuficiência renal									
Depuração de creatinina (mL/min)										
30 a 50			Reduzir o topotecano em 50%							
menos de 30			Omitir topotecano							
Insuficiência hepática										
Não são necessárias modificações de dose										
Referência:										
1. BC CANCER AGENCY.										

Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo	
Vinorelbina	1º.	Dexametasona	10mg	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1, D8	21 dias	T.L. P.D.	Baixo	2:00	
	2º.	Vinorelbina	30mg/m²	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1, D8					
	3º.	S.F 0,9%	1 Frasco	E.V S.F 0,9% 100mL	10 minutos	D1, D8					
	Ajustes posológicos:										
	Toxicidade hematológica										
	Contagem Absoluta de Neutrófilos x 10³/L (exame de sangue pré-tratamento)										
	1.000 a menos de 1.500			O tratamento deve continuar se o paciente estiver clinicamente bem.							
	500 a menos de 1.000			Adiar o tratamento até a recuperação							
	menos de 500			Atrasar o tratamento até a recuperação e reduzir a vinorelbina em 25% nos ciclos subsequentes							
	Neutropenia febril ou atraso prévio para mielossupressão			Atrasar o tratamento até a recuperação e reduzir a vinorelbina em 25% nos ciclos subsequentes							
	Recuperação prolongada com atraso superior a duas semanas ou terceiro atraso para mielossupressão			Atrasar o tratamento até a recuperação e reduzir a vinorelbina em 50% nos ciclos subsequentes ou interromper							
	Plaquetas x 10³/L (exame de sangue pré-tratamento)										
	75 a menos de 100			A recomendação geral é adiar, porém se o paciente estiver clinicamente bem pode ser apropriado continuar o tratamento;							
	50 a menos de 75			Adiar o tratamento até a recuperação							
	menos de 50			Atrasar o tratamento até a recuperação e reduzir a vinorelbina em 25% nos ciclos subsequentes							
Se o tratamento precisar ser adiado no Dia 8, ele deverá ser omitido em vez de adiado e o próximo tratamento planejado para a data originalmente agendada, caso seja recuperado.											
Insuficiência renal											
Não são necessárias modificações de dose											
Insuficiência hepática											
Disfunção hepática											
Leve			Reduzir a vinorelbina em 25%								
Moderado			Reduzir a vinorelbina em 50%								
Grave			Omitir vinorelbina								
Neuropatia periférica											
Segundo Grau que está presente no início do próximo ciclo			Reduzir a vinorelbina em 25%; se persistir, reduzir a vinorelbina em 50%								
Terceiro ou Quarto Grau			Omitir vinorelbina								
Referência:											
1. MUGGIA, F. M.; et al. Evaluation of vinorelbine in persistent or recurrent squamous cell carcinoma of the cervix: a Gynecologic Oncology Group Study; Gynecologic Oncology Revist; Nº. 92(2); Page: 639-43; 2004.											

5. ENDOMÉTRIO

Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo
Acetato de Medroxiprogesterona	1º.	Acetato de Medroxiprogesterona Comprimido 10mg 5mg 2,5mg Solução Injetável 50mg/1mL 150mg/1mL	200mg	V.O ou I.M	1 vez ao dia V.O ou I.M	Contínuo	Contínuo	T.L. P.D.	Mínimo	Retirada 30 minutos
	Não há ajustes de dose necessários para alteração da função renal e hepática, nas insuficiências graves suspender.									
	Tromboembolismo		Eventos tromboembólicos arteriais e venosos foram observados em pacientes com este tratamento. Portanto, use com cautela em pacientes com risco aumentado ou com histórico de eventos trombóticos (ou seja, doenças cerebrovasculares e cardiovasculares).							
	Distúrbios oculares		Se ocorrer visão dupla, perda súbita parcial ou total da visão, interrompa o tratamento. O tratamento deve ser descontinuado permanentemente se houver papiledema ou lesões vasculares retinianas.							
	Hiperglicemia		Foi observada hiperglicemia com este tratamento. Recomenda-se um monitoramento rigoroso dos níveis de açúcar no sangue. Pode ser necessário iniciar terapia antidiabética. Em pacientes com diabetes pré-existente, pode ser necessário ajuste de dose de medicamentos antidiabéticos orais ou insulina.							
Referência: 1. Thigpen, J., M. Brady, R. Alvarez, et al. 1999. "Oral medroxyprogesterone acetate in the treatment of advanced or recurrent endometrial carcinoma: a dose-response study by the gynecologic oncology group". JCO, Vol 17, No 6 (June), 1999:1736-1744										

Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo
Anastrozol	1º.	Anastrozol Comprimido 1mg	1mg	V.O	1 vez ao dia	Contínuo	Contínuo	T.L. P.D.	Mínimo	Retirada 30 minutos
	Não há ajustes de dose necessários para alteração da função renal e hepática. Referência: 1. BELLONE, S.; et al., Recurrent endometrial carcinoma regression with the use of the aromatase inhibitor anastrozole; Ann Journal of Obstetric Gynecology; Nº. 199; Pages: 7-10; 2008. 2. GARRETT, A.; QUINN, M. A.; Hormonal therapies sand gynaecological CANCERs; Best Pract Res Clinical Obstetric Gynaecology; Nº. 22; Page: 407; 2008. 3. Journal of Clinical Oncology; Nº. 34; Page: 5520; 2016.									

Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo
Carboplatina Docetaxel	1º.	Difenidramina	50mg	E.V S.F 0,9% 100mL	30 minutos	D1	21 dias	4 Ciclos	Alto	3:30
	2º.	Cimetidina	300mg	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1				
	3º.	Akynzeo 300mg/0,56mg (não SUS) Cápsula ou	1 Cápsula	V.O	N.A	D1				
		Ondansetrona	16mg	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1				
	4º.	Dexametasona	20mg							
	5º.	Docetaxel	75mg/m²	E.V S.F 0,9% 250mL [0,3-0,74mg/mL]	60 minutos	D1				
	6º.	Carboplatina	AUC 5-6	E.V S.G 5% 500mL [0,5-2mg/m]	60 minutos	D1				
	7º.	S.F 0,9%	1 Frasco	E.V S.F 0,9% 100mL	10 minutos	D1				
	8º.	Dexametasona Comprimido 4mg	4mg	V.O	N.A	D2-D4 12/12 horas				
	9º.	Ondansetrona Comprimido 8mg	8mg	V.O	N.A	D2-D4 12/12 horas SUS				
Ajustes posológicos:										
Toxicidade hematológica										
Contagem Absoluta de Neutrófilos x 10³/L (exame de sangue pré-tratamento)										
1.000 a menos de 1.500*			O tratamento deve continuar se o paciente estiver clinicamente bem.							
500 a menos de 1.000			Adiar o tratamento até a recuperação							
menos de 500			Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir o docetaxel e a carboplatina em 25% nos ciclos subsequentes							
Neutropenia febril			Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir o docetaxel e a carboplatina em 25% nos ciclos subsequentes							
Plaquetas x 10³/L (exame de sangue pré-tratamento)										
75 a menos de 100			Se o paciente estiver clinicamente bem pode ser apropriado continuar o tratamento							
50 a menos de 75			Adiar o tratamento até a recuperação							
menos de 50			Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir o docetaxel e a carboplatina em 25% nos ciclos subsequentes							
*Para pacientes gravemente pré-tratados ou pacientes tratados com intenção paliativa, considerar adiar o tratamento se a Contagem Absoluta de Neutrófilos for inferior a 1,5 x 10³/L.										
Insuficiência renal										
Recalcular a dose de carboplatina usando a fórmula de Calvert										
Insuficiência hepática										
Disfunção hepática										
Mínimo			Reduzir o docetaxel em 25%							
Leve			Reduzir o docetaxel em 50%							
Moderado/grave			Omitir docetaxel							
Neuropatia periférica										
Segundo Grau que está presente no início do próximo ciclo			Reduzir o docetaxel em 25%; Se persistir, reduzir o docetaxel em 50%							
Terceiro ou Quarto Grau			Omitir docetaxel							
Mucosite e estomatite										
Segundo Grau			Atrasar o tratamento até que a toxicidade seja resolvida para Primeiro Grau ou menos e reduzir as doses para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir docetaxel e carboplatina em 25% Terceira ocorrência: Reduzir docetaxel e carboplatina em 50% Quarta ocorrência: Omitir docetaxel e carboplatina							
Terceiro ou Quarto Grau			Atrasar o tratamento até que a toxicidade seja resolvida para Primeiro Grau ou menos e reduzir as doses para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir docetaxel e carboplatina em 50% Segunda ocorrência: Omitir docetaxel e carboplatina							
Referência:										
1. BC CANCER AGENCY.										

Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo	
Carboplatina Paclitaxel	1º.	Difenidramina	50mg	E.V S.F 0,9% 100mL	30 minutos	D1	21 dias	T.L. P.D.	Moderado	6:00	
	2º.	Cimetidina	300mg	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1					
	3º.	Akynzeo 300mg/0,56mg (não SUS) Cápsula ou	1 Cápsula	V.O	N.A	D1					
		Ondansetrona	16mg	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1					
	4º.	Dexametasona	20mg								
	5º.	Paclitaxel	175mg/m²	E.V S.F 0,9% 500mL S/PVC [0,3-1,2mg/mL]	180 minutos	D1					
	6º.	Carboplatina	AUC 5-6	E.V S.G 5% 500mL [0,5-10mg/mL]	60 minutos	D1					
	7º.	S.F 0,9%	1 Frasco	E.V S.F 0,9% 100mL	10 minutos	D1					
	8º.	Dexametasona Comprimido 4mg	4mg	V.O	N.A	D2-D4 12/12 horas					
	9º.	Ondansetrona Comprimido 8mg	8mg	V.O	N.A	D2-D4 12/12 horas SUS					
	Ajustes posológicos:										
	Toxicidade hematológica										
	Contagem Absoluta de Neutrófilos x 10³/L (exame de sangue pré-tratamento)										
	1.000 a menos de 1.500*		O tratamento deve continuar se o paciente estiver clinicamente bem								
	500 a menos de 1.000		Adiar o tratamento até a recuperação								
	menos de 500		Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir o paclitaxel e a carboplatina em 25% nos ciclos subsequentes								
	Neutropenia febril ou atraso prévio para mielossupressão		Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir o paclitaxel e a carboplatina em 25% nos ciclos subsequentes								
	Recuperação prolongada com atraso superior a duas semanas ou terceiro atraso para mielossupressão		Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir o paclitaxel e a carboplatina em 50% nos ciclos subsequentes ou interrompa								
	Plaquetas x 10³/L (exame de sangue pré-tratamento)										
	75 a menos de 100		A recomendação geral é adiar, porém se o paciente estiver clinicamente bem pode ser apropriado continuar o tratamento								
	50 a menos de 75		Adiar o tratamento até a recuperação								
	menos de 50		Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir o paclitaxel e a carboplatina em 25% nos ciclos subsequentes								
	* Para pacientes muito pré-tratados ou pacientes tratados com intenção paliativa, considerar adiar o tratamento se a Contagem Absoluta de Neutrófilos for inferior a 1.500 (1,5 x 10³/L).										
	Cl/Cr (mL/min/1,73m²)		Carboplatina				Paclitaxel				
	≥60		Recalcular a dose usando a fórmula de Calvert				Dose completa				
	45-59		Recalcular a dose usando a fórmula de Calvert				Dose completa				
	30-44		Recalcular a dose usando a fórmula de Calvert				Dose completa				
	15-29		Recalcular a dose usando a fórmula de Calvert				Dose completa				
	<15 (sem terapia de substituição renal)		Redução 25%				Dose completa Potencial para aumento do risco de eventos adversos				
	* Aumento do risco de eventos adversos hematológicos, especialmente em pacientes com baixo desempenho, tratamento anticâncer prévio extenso ou exposição concomitante a medicamentos nefrotóxicos.										
	Insuficiência hepática										
	Disfunção hepática										
	Leve			Reduzir o paclitaxel em 25%							
	Moderado			Reduzir o paclitaxel em 50%							

Grave	Omitir paclitaxel
Neuropatia periférica	
Segundo Grau que está presente no início do próximo ciclo	Reduzir o paclitaxel em 25%; Se persistir, reduzir o paclitaxel em 50%
Terceiro ou Quarto Grau	Omitir paclitaxel
Mucosite e estomatite	
Segundo Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade seja resolvida para Primeiro Grau ou menos e reduzir as doses para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir paclitaxel e carboplatina em 25% Terceira ocorrência: Reduzir paclitaxel e carboplatina em 50% Quarta ocorrência: Omitir paclitaxel e carboplatina
Terceiro ou Quarto Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir as doses para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir paclitaxel e carboplatina em 50% Segunda ocorrência: Omitir paclitaxel e carboplatina
Referência:	
1. Gynaecology Oncology; N°. 125; 2012.	

Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo	
Cisplatina Concomitante Radioterapia	1º.	Akynzeo 300mg/0,56mg (não SUS) Cápsula ou	1 Cápsula	V.O	N.A	D1	21 dias	2 Ciclos	Alto	2:30	
		Ondansetrona	16mg	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1					
	2º.	Dexametasona	20mg								
	3º.	Sulfato de Magnésio 10% 1000mg	1 Ampola	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1					
	4º.	Cisplatina	50mg/m²	E.V S.F 0,9% 500mL	60 minutos	D1					
	5º.	Hidratação	1 Frasco	E.V S.F 0,9% 500mL	30 minutos	D1					
	6º.	Dexametasona Comprimido 4mg	4mg	V.O	N.A	D1					
	7º.	Ondansetrona Comprimido 8mg	8mg	V.O	N.A	D2-D4 12/12 horas SUS					
	Ajustes posológicos:										
	Toxicidade hematológica										
	Contagem Absoluta de Neutrófilos x 10 ⁹ /L (exame de sangue pré-tratamento)										
	500 a menos de 1.000			Retardar o tratamento até a recuperação;							
	menos de 500			Retardar o tratamento até a recuperação e considerar a redução da cisplatina em 25% para os ciclos subsequentes;							
	Neutropenia febril			Retardar o tratamento até a recuperação e considerar a redução da cisplatina em 25% para os ciclos subsequentes.							
	Plaquetas x 10 ⁹ /L (exame de sangue pré-tratamento)										
	75 a menos de 100			O tratamento deve continuar se o paciente estiver clinicamente bem;							
	50 a menos de 75			Retardar o tratamento até a recuperação;							
menos de 50			Retardar o tratamento até a recuperação e considerar a redução da cisplatina em 25% para os ciclos subsequentes.								
Comprometimento renal											
(CKI-EPI) ou e Cr/Cl (Cockcroft Gault) (mL/min) *											
maior ou igual a 70			Não são necessárias modificações da dose;								
50 a menos de 70			Reduzir a cisplatina em 25%;								
30 a menos de 50			Reduzir a cisplatina em 50%;								
menos de 30			Omitir cisplatina.								
Comprometimento hepático											
Não são necessárias modificações da dose.											
Neuropatia periférica											
Segundo Grau que está presente no início do próximo ciclo			Reduzir a cisplatina em 25%; Se persistente, reduzir a cisplatina em 50%.								
Terceiro ou Quarto Grau			Omitir cisplatina.								
Mucosite e estomatite											
Segundo Grau			Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução da dose; Segunda ocorrência: Reduzir a cisplatina em 25%; Terceira ocorrência: Reduzir a cisplatina em 50%; Quarta ocorrência: Omitir cisplatina.								
Terceiro ou Quarto Grau			Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir a cisplatina em 50%; Segunda ocorrência: Omitir cisplatina.								
Referência: 1. SUSUMU, N.; et al. Randomized phase III trial of pelvic radiotherapy versus cisplatin-based combined chemotherapy in patients with intermediate- and high-risk endometrial CANCER: a Japanese Gynecologic Oncology Group study; Nº. 108; Page: 226; 2008.											

Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo					
Cisplatina Doxorrubicina	1º.	Akynzeo 300mg/0,56mg (não SUS) Cápsula ou	1 Cápsula	V.O	N.A	D1	21 dias	6 ciclos	Alto	6:30					
		Ondansetrona	D1: 16mg D8: 8mg	E.V S.F 0,9% 500mL	60 minutos	D1									
	2º.	Dexametasona	D1 20mg												
	3º.	Doxorrubicina	60mg/m²	E.V S.F 0,9% 100mL [0,1-10mg/mL]	15 minutos	D1									
	4º.	Sulfato de Magnésio 10% 1000mg	1 Ampola	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1									
	5º.	Cisplatina	50mg/m²	E.V S.F 0,9% 500mL	60 minutos	D1									
	6º.	Hidratação	1 Frasco	E.V S.F 0,9% 500mL	30 minutos	D1									
	7º.	Dexametasona Comprimido 4mg	4mg	V.O	N.A	D2-D4 D9-D11 12/12 horas									
	8º.	Ondansetrona Comprimido 8mg	8mg	V.O	N.A	D2-D4 D9-D11 12/12 horas SUS									
	Ajustes posológicos:														
	Toxicidade hematológica														
	Contagem Absoluta de Neutrófilos x 10³/L (exame de sangue pré-tratamento)														
	1.000 a menos de 1.500			O tratamento deve continuar se o paciente estiver clinicamente bem.											
	500 a menos de 1.000			Adiar o tratamento até a recuperação											
	menos de 500			Atrasar o tratamento até a recuperação e reduzir a doxorrubicina e a cisplatina em 25% nos ciclos subsequentes											
	Neutropenia febril			Atrasar o tratamento até a recuperação e reduzir a doxorrubicina e a cisplatina em 25% nos ciclos subsequentes											
	Plaquetas x 10³/L (exame de sangue pré-tratamento)														
	75 a menos de 100			A recomendação geral é adiar, porém se o paciente estiver clinicamente bem pode ser apropriado continuar o tratamento											
	50 a menos de 75			Adiar o tratamento até a recuperação											
	menos de 50			Atrasar o tratamento até a recuperação e reduzir a doxorrubicina e a cisplatina em 25% nos ciclos subsequentes											
	Mucosite e estomatite														
	Segundo Grau			Atrasar o tratamento até que a toxicidade seja resolvida para Primeiro Grau ou menos e reduzir as doses para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir a doxorrubicina e a cisplatina em 25% Terceira ocorrência: Reduzir a doxorrubicina e a cisplatina em 50% Quarta ocorrência: Suspender quimioterapia											
	Terceiro ou Quarto Grau			Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir as doses para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir a doxorrubicina e a cisplatina em 50% Segunda ocorrência: Suspender a quimioterapia											
	Insuficiência renal														
	Cr/Cl (mL/min)														
	maior ou igual a 70			Não são necessárias modificações de dose											
	50 a menos de 70			Reduzir a cisplatina em 25%											
	30 a menos de 50			Reduzir a cisplatina em 50%											
	menos de 30			Omitir cisplatina											
	Insuficiência hepática														
	Disfunção hepática														
	Leve			Reduzir a doxorrubicina em 25%											
	Moderado			Reduzir a doxorrubicina em 50%											
	Forte			Omitir doxorrubicina											
	Neuropatia periférica														

	Segundo, Terceiro ou Quarto Grau	Omitir a cisplatina e considerar terapia alternativa
Diarréia		
Segundo Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade seja resolvida para Primeiro Grau ou menos e reduzir as doses para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir a doxorrubicina e a cisplatina em 25% Terceira ocorrência: Reduzir a doxorrubicina e a cisplatina em 50% Quarta ocorrência: Suspender quimioterapia	
Terceiro ou Quarto Grau	Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir as doses para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir a doxorrubicina e a cisplatina em 50% Segunda ocorrência: Suspender a quimioterapia	
Referência: 1. Randall, M. E., V. L. Filiaci, H. Muss, et al. 2006. "Randomized phase III trial of whole-abdominal irradiation versus doxorubicin and cisplatin chemotherapy in advanced endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group Study." J Clin Oncol 24(1):36-44. 2. Humber, C. E., J. F. Tierney, R. P. Symonds, et al. 2007. "Chemotherapy for advanced, recurrent or metastatic endometrial cancer: a systematic review of Cochrane collaboration." Ann Oncol 18(3):409-420.		

Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo
	1º.	Akynzeo 300mg/0,56mg (não SUS) Cápsula ou	1 Cápsula	V.O	N.A	D1	21 dias	6-8 ciclos	Alto	2:00
		Ondansetrona	16mg	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1				
	2º.	Dexametasona	20mg							
	3º.	Doxorrubicina	60mg/m²	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1				
	4º.	S.F 0,9%	1 Frasco	E.V S.F 0,9% 100mL	10 minutos	D1				
	5º.	Dexametasona Comprimido 4mg	4mg	V.O	N.A	D2-D4 12/12 horas				
	6º.	Ondansetrona Comprimido 8mg	8mg	V.O	N.A	D2-D4 12/12 horas SUS				
Ajustes posológicos:										
Doxorrubicina	Toxicidade hematológica									
	Contagem Absoluta de Neutrófilos x 10³/L (no dia da quimioterapia)									
	0,5 a menos de 1,5			Adiar o tratamento até a recuperação						
	menos de 500			Atrasar o tratamento até a recuperação e reduzir a doxorrubicina em 25% nos ciclos subsequentes						
	Neutropenia febril			Atrasar o tratamento até a recuperação e reduzir a doxorrubicina em 25% nos ciclos subsequentes						
	Plaquetas x 10³/L (em qualquer fase do ciclo)									
	50 a menos de 100			Adiar o tratamento até a recuperação						
	menos de 50			Atrasar o tratamento até a recuperação e reduzir a doxorrubicina em 25% nos ciclos subsequentes						
	Insuficiência renal									
	Não é necessária modificação de dose									
	Insuficiência hepática									
	Disfunção hepática									
	Leve			Reduzir a doxorrubicina em 25%						
	Moderado			Reduzir a doxorrubicina em 50%						
	Grave			Omitir doxorrubicina						
	Mucosite e estomatite									
	Segundo Grau			Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir a doxorrubicina em 25% Terceira ocorrência: Reduzir a doxorrubicina em 50% Quarta ocorrência: Omitir doxorrubicina						
	Terceiro ou Quarto Grau			Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir a doxorrubicina em 50% Segunda ocorrência: Omitir a doxorrubicina						
Referência:										
1. THIGPEN, J. T.; et al. A randomized comparison of doxorubicin alone versus doxorubicin plus cyclophosphamide in the management of advcaned or recurrent endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study; Journal of Clinical Oncology; Nº.12; Pages: 1408-1414; 1994.										

Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo	
Doxorrubicina Lipossomal Peguilada	1º.	Dexametasona	10mg	E.V Push S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1	28 dias	6 ciclos	Baixo	Primeira aplicação: 3:00 Demais aplicações: 2:00	
	2º.	Doxorrubicina Lipossomal Peguilada	40mg/m²	E.V <90mg S.G 5% 250mL >90mg S.G 5% 500mL	Primeira aplicação: 1mg/minuto Demais aplicações: 60 minutos	D1					
	3º.	S.F 0,9%	1 Frasco	E.V S.F 0,9% 100mL	10 minutos	D1					
	Ajustes posológicos:										
	Toxicidade hematológica										
	Contagem Absoluta de Neutrófilos x 10º/L (exame de sangue pré-tratamento)										
	1.000 a menos de 1.500		O tratamento deve continuar se o paciente estiver clinicamente bem.								
	0,5 a menos de 1,0		Adiar o tratamento até a recuperação								
	menos de 500		Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir a doxorrubicina lipossomal em 25% nos ciclos subsequentes								
	Neutropenia febril		Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir a doxorrubicina lipossomal em 25% nos ciclos subsequentes								
Plaquetas x 10º/L (exame de sangue pré-tratamento)											
75 a menos de 100		A recomendação geral é adiar, porém se o paciente estiver clinicamente bem pode ser apropriado continuar o tratamento; consulte as diretrizes da equipe de tratamento e/ou da instituição local.									
50 a menos de 75		Adiar o tratamento até a recuperação									
menos de 50		Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir a doxorrubicina lipossomal em 25% nos ciclos subsequentes									
Insuficiência renal											
Não é necessária modificação de dose											
Insuficiência hepática											
Disfunção hepática											
Leve			Reduzir a doxorrubicina lipossomal em 25%								
Moderado			Reduzir a doxorrubicina lipossomal em 50%								
Grave			Omitir doxorrubicina lipossomal								
Mucosite e estomatite											
Segundo Grau			Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir a doxorrubicina lipossomal em 25% Terceira ocorrência: Reduzir a doxorrubicina lipossomal em 50% Quarta ocorrência: Omitir doxorrubicina lipossomal								
Terceiro ou Quarto Grau			Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir a doxorrubicina lipossomal em 50% Segunda ocorrência: Omitir a doxorrubicina lipossomal								
Síndrome mão-pé (ligação à síndrome mão-pé (eritrodisestesia palmar-plantar))											
Segundo Grau			Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir a doxorrubicina lipossomal em 25% Terceira ocorrência: Reduzir a doxorrubicina lipossomal em 50% Quarta ocorrência: Omitir doxorrubicina lipossomal								
Terceiro Grau			Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir a doxorrubicina lipossomal em 50% Segunda ocorrência: Omitir a doxorrubicina lipossomal								
Referência:											
1. Gynaecology Oncology; Nº. 98; 2005.											

Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo
Exemestano	1º.	Exemestano Comprimido 25mg	25mg	V.O	1 vez ao dia	Contínuo	Contínuo	T.L. P.D.	Mínimo	Retirada 30 minutos
	Ajustes posológicos não são necessários. Referência: 1. BELLONE, S.; et al., Recurrent endometrial carcinoma regression with the use of the aromatase inhibitor anastrozole; Am Journal of Obstetric Gynecology; Nº. 199; Pages: 7-10; 2008. 2. GARRETT, A.; QUINN, M. A.; Hormonal therapies sand gynaecological CANCERS; Best Pract Res Clinical Obstetric Gynaecology; Nº. 22; Page: 407; 2008. Journal of Clinical Oncology; Nº. 34; Page: 5520; 2016.									

Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo
Everolimus Letrozol	1º.	Everolimus Comprimido 2,5mg 5mg 10mg	10mg	V.O	1 vez ao dia	Contínuo	Contínuo	T.L. P.D.	Mínimo	Retirada 30 minutos
	2º.	Letrozol Comprimido 2,5mg	2,5mg	V.O	1 vez ao dia	Contínuo	Contínuo	T.L. P.D.	Mínimo	
	Ajustes posológicos:									
	Toxicidade hematológica									
	Contagem Absoluta de Neutrófilos x 10⁹/L (exame de sangue pré-tratamento)									
	1.000 a menos de 1.500			O tratamento deve continuar e o paciente estiver clinicamente bem						
	500 a menos de 1.000			Adiar o tratamento até a recuperação						
	menos de 500			Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir o everolimus para 5mg uma vez ao dia nos ciclos subsequentes						
	Neutropenia febril			Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir o everolimus para 5mg uma vez ao dia nos ciclos subsequentes						
	Plaquetas x 10⁹/L (exame de sangue pré-tratamento)									
	75 a menos de 100			Se o paciente estiver clinicamente bem pode ser apropriado continuar o tratamento						
	50 a menos de 75			Adiar o tratamento até a recuperação						
	25 a menos de 50			Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir o everolimus para 5mg uma vez ao dia nos ciclos subsequentes						
	menos de 25			Omitir everolimus						
	Recomendações de dosagem renal									
	Cl/Cr (mL/min/1,73m²)			Everolimus			Letrozol			
	≥60			Dose completa			Não é necessária redução da dose na disfunção renal.			
	45-59			Dose completa Aumento do risco de eventos adversos renais						
	30-44			Dose completa Aumento do risco de eventos adversos renais						
	15-29			Dose completa Aumento do risco de eventos adversos renais						
	<15 (sem terapia de substituição renal)			Reduzir dose para próximo nível						
Insuficiência hepática										
Disfunção hepática										
Leve			Não são necessárias modificações de dose							
Moderado			Reduza o everolimus para 5mg uma vez ao dia							
Grave			Omitir everolimus							
Mucosite e estomatite										
O uso preventivo de enxaguante bucal à base de esteróides pode ajudar o paciente a evitar alteração ou interrupção da dose Gerenciar com tratamentos bucais analgésicos tópicos (por exemplo, benzocaína, lidocaína, etc.) com ou sem corticosteróides tópicos (por exemplo, pasta oral de tricaninolona) Evite usar agentes que contenham álcool, peróxido de hidrogênio, iodo e derivados de tomilho										

	Segundo Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir everolimus para 5mg uma vez ao dia Terceira ocorrência: Reduzir everolimus para 5mg em dias alternados Quarta ocorrência: Suspende everolimus
	Terceiro Grau	Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir everolimus para 5mg uma vez ao dia Segunda ocorrência: Descontinuar everolimus
	Quarto Grau	Descontinuar everolimus
	Diarréia	
	Segundo Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade seja resolvida para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir everolimus para 5mg uma vez ao dia Terceira ocorrência: Reduzir everolimus para 5mg em dias alternados Quarta ocorrência: Suspende everolimus
	Terceiro Grau	Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir everolimus para 5mg uma vez ao dia Segunda ocorrência: Descontinuar everolimus
	Quarto Grau	Descontinuar
	Pneumonite (não infecciosa)	
	Segundo Grau	Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir everolimus para 5mg uma vez ao dia Segunda ocorrência: Descontinuar everolimus
Referência:		
1. Brazilian Journal Cancer; Nº.108; Pages: 1771; 2013.		

Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo	
Everolimus Exemestano	1º.	Everolimus Comprimido 2,5mg 5mg 10mg	10mg	V.O	1 vez ao dia	Contínuo	Contínuo	T.L. P.D.	Mínimo	Retirada 30 minutos	
	2º.	Exemestano Comprimido 25mg	25mg	V.O	1 vez ao dia	Contínuo	Contínuo	T.L. P.D.	Mínimo		
	Ajustes posológicos:										
	Toxicidade hematológica										
	Contagem Absoluta de Neutrófilos x 10º/L (exame de sangue pré-tratamento)										
	1.000 a menos de 1.500			O tratamento deve continuar se o paciente estiver clinicamente bem							
	500 a menos de 1.000			Adiar o tratamento até a recuperação							
	menos de 500			Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir o everolimus para 5mg uma vez ao dia nos ciclos subsequentes							
	Neutropenia febril			Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir o everolimus para 5mg uma vez ao dia nos ciclos subsequentes							
	Plaquetas x 10º/L (exame de sangue pré-tratamento)										
	75 a menos de 100			Se o paciente estiver clinicamente bem pode ser apropriado continuar o tratamento							
	50 a menos de 75			Adiar o tratamento até a recuperação							
	25 a menos de 50			Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir o everolimus para 5mg uma vez ao dia nos ciclos subsequentes							
	menos de 25			Omitir everolimus							
	Recomendações de dosagem renal										
	Cl/Cr (mL/min/1,73m²)			Everolimus			Exemestano				
	≥60			Dose completa			Não é necessária redução da dose na disfunção renal.				
	45-59			Dose completa Aumento do risco de eventos adversos renais							
	30-44			Dose completa Aumento do risco de eventos adversos renais							
	15-29			Dose completa Aumento do risco de eventos adversos renais							
	<15 (sem terapia de substituição renal)			Reduzir dose para próximo nível							
Insuficiência hepática											
Disfunção hepática											
Leve			Não são necessárias modificações de dose								
Moderado			Reduza o everolimus para 5mg uma vez ao dia								
Grave			Omitir everolimus								
Mucosite e estomatite											
O uso preventivo de enxaguante bucal à base de esteróides pode ajudar o paciente a evitar alteração ou interrupção da dose Gerenciar com tratamentos bucais analgésicos tópicos (por exemplo, benzocaína, lidocaína, etc.) com ou sem corticosteróides tópicos (por exemplo, pasta oral de tricatinolona) Evite usar agentes que contenham álcool, peróxido de hidrogênio, iodo e derivados de tomilho											
Segundo Grau			Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir everolimus para 5mg uma vez ao dia Terceira ocorrência: Reduzir everolimus para 5mg em dias alternados Quarta ocorrência: Suspender everolimus								
Terceiro Grau			Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir everolimus para 5mg uma vez ao dia Segunda ocorrência: Descontinuar everolimus								
Quarto Grau			Descontinuar everolimus								

	Diarréia	
	Segundo Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade seja resolvida para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir everolimus para 5mg uma vez ao dia Terceira ocorrência: Reduzir everolimus para 5mg em dias alternados Quarta ocorrência: Suspende everolimus
	Terceiro Grau	Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir everolimus para 5mg uma vez ao dia Segunda ocorrência: Descontinuar everolimus
	Quarto Grau	Descontinuar everolimus
	Pneumonite (não infecciosa)	
	Segundo Grau	Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir everolimus para 5mg uma vez ao dia Segunda ocorrência: Descontinuar everolimus
	Terceiro ou Quarto Grau	Descontinuar
	Referência:	
	1. Brazilian Journal CANCER; Nº.108;Pages: 1771; 2013.	

Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo	
	1º.	Ondansetrona	8mg	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1, D8	21 dias	T.L. P.D.	Baixo	2:30	
	2º.	Gemcitabina	800-1000mg/m²	E.V S.F 0,9% 500mL [0,1-10mg/mL]	30 minutos	D1, D8					
	3º.	S.F 0,9%	1 Frasco	E.V S.F 0,9% 100mL	10 minutos	D1, D8					
Ajustes posológicos:											
Gemcitabina	Toxicidade hematológica										
	Dia 1										
	Contagem Absoluta de Neutrófilos x 10³/L (exame de sangue pré-tratamento)										
	500 a menos de 1.000			Adiar o tratamento até a recuperação							
	menos de 500			Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir a gemcitabina em 25% nos ciclos subsequentes							
	Neutropenia febril ou atraso prévio para mielossupressão			Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir a gemcitabina em 25% nos ciclos subsequentes							
	Recuperação prolongada com atraso superior a duas semanas ou terceiro atraso para mielossupressão			Adie o tratamento até a recuperação, considere reduzir a gemcitabina em 50% nos ciclos subsequentes ou interrompa							
	Plaquetas x 10³/L (exame de sangue pré-tratamento)										
	75 a menos de 100			O tratamento deve continuar se o paciente estiver clinicamente bem							
	50 a menos de 75			Adiar o tratamento até a recuperação							
	menos de 50			Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir a gemcitabina em 25% nos ciclos subsequentes							
	Dia 8										
	Contagem Absoluta de Neutrófilos x 10³/L (exame de sangue pré-tratamento)										
	500 a menos de 1.000			Considere reduzir a gemcitabina em 25% e prossiga com o tratamento.							
	menos de 500			Omitir dose							
	Plaquetas x 10³/L (exame de sangue pré-tratamento)										
	50 a menos de 100			Considere reduzir a gemcitabina em 25% e prossiga com o tratamento.							
	menos de 50			Omitir dose							
	*Omitir a dose e prosseguir com o próximo tratamento na data agendada se estiver recuperado										
	Recomendações de dosagem renal										
	Cl/Cr (mL/min/1,73m²)				Gemcitabina						
	≥60				Dose completa						
	45-59				Dose completa Potencial para aumento do risco de eventos adversos						
	30-44				Dose completa Potencial para aumento do risco de eventos adversos						
	15-29				Dose completa Potencial para aumento do risco de eventos adversos						
	<15 (sem terapia de substituição renal)				Redução 25-50% da dose.						
	Insuficiência hepática										
	Disfunção hepática										
	Moderado			Reduzir a gemcitabina em 25%							
	Grave			Não há dados para gemcitabina							
	Mucosite e estomatite										
	Segundo Grau			Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir a gemcitabina em 25% Terceira ocorrência: Reduzir a gemcitabina em 50% Quarta ocorrência: Omitir gemcitabina							
	Terceiro ou Quarto Grau			Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir a gemcitabina em 50% Segunda ocorrência: Omitir a gemcitabina							

	Interrompa a gemcitabina se ocorrer algum dos seguintes sintomas:
	Toxicidade pulmonar Síndrome hemolítica urêmica
	Referência: 1. International Gynecology Cancer; Nº. 22; Page: 807; 2012.



Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo	
Ifosfamida Mesna	1º.	Cimetidina	300mg	E.V S.F 0,9% 100mL	N.A	D1-D5	21 dias	T.L. P.D.	Moderado	8:00	
		Ondansetrona	16mg	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1-D5					
	2º.	Dexametasona	10mg	E.V S.F 0,9% 460mL	60 minutos	D1-D5					
	3º.	Ifosfamida	1200mg/m²								
		Mesna	600mg/m²								
	4º.	Mesna 4 e 8 horas após Ifosfamida	600mg/m²	V.O	N.A	D1-D5					
	5º.	Hidratação	1 Frasco	E.V S.F 0,9% 500mL	30 minutos	D1-D5					
	6º.	Ondansetrona Comprimido 8mg	8mg	V.O	N.A	D6-D8 12/12 horas SUS					
	Ajustes posológicos:										
	Toxicidade hematológica										
	Contagem Absoluta de Neutrófilos x 10º/L (no dia da quimioterapia)										
	0,5 a menos de 1,5 apesar do G-CSF				Adiar o tratamento até a recuperação e manter a dose						
	menos de 500 apesar do G-CSF				Atrasar o tratamento até a recuperação e reduzir a Ifosfamida em 25% nos ciclos subsequentes						
	Neutropenia febril apesar do G-CSF				Atrasar o tratamento até a recuperação e reduzir a Ifosfamida em 25% nos ciclos subsequentes						
	Plaquetas x 10º/L (em qualquer fase do ciclo)										
	50 a menos de 100				Adiar o tratamento até a recuperação e manter a dose						
	menos de 50				Atrasar o tratamento até a recuperação e reduzir a ifosfamida em 25% nos ciclos subsequentes						
Insuficiência renal											
Depuração de creatinina (mL/min)				Ajuste Recomendado							
30 a 50				Reduzir a ifosfamida em 25%							
menos de 30				Reduzir a ifosfamida em 50%							
Insuficiência hepática											
Disfunção hepática											
Leve				Reduzir a ifosfamida em 25%							
Moderado				Reduzir a ifosfamida em 25%							
Grave				Considerar protocolo alternativo							
Mucosite e estomatite											
Segundo Grau				Atrasar o tratamento até que a toxicidade seja resolvida para Primeiro Grau ou menos e reduzir as doses para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir a ifosfamida em 25% Terceira ocorrência: Reduzir a ifosfamida em 50% Quarta ocorrência: Omitir ifosfamida							
Terceiro ou Quarto Grau				Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir as doses para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir a ifosfamida em 50% Segunda ocorrência: Omitir a ifosfamida							
Neurotoxicidade											
Terceiro ou Quarto Grau				Interromper o tratamento; considerar trocar protocolo							
Referência:											
1. Gynaecology Oncology; Nº. 63; Page: 25;1996.											

Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo
	1º.	Cimetidina	300mg	E.V S.F 0,9% 100mL	N.A	D1-D4	21 dias	Máximo 6 ciclos	Alto	8:30
		Ondansetrona	16mg	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1-D4				
	2º.	Dexametasona	10mg							
	3º.	Doxorrubicina	25mg/m²	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1-D4				
	4º.	Ifosfamida	2500mg/m²	E.V S.F 0,9% 460mL	60 minutos	D1-D4				
		Mesna	2000mg/m²							
	5º.	Hidratação	1 Frasco	E.V S.F 0,9% 500mL	30 minutos	D1-D4				
	6º.	Mesna 4 e 8 horas após Ifosfamida	2000mg (5 comprimidos)	V.O	V.O	D1-D4				
	7º.	Ondansetrona Comprimido 8mg	8mg	V.O	N.A	D5-D7 12/12 horas SUS				
	8º.	Granulokine	300mcg	S.C Pronto para uso	N.A	D5-D12				
Ifosfamida Mesna Doxorrubicina	Nota: A doxorrubicina como agente único continua sendo o padrão ouro para estudos comparativos de quimioterapia de primeira linha. A falta de uma melhoria significativa na sobrevivência global não apoia o uso rotineiro desta combinação intensiva no contexto paliativo. A taxa de resposta mais elevada sugere que a combinação de doxorrubicina e ifosfamida pode ser justificada em pacientes selecionados se a redução do tumor for crítica, mas é significativamente mais tóxica; por exemplo, a taxa de neutropenia febril notificada com este regime foi de 46%. Este é um regime potencialmente tóxico; deve ser utilizado em pacientes com função cardíaca, renal, hepática, da medula óssea e desempenho ECOG muito bons. As estratégias para minimizar a toxicidade incluem atenuação da dose, educação completa do paciente e monitoramento vigilante para quaisquer possíveis episódios sépticos. Se a cirurgia para tumores irressecáveis ou metastastectomy curativa for considerada, a terapia combinada oferece maior chance de resposta. Ajustes posológicos:									
	Toxicidade hematológica									
	Contagem Absoluta de Neutrófilos x 10⁹/L (no dia da quimioterapia)									
	0,5 a menos de 1,5 apesar do G-CSF			Adiar o tratamento até a recuperação e manter a dose						
	menos de 500 apesar do G-CSF			Atrasar o tratamento até a recuperação e reduzir a doxorrubicina e a ifosfamida em 25% nos ciclos subsequentes						
	Neutropenia febril apesar do G-CSF			Atrasar o tratamento até a recuperação e reduzir a doxorrubicina e a ifosfamida em 25% nos ciclos subsequentes						
	Plaquetas x 10⁹/L (em qualquer fase do ciclo)									
	50 a menos de 100			Adiar o tratamento até a recuperação e manter a dose						
	menos de 50			Atrasar o tratamento até a recuperação e reduzir a doxorrubicina e a ifosfamida em 25% nos ciclos subsequentes						
	Insuficiência renal									
	Depuração de creatinina (mL/min)									
	30 a 50			Reduzir a ifosfamida em 25%						
	menos de 30			Reduzir a ifosfamida em 50%						
	Insuficiência hepática									
	Disfunção hepática									
	Leve			Reduzir a doxorrubicina em 25%						
	Moderado			Reduzir a doxorrubicina em 50%						
	Forte			Omitir a doxorrubicina ou considerar protocolo alternativo						
Mucosite e estomatite										
Segundo Grau			Atrasar o tratamento até que a toxicidade seja resolvida para Primeiro Grau ou menos e reduzir as doses para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeiro ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir a doxorrubicina e a ifosfamida em 25% Terceira ocorrência: Reduzir a doxorrubicina e a ifosfamida em 50% Quarta ocorrência: Omitir doxorrubicina e ifosfamida							
Terceiro ou Quarto Grau			Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir as doses para os ciclos subsequentes da seguinte forma:							

		Primeira ocorrência: Reduzir a doxorubicina e a ifosfamida em 50% Segunda ocorrência: Omitir a doxorubicina e a ifosfamida
	Neurotoxicidade	
	Terceiro ou Quarto Grau	Interromper o tratamento; considerar doxorubicina como agente único
Referência: 1. Judson I, Verweij J, Gelderblom H et al. 2014 "Doxorubicin alone versus intensified doxorubicin plus ifosfamide for first-line treatment of advanced or metastatic soft-tissue sarcoma: a randomised controlled phase 3 trial". Lancet Oncol. Apr;15(4):415-23 2. Hensley ML, Hagerty KL, Kewalramani T et al. 2009 " American Society of Clinical Oncology 2008 clinical practice guideline update: use of chemotherapy and radiation therapy protectants". J Clin Oncol. Jan 1;27(1):127-45.		

Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo
Letrozol	1º.	Letrozol Comprimido Revestido 2,5mg	2,5mg	V.O	1 vez ao dia	Contínuo	Contínuo	T.L. P.D.	Mínimo	Retirada 30 minutos
	Não há ajustes de dose previstos. Referência: BELLONE, S.; et al., Recurrent endometrial carcinoma regression with the use of the aromatase inhibitor anastrozole; Am Journal of Obstetric Gynecology; Nº. 199; Pages: 7-10; 2008. GARRETT, A.; QUINN, M. A.; Hormonal therapies sand gynaecological CANCERS; Best Pract Res Clinical Obstetric Gynaecology; Nº. 22; Page: 407; 2008. Journal of Clinical Oncology; Nº. 34; Page: 5520; 2016.									

Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo
Pembrolizumabe Lenvatinibe	1º.	Pembrolizumabe	200mg	E.V S.F 0,9% 100mL [1-10mg/mL]	30 minutos	D1	21 dias	T.L. P.D.	Mínimo	2:30
	2º.	S.F 0,9%	1 Frasco	E.V S.F 0,9% 100mL	10 minutos	D1				
	3º.	Mesilato de Lenvatinibe Cápsulas 4mg, 10mg	20mg	V.O	N.A	Contínuo	Contínuo			
	Ajustes posológicos: Pembrolizumabe não há ajustes posológicos, abaixo eventos adversos que deverão ser verificados.									
	Etapas de redução da dose de lenvatinibe									
	Nível de dose		Dose se o peso for maior ou igual a 60 kg				Dose se o peso for inferior a 60 kg			
	Dose inicial		12mg uma vez ao dia				8mg uma vez ao dia			
	Primeira redução da dose		8mg uma vez ao dia				4mg uma vez ao dia			
	Redução da segunda dose		4mg uma vez ao dia				4mg em dias alternados			
	Redução da terceira dose		4mg em dias alternados							
Toxicidade hematológica										
Plaquetas x 10º/L										
50 a 75		Continue o tratamento na mesma dose e monitore conforme indicado clinicamente								
menos de 50		Adiar o tratamento até que as plaquetas sejam superiores a 50 e reiniciar o lenvatinibe numa dose reduzida								
Recomendações de dosagem renal										
Cl/Cr (mL/min/1,73m²)		Dose recomendada								
≥30		Não é necessária modificação de dose								
<30		Nenhuma informação disponível sobre modificação de dose. Não recomendado em carcinoma hepatocelular.								
Insuficiência hepática										
Disfunção hepática (no início)										
Leve (Child-Pugh A)		Não são necessárias modificações de dose								
Moderado a grave (Child-Pugh B ou C)		Nenhuma informação disponível sobre modificação de dose (não deve ser usada para esta indicação)								
Hepatotoxicidade induzida por lenvatinibe										
Primeiro Grau ou Segundo Grau		Continue o tratamento na mesma dose.								
Terceiro ou Quarto Grau sem risco de vida		Adiar o tratamento até que o valor basal seja resolvido e reiniciar o lenvatinibe numa dose reduzida								
Quarto Grau com risco de vida		Interromper permanentemente o tratamento								

Hipertensão	
A terapia anti-hipertensiva padrão deve ser iniciada e/ou ajustada para controlar a pressão arterial (PA)	
Nível de pressão arterial	Ação recomendada
Na linha de base:	
Pressão arterial ≥140/90	Adiar o início do tratamento até que a pressão arterial seja <140/90mmHg
Durante o tratamento:	
PA sistólica >140mmHg até <159mmHg ou PA diastólica >90mmHg até <99mmHg	Continue o tratamento na mesma dose. Iniciar, aumentar a dose ou adicionar terapia anti-hipertensiva
PA sistólica >160mmHg ou PA diastólica >100mmHg	Atrase o tratamento e inicie, aumente a dose ou adicione terapia anti-hipertensiva. Quando PA sistólica <150mmHg e PA diastólica < 95mmHg, reiniciar lenvatinibe em dose reduzida
Síndrome de mãos e pés (ligação à síndrome de mãos e pés) (eritrodisestesia palmar-plantar)	
Segundo Ou Terceiro Grau	Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e considerar reiniciar o lenvatinibe numa dose reduzida
Diarréia	
Primeiro Grau	Continue o tratamento na mesma dose.
Segundo Ou Terceiro Grau	Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos. Se estiver no início do tratamento, reinicie o lenvatinibe numa dose reduzida. Se anteriormente estável durante o tratamento, considere reiniciar o lenvatinibe na mesma dose.
Quarto Grau	Adiar o tratamento até que a toxicidade seja resolvida para Primeiro Grau ou menos e reiniciar o lenvatinibe numa dose reduzida
Proteinúria	
Terceiro Grau	Se a relação proteína/creatinina urinária for ≥3,5, ou se houver edema, derrame pleural, ascite ou aumento da creatinina sérica, adiar o tratamento até que a proteinúria tenha resolvido para Primeiro Grau ou valor basal: Primeira ocorrência: reiniciar lenvatinibe na mesma dose Segunda ocorrência: reiniciar lenvatinibe em dose reduzida

Hepatite imunitária: Os doentes devem ser monitorizados quanto a alterações da função hepática (no início do tratamento, periodicamente durante o tratamento e conforme indicado com base na avaliação clínica) e sintomas de hepatite e devem ser excluídas outras causas. Devem ser administrados corticosteroides (dose inicial de 0,5-1mg/kg/dia (para acontecimentos de Segundo Grau) e de 1-2mg/kg/dia (para acontecimentos de Maior ou igual ao Terceiro Grau) de Prednisona ou equivalente seguido de redução lenta) e, com base na gravidade do aumento das enzimas hepáticas, o Pembrolizumabe deve ser suspenso ou interrompido definitivamente.

Nefrite imunitária: Os doentes devem ser monitorizados quanto a alterações da função renal e devem ser excluídas outras causas de disfunção renal. Devem ser administrados corticosteroides para acontecimentos de Segundo Grau (dose inicial de 1-2mg/kg/dia de Prednisona ou equivalente seguido de redução lenta) e, com base na gravidade do aumento da creatinina, o Pembrolizumabe deve ser suspenso para nefrite de Segundo Grau e interrompido definitivamente para nefrite de Terceiro ou Quarto Grau.

Pneumonite imunitária: A suspeita de pneumonite deve ser confirmada através de exames imagiológicos e devem ser excluídas outras causas. Devem ser administrados corticosteroides para acontecimentos de Segundo Grau (dose inicial de 1-2mg/kg/dia de Prednisona ou equivalente, seguido de redução lenta); Pembrolizumabe deve ser suspenso para pneumonite de Segundo Grau, e interrompido definitivamente para pneumonite de Terceiro Grau, Quarto Grau ou Segundo Grau recorrente.

Endocrinopatias imunomediada: Relatou-se hipofisite. Monitorar os pacientes quanto a sinais e sintomas de hipofisite (incluindo hipopituitarismo e insuficiência adrenal secundária) e excluir outras causas. Administrar corticosteroides para tratar insuficiência adrenal secundária e reposição hormonal adicional conforme indicado clinicamente, suspender em caso de hipofisite moderada (Segundo Grau), suspender ou descontinuar em caso de hipofisite grave (Terceiro Grau) ou com risco de morte. (Quarto Grau).Relatou-se diabetes mellitus tipo 1, incluindo cetoacidose diabética. Monitorar os pacientes quanto a hiperglicemia ou outros sinais e sintomas de diabetes. Administrar insulina em caso de diabetes tipo 1 e suspender em caso de hiperglicemia grave até atingir o controle metabólico. Distúrbios tireoideanos foram relatados, e podem ocorrer a qualquer momento no tratamento; portanto, monitorar os pacientes quanto a alterações na função tireoidiana (no início do tratamento, periodicamente durante o tratamento e conforme indicado com base na avaliação clínica) e sinais e sintomas clínicos de distúrbios tireoideanos. O hipotireoidismo pode ser controlado com terapia de reposição sem interrupção do tratamento e sem corticosteroides. O hipertireoidismo pode ser controlado sintomaticamente. Suspender ou descontinuar em caso de hipertireoidismo grave (Terceiro Grau) ou com risco de morte (Quarto Grau).

Reações graves de pele: Reações graves de pele imunomediadas foram reportadas. Pacientes com suspeita de reações graves de pele devem ser monitorados e outras causas devem ser excluídas. Baseada na gravidade da reação adversa, suspender ou descontinuar permanentemente o tratamento e administrar corticosteróides. Foram reportados casos de síndrome de Stevens-Johnson (SJS) e necrólise epidérmica tóxica (NET), alguns casos com desfechos fatais, em pacientes tratados. Em caso de sinais ou sintomas de SJS ou NET, suspender o tratamento e encaminhar o paciente para atendimento especializado para avaliação e tratamento. Em caso de confirmação de SJS ou NET, descontinuar permanentemente o tratamento com Pembrolizumabe.

Reações relacionadas com a infusão: Reações graves à infusão, incluindo hipersensibilidade e anafilaxia, foram relatadas. Em caso de reações graves à infusão, parar a infusão e descontinuar permanentemente. Os pacientes com reação leve ou moderada à infusão podem continuar a receber Pembrolizumabe desde que mantidos sob cuidadosa observação; pode-se considerar a pré-medicação com antipirético e anti-histamínico.

Outras reações adversas imunomediada: As seguintes reações adversas imunomediadas clinicamente significantes adicionais foram relatadas em menos de 1% de pacientes tratados: uveíte, miosite, síndrome de Guillain-Barré e pancreatite. Têm sido relatados casos dessas reações adversas imunomediadas, alguns dos quais graves, em estudos clínicos ou no uso pós-comercialização. A seguinte reação adversa foi reportada em outros estudos clínicos ou em uso pós comercialização: miocardite. Rejeição de transplante de órgãos sólidos foi relatada no uso pós-comercialização em pacientes tratados. O tratamento pode aumentar o risco de rejeição em receptores de transplante de órgãos sólidos. Considere o benefício do tratamento com Pembrolizumabe versus o risco da possibilidade de rejeição de órgãos nesses pacientes.

Referência:

- Journal of Clinical Oncology; Nº. 38; Page: 2981; 2020.
- Lancet Oncology; Nº. 20; Page: 711, 2019;

Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo
Megestrol	1º.	Megestrol Comprimido 160mg	160mg	V.O	1 vez ao dia	Contínuo	Contínuo	T.L. P.D.	Mínimo	Retirada 30 minutos
	Ajustes posológicos não são necessários. Referência: 1. Breast CANCER Research and Treatment; Nº. 64; Page: 805; 1980. 2. Breast CANCER Research and Treatment; Nº. 68; Page: 809; 1984. 3. Europe Journal Obstetric Gynecology Reproductive Biology; Nº. 17; Page: 285; 1984. 4. Gynecology Oncology; Nº. 106; Page: 325; 2007. 5. Journal of Clinical Oncology; Nº. 19; Page: 364; 2001.									

Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo
Megestrol Tamoxifeno	1º.	Megestrol Comprimido 160mg	160mg	V.O	1 vez ao dia	Contínuo	Contínuo	T.L. P.D.	Mínimo	Retirada 30 minutos
	2º.	Tamoxifeno Comprimido 20mg	20mg	V.O	1 vez ao dia	Contínuo	Contínuo			
	Ajustes posológicos não são necessários. Referência: 1. Gynaecology Oncology; Nº. 92; Page: 10; 2004.									

Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo
	1º.	Pembrolizumabe	200mg	E.V S.F 0,9% 100mL [1-10mg/mL]	30 minutos	D1	21 dias	Máximo de 35 ciclos ou 2 anos	Mínimo	2:00
	2º.	S.F 0,9%	1 Frasco	E.V S.F 0,9% 100mL	10 minutos	D1				
Pembrolizumabe	Redução da dose não é recomendada. Não é necessário ajuste de dose em idosos, insuficiência renal leve ou moderada ou insuficiência hepática leve. Hepatite imunitária: Os doentes devem ser monitorizados quanto a alterações da função hepática (no início do tratamento, periodicamente durante o tratamento e conforme indicado com base na avaliação clínica) e sintomas de hepatite e devem ser excluídas outras causas. Devem ser administrados corticosteroides (dose inicial de 0,5-1mg/kg/dia (para acontecimentos de Segundo Grau) e de 1-2mg/kg/dia (para acontecimentos de Maior ou igual ao Terceiro Grau) de Prednisona ou equivalente seguido de redução lenta) e, com base na gravidade do aumento das enzimas hepáticas, o Pembrolizumabe deve ser suspenso ou interrompido definitivamente. Nefrite imunitária: Os doentes devem ser monitorizados quanto a alterações da função renal e devem ser excluídas outras causas de disfunção renal. Devem ser administrados corticosteroides para acontecimentos de Segundo Grau (dose inicial de 1-2mg/kg/dia de Prednisona ou equivalente seguido de redução lenta) e, com base na gravidade do aumento da creatinina, o Pembrolizumabe deve ser suspenso para nefrite de Segundo Grau e interrompido definitivamente para nefrite de Terceiro ou Quarto Grau. Pneumonite imunitária: A suspeita de pneumonite deve ser confirmada através de exames imagiológicos e devem ser excluídas outras causas. Devem ser administrados corticosteroides para acontecimentos de Segundo Grau (dose inicial de 1-2mg/kg/dia de Prednisona ou equivalente, seguido de redução lenta); Pembrolizumabe deve ser suspenso para pneumonite de Segundo Grau, e interrompido definitivamente para pneumonite de Terceiro Grau, Quarto Grau ou Segundo Grau recorrente. Endocrinopatias imunomediada: Relatou-se hipofisite. Monitorar os pacientes quanto a sinais e sintomas de hipofisite (incluindo hipopituitarismo e insuficiência adrenal secundária) e excluir outras causas. Administrar corticosteroides para tratar insuficiência adrenal secundária e reposição hormonal adicional conforme indicado clinicamente, suspender em caso de hipofisite moderada (Segundo Grau), suspender ou descontinuar em caso de hipofisite grave (Terceiro Grau) ou com risco de morte. (Quarto Grau).Relatou-se diabetes mellitus tipo 1, incluindo cetoacidose diabética. Monitorar os pacientes quanto a hiperglicemia ou outros sinais e sintomas de diabetes. Administrar insulina em caso de diabetes tipo 1 e suspender em caso de hiperglicemia grave até atingir o controle metabólico. Distúrbios tireoideanos foram relatados, e podem ocorrer a qualquer momento no tratamento; portanto, monitorar os pacientes quanto a alterações na função tireoidiana (no início do tratamento, periodicamente durante o tratamento e conforme indicado com base na avaliação clínica) e sinais e sintomas clínicos de distúrbios tireoideanos. O hipotireoidismo pode ser controlado com terapia de reposição sem interrupção do tratamento e sem corticosteroides. O hipertireoidismo pode ser controlado sintomaticamente. Suspender ou descontinuar em caso de hipertireoidismo grave (Terceiro Grau) ou com risco de morte (Quarto Grau). Reações graves de pele: Reações graves de pele imunomediadas foram reportadas. Pacientes com suspeita de reações graves de pele devem ser monitorados e outras causas devem ser excluídas. Baseada na gravidade da reação adversa, suspender ou descontinuar permanentemente o tratamento e administrar corticosteróides. Foram reportados casos de síndrome de Stevens-Johnson (SJS) e necrólise epidérmica tóxica (NET), alguns casos com desfechos fatais, em pacientes tratados. Em caso de sinais ou sintomas de SJS ou NET, suspender o tratamento e encaminhar o paciente para atendimento especializado para avaliação e tratamento. Em caso de confirmação de SJS ou NET, descontinuar permanentemente o tratamento com Pembrolizumabe. Reações relacionadas com a infusão: Reações graves à infusão, incluindo hipersensibilidade e anafilaxia, foram relatadas. Em caso de reações graves à infusão, parar a infusão e descontinuar permanentemente. Os pacientes com reação leve ou moderada à infusão podem continuar a receber Pembrolizumabe desde que mantidos sob cuidadosa observação; pode-se considerar a pré-medicação com antipirético e anti-histamínico. Outras reações adversas imunomediada: As seguintes reações adversas imunomediadas clinicamente significantes adicionais foram relatadas em menos de 1% de pacientes tratados: uveíte, miosite, síndrome de Guillain-Barré e pancreatite. Têm sido relatados casos dessas reações adversas imunomediadas, alguns dos quais graves, em estudos clínicos ou no uso pós-comercialização. A seguinte reação adversa foi reportada em outros estudos clínicos ou em uso pós comercialização: miocardite. Rejeição de transplante de órgãos sólidos foi relatada no uso pós-comercialização em pacientes tratados. O tratamento pode aumentar o risco de rejeição em receptores de transplante de órgãos sólidos. Considere o benefício do tratamento com Pembrolizumabe versus o risco da possibilidade de rejeição de órgãos nesses pacientes. Referência: 1. Gynaecology Oncology; Nº. 141; 2016.									

Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo
Tamoxifeno	1º.	Tamoxifeno Comprimido 20mg	20mg	V.O	1 vez ao dia	Contínuo	Contínuo	T.L. P.D.	Mínimo	Retirada 30 minutos
	Não é necessária redução da dose. Referência: 1. Breast CANCER Research and Treatment; Nº. 64; Page: 805; 1980. 2. Breast CANCER Research and Treatment; Nº. 68; Page: 809; 1984. 3. Europe Journal Obstetric Gynecology Reproductive Biology; Nº. 17; Page: 285; 1984. 4. Gynecology Oncology; Nº. 106; Page: 325; 2007. 5. Journal of Clinical Oncology; Nº. 19; Page: 364; 2001.									



Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo	
Topotecano	1º.	Ondansetrona	8mg	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1-D5	21 dias	T.L. P.D.	Baixo	2:00	
	2º.	Topotecano	1,2mg/m²	E.V S.F 0,9% 100mL	30 minutos	D1-D5					
	3º.	S.F 0,9%	1 Frasco	E.V S.F 0,9% 100mL	10 minutos	D1-D5					
	Ajustes posológicos:										
	Toxicidade hematológica										
	Contagem Absoluta de Neutrófilos x 10 ⁹ /L (exame de sangue pré-tratamento)										
	1.000 a menos de 1.500			O tratamento deve continuar se o paciente estiver clinicamente bem.							
	500 a menos de 1.000			Adiar o tratamento até a recuperação							
	menos de 500			Atrasar o tratamento até a recuperação e reduzir o topotecano em 25% nos ciclos subsequentes							
	Neutropenia febril			Atrasar o tratamento até a recuperação e reduzir o topotecano em 25% nos ciclos subsequentes							
	Plaquetas x 10 ⁹ /L (exame de sangue pré-tratamento)										
	75 a menos de 100			A recomendação geral é adiar, porém se o paciente estiver clinicamente bem pode ser apropriado continuar o tratamento;							
	50 a menos de 75			Adiar o tratamento até a recuperação							
	menos de 50			Atrasar o tratamento até a recuperação e reduzir o topotecano em 25% nos ciclos subsequentes							
Insuficiência renal											
Depuração de creatinina (mL/min)											
30 a 50			Reduzir o topotecano em 50%								
menos de 30			Omitir topotecano								
Insuficiência hepática											
Não são necessárias modificações de dose											
Referência:											
1. WADLER, S.; et al. Topotecan Is an Active Agent in the First-Line Treatment of Metastatic or Recurrent Endometrial Carcinoma: Eastern Cooperative Oncology Group Study E3E93; Journal of Clinical Oncology; Nº. 21; Pages: 2110-2114; 2003.											

6.1 Neoadjuvante e Adjuvante

Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo				
ACdd Doses Densas	1º.	Akynzeo 300mg/0,56mg (não SUS) Cápsula ou	1 Cápsula	V.O	N.A	D1	14 dias	4 a 6 Ciclos	Alto	3:00				
		Ondansetrona	16mg	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1								
	2º.	Dexametasona	20mg											
	3º.	Doxorrubicina	60mg/m²	E.V S.F 0,9% 100mL	10 minutos	D1								
	4º.	Ciclofosfamida	600mg/m²	E.V S.F 0,9% 250mL	30 minutos	D1								
	5º.	S.F 0,9%	1 Frasco	E.V S.F 0,9% 100mL	10 minutos	D1								
	6º.	Granulokine	300mcg	S.C Pronto para uso	N.A	D2-D9								
	7º.	Ou Pegfilgrastim	6mg	S.C Pronto para uso	N.A	D2								
	8º.	Dexametasona Comprimido 4mg	4mg	V.O	N.A	D2-D4 12/12 horas								
	9º.	Ondansetrona Comprimido 8mg	8mg	V.O	N.A	D2-D4 12/12 horas SUS								
	Ajustes posológicos:													
	Toxicidade hematológica													
	Contagem Absoluta de Neutrófilos x 10³/L (exame de sangue pré-tratamento)													
	500 a menos de 1.000			Adiar o tratamento até a recuperação e manter a dose										
	menos de 500			Atrasar o tratamento até a recuperação e reduzir a doxorrubicina e a ciclofosfamida em 25% nos ciclos subsequentes										
	Neutropenia febril			Atrasar o tratamento até a recuperação e reduzir a doxorrubicina e a ciclofosfamida em 25% nos ciclos subsequentes										
	Plaquetas x 10³/L (exame de sangue pré-tratamento)													
	75 a menos de 100			O tratamento deve continuar se o paciente estiver clinicamente bem										
	50 a menos de 75			Adiar o tratamento até a recuperação										
	menos de 50			Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir a doxorrubicina e a ciclofosfamida em 25% nos ciclos subsequentes										
Recomendações de dosagem renal														
Cl/Cr (mL/min/1,73m²)				Ciclofosfamida			Doxorrubicina							
≥60				Dose completa			Dose completa							
45-59				Dose completa			Dose completa							
30-44				Dose completa			Dose completa							
15-29				Dose completa			Dose completa							
<15 (sem terapia de substituição renal)				Redução 25% da dose.			Redução 25% da dose.							
Insuficiência hepática														
Disfunção hepática														
Leve			Reduzir a doxorrubicina em 25%											
Moderado			Reduzir a doxorrubicina em 50%											
Grave			Omitir doxorrubicina											
Mucosite e estomatite														
Segundo Grau			Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir a doxorrubicina e a ciclofosfamida em 25% Terceira ocorrência: Reduzir a doxorrubicina e a ciclofosfamida em 50% Quarta ocorrência: Suspender quimioterapia											
Terceiro ou Quarto Grau			Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma:											

		Primeira ocorrência: Reduzir a doxorrubicina e a ciclofosfamida em 50% Segunda ocorrência: Suspender a quimioterapia
	Diarréia	
	Segundo Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir a doxorrubicina e a ciclofosfamida em 25% Terceira ocorrência: Reduzir a doxorrubicina e a ciclofosfamida em 50% Quarta ocorrência: Suspender quimioterapia
	Terceiro ou Quarto Grau	Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir a doxorrubicina e a ciclofosfamida em 50% Segunda ocorrência: Suspender a quimioterapia
Referência: 1. CITRON, M. L.; et al. Randomized Trial of Dose-Dense Versus Conventionally Scheduled and Sequential Versus Concurrent Combination Chemotherapy as Post operative Adjuvant Treatment of Node-Positive Primary Breast CANCER: First Report of Intergroup Trial C9741/CANCER rand Leukemia Group B Trial 9741; Journal of Clinical Oncology; Page: 21; Art: 143; 2003.		



Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo	
ACdd (Alternativo)	1º.	Akynzeo 300mg/0,56mg (não SUS) Cápsula ou	1 Cápsula	V.O	N.A	D1	21 dias	4 a 6 Ciclos	Alto	3:00	
		Ondansetrona	16mg	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1					
	2º.	Dexametasona	20mg								
	3º.	Doxorrubicina	60mg/m²	E.V S.F 0,9% 100mL	10 minutos	D1					
	4º.	Ciclofosfamida	600mg/m²	E.V S.F 0,9% 250mL	30 minutos	D1					
	5º.	S.F 0,9%	1 Frasco	E.V S.F 0,9% 100mL	10 minutos	D1					
	6º.	Dexametasona Comprimido 4mg	4mg	V.O	N.A	D2-D4 12/12 horas					
	7º.	Ondansetrona Comprimido 8mg	8mg	V.O	N.A	D2-D4 12/12 horas SUS					
	Ajustes posológicos:										
	Toxicidade hematológica										
	Contagem Absoluta de Neutrófilos x 10³/L (exame de sangue pré-tratamento)										
	500 a menos de 1.000			Adiar o tratamento até a recuperação e manter a dose							
	menos de 500			Atrasar o tratamento até a recuperação e reduzir a doxorrubicina e a ciclofosfamida em 25% nos ciclos subsequentes							
	Neutropenia febril			Atrasar o tratamento até a recuperação e reduzir a doxorrubicina e a ciclofosfamida em 25% nos ciclos subsequentes							
	Plaquetas x 10³/L (exame de sangue pré-tratamento)										
	75 a menos de 100			O tratamento deve continuar se o paciente estiver clinicamente bem							
	50 a menos de 75			Adiar o tratamento até a recuperação							
	menos de 50			Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir a doxorrubicina e a ciclofosfamida em 25% nos ciclos subsequentes							
	Recomendações de dosagem renal										
	Cl/Cr (mL/min/1,73m²)				Ciclofosfamida			Doxorrubicina			
	≥60				Dose completa			Dose completa			
	45-59				Dose completa			Dose completa			
	30-44				Dose completa			Dose completa			
	15-29				Dose completa Potencial para aumento do risco de eventos adversos			Dose completa			
	<15 (sem terapia de substituição renal)				Redução 25% da dose.			Redução 25% da dose.			
Insuficiência hepática											
Disfunção hepática											
Leve			Reduzir a doxorrubicina em 25%								
Moderado			Reduzir a doxorrubicina em 50%								
Grave			Omitir doxorrubicina								
Mucosite e estomatite											
Segundo Grau			Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir a doxorrubicina e a ciclofosfamida em 25% Terceira ocorrência: Reduzir a doxorrubicina e a ciclofosfamida em 50% Quarta ocorrência: Suspender quimioterapia								
Terceiro ou Quarto Grau			Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir a doxorrubicina e a ciclofosfamida em 50% Segunda ocorrência: Suspender a quimioterapia								
Diarréia											
Segundo Grau			Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os								

		ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir a doxorrubicina e a ciclofosfamida em 25% Terceira ocorrência: Reduzir a doxorrubicina e a ciclofosfamida em 50% Quarta ocorrência: Suspender quimioterapia
	Terceiro ou Quarto Grau	Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir a doxorrubicina e a ciclofosfamida em 50% Segunda ocorrência: Suspender a quimioterapia
Referência: 1. Journal of Clinical Oncology; Nº. 35; Page: 2647; 2017.		



Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo
	1º.	Difenidramina	50mg	E.V S.F 0,9% 100mL	30 minutos	D1	7 dias	12 Semanas	Alto	3:30
	2º.	Cimetidina	300mg	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1				
	3º.	Akynzeo 300mg/0,56mg (não SUS) Cápsula ou	1 Cápsula	V.O	N.A	D1				
		Ondansetrona	16mg	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1				
	4º.	Dexametasona	20mg							
	5º.	Paclitaxel	80mg/m²	E.V S.F 0,9% 250mL S/PVC [0,3-1,2mg/mL]	60 minutos	D1				
	6º.	Carboplatina	AUC 1,5 à 2	E.V S.G 5% 250mL [0,5-2mg/m]	30 minutos	D1				
	7º.	S.F 0,9%	1 Frasco	E.V S.F 0,9% 100mL	10 minutos	D1				
	8º.	Dexametasona Comprimido 4mg	4mg	V.O	N.A	D2-D4 12/12 horas Semanal				
	9º.	Ondansetrona Comprimido 8mg	8mg	V.O	N.A	D2-D4 12/12 horas SUS				
Carboplatina Paclitaxel Semanal	Ajustes posológicos:									
	Toxicidade hematológica									
	Contagem Absoluta de Neutrófilos x 10³/L (exame de sangue pré-tratamento)									
	1.000 a menos de 1.500*		O tratamento deve continuar se o paciente estiver clinicamente bem							
	500 a menos de 1.000		Adiar o tratamento até a recuperação							
	menos de 500		Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir o paclitaxel e a carboplatina em 25% nos ciclos subsequentes							
	Neutropenia febril ou atraso prévio para mielossupressão		Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir o paclitaxel e a carboplatina em 25% nos ciclos subsequentes							
	Recuperação prolongada com atraso superior a duas semanas ou terceiro atraso para mielossupressão		Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir o paclitaxel e a carboplatina em 50% nos ciclos subsequentes ou interrompa							
	Plaquetas x 10³/L (exame de sangue pré-tratamento)									
	75 a menos de 100		A recomendação geral é adiar, porém se o paciente estiver clinicamente bem pode ser apropriado continuar o tratamento							
	50 a menos de 75		Adiar o tratamento até a recuperação							
	menos de 50		Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir o paclitaxel e a carboplatina em 25% nos ciclos subsequentes							
	* Para pacientes muito pré-tratados ou pacientes tratados com intenção paliativa, considerar adiar o tratamento se a Contagem Absoluta de Neutrófilos for inferior a 1.500 (1,5 x 10³/L).									
	Cl/Cr (mL/min/1,73m²)		Carboplatina				Paclitaxel			
	≥60		Recalcular a dose usando a fórmula de Calvert				Dose completa			
	45-59		Recalcular a dose usando a fórmula de Calvert				Dose completa			
	30-44		Recalcular a dose usando a fórmula de Calvert				Dose completa			
	15-29		Recalcular a dose usando a fórmula de Calvert				Dose completa			
	<15 (sem terapia de substituição renal)		Redução 25%				Dose completa Potencial para aumento do risco de eventos adversos			
	* Aumento do risco de eventos adversos hematológicos, especialmente em pacientes com baixo desempenho, tratamento anticâncer prévio extenso ou exposição concomitante a medicamentos nefrotóxicos.									
	Insuficiência hepática									
	Disfunção hepática									
	Leve			Reduzir o paclitaxel em 25%						
	Moderado			Reduzir o paclitaxel em 50%						
	Grave			Omitir paclitaxel						

	Neuropatia periférica	
	Segundo Grau que está presente no início do próximo ciclo	Reduzir o paclitaxel em 25%; Se persistir, reduzir o paclitaxel em 50%
	Terceiro ou Quarto Grau	Omitir paclitaxel
	Mucosite e estomatite	
	Segundo Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade seja resolvida para Primeiro Grau ou menos e reduzir as doses para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir paclitaxel e carboplatina em 25% Terceira ocorrência: Reduzir paclitaxel e carboplatina em 50% Quarta ocorrência: Omitir paclitaxel e carboplatina
	Terceiro ou Quarto Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir as doses para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir paclitaxel e carboplatina em 50% Segunda ocorrência: Omitir paclitaxel e carboplatina
Referência:		
1. Metanálise ABCTG; Estudo CALGB 9741; Estudo CALGB 40603.		

Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo	
Carboplatina Paclitaxel (Alternativo)	1º.	Difenidramina	50mg	E.V S.F 0,9% 100mL	30 minutos	D1	21 dias	4 Ciclos	Alto	6:00	
	2º.	Cimetidina	300mg	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1					
	3º.	Akynzeo 300mg/0,56mg (não SUS) Cápsula ou	1 Cápsula	V.O	N.A	D1					
		Ondansetrona	16mg	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1					
	4º.	Dexametasona	20mg								
	5º.	Paclitaxel	175mg/m²	E.V S.F 0,9% 500mL S/PVC [0,3-1,2mg/mL]	180 minutos	D1					
	6º.	Carboplatina	AUC 5-6	E.V S.G 5% 500mL [0,5-2mg/m]	60 minutos	D1					
	7º.	S.F 0,9%	1 Frasco	E.V S.F 0,9% 100mL	10 minutos	D1					
	8º.	Dexametasona Comprimido 4mg	4mg	V.O	N.A	D2-D4 12/12 horas					
	9º.	Ondansetrona Comprimido 8mg	8mg	V.O	N.A	D2-D4 12/12 horas SUS					
	Ajustes posológicos:										
	Toxicidade hematológica										
	Contagem Absoluta de Neutrófilos x 10³/L (exame de sangue pré-tratamento)										
	1.000 a menos de 1.500*			O tratamento deve continuar se o paciente estiver clinicamente bem							
	500 a menos de 1.000			Adiar o tratamento até a recuperação							
	menos de 500			Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir o paclitaxel e a carboplatina em 25% nos ciclos subsequentes							
	Neutropenia febril ou atraso prévio para mielossupressão			Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir o paclitaxel e a carboplatina em 25% nos ciclos subsequentes							
	Recuperação prolongada com atraso superior a duas semanas ou terceiro atraso para mielossupressão			Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir o paclitaxel e a carboplatina em 50% nos ciclos subsequentes ou interrompa							
	Plaquetas x 10³/L (exame de sangue pré-tratamento)										
	75 a menos de 100			A recomendação geral é adiar, porém se o paciente estiver clinicamente bem pode ser apropriado continuar o tratamento							
50 a menos de 75			Adiar o tratamento até a recuperação								
menos de 50			Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir o paclitaxel e a carboplatina em 25% nos ciclos subsequentes								
* Para pacientes muito pré-tratados ou pacientes tratados com intenção paliativa, considerar adiar o tratamento se a Contagem Absoluta de Neutrófilos for inferior a 1.500 (1,5 x 10³/L).											
Cl/Cr (mL/min/1,73m²)		Carboplatina				Paclitaxel					
≥60		Recalcular a dose usando a fórmula de Calvert				Dose completa					
45-59		Recalcular a dose usando a fórmula de Calvert				Dose completa					
30-44		Recalcular a dose usando a fórmula de Calvert				Dose completa					
15-29		Recalcular a dose usando a fórmula de Calvert				Dose completa					
<15 (sem terapia de substituição renal)		Redução 25%				Dose completa Potencial para aumento do risco de eventos adversos					
* Aumento do risco de eventos adversos hematológicos, especialmente em pacientes com baixo desempenho, tratamento anticâncer prévio extenso ou exposição concomitante a medicamentos nefrotóxicos.											
Insuficiência hepática											
Disfunção hepática											
Leve			Reduzir o paclitaxel em 25%								
Moderado			Reduzir o paclitaxel em 50%								
Grave			Omitir paclitaxel								

	Neuropatia periférica	
	Segundo Grau que está presente no início do próximo ciclo	Reduzir o paclitaxel em 25%; Se persistir, reduzir o paclitaxel em 50%
	Terceiro ou Quarto Grau	Omitir paclitaxel
	Mucosite e estomatite	
	Segundo Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade seja resolvida para Primeiro Grau ou menos e reduzir as doses para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir paclitaxel e carboplatina em 25% Terceira ocorrência: Reduzir paclitaxel e carboplatina em 50% Quarta ocorrência: Omitir paclitaxel e carboplatina
	Terceiro ou Quarto Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir as doses para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir paclitaxel e carboplatina em 50% Segunda ocorrência: Omitir paclitaxel e carboplatina
Referência:		
1. Metanálise ABCTG; Estudo CALGB 9741; Estudo CALGB 40603.		

Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo
Carboplatina Docetaxel	1º.	Difenidramina	50mg	E.V S.F 0,9% 100mL	30 minutos	D1	21 dias	4 Ciclos	Alto	3:30
	2º.	Cimetidina	300mg	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1				
	3º.	Akynzeo 300mg/0,56mg (não SUS) Cápsula ou	1 Cápsula	V.O	N.A	D1				
		Ondansetrona	16mg	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1				
	4º.	Dexametasona	20mg							
	5º.	Docetaxel	75mg/m²	E.V S.F 0,9% 250mL [0,3-0,74mg/mL]	60 minutos	D1				
	6º.	Carboplatina	AUC 5-6	E.V S.G 5% 500mL [0,5-2mg/m]	60 minutos	D1				
	7º.	S.F 0,9%	1 Frasco	E.V S.F 0,9% 100mL	10 minutos Pós Qt	D1				
	8º.	Dexametasona Comprimido 4mg	4mg	V.O	N.A	D2-D4 12/12 horas				
	9º.	Ondansetrona Comprimido 8mg	8mg	V.O	N.A	D2-D4 12/12 horas SUS				
Ajustes posológicos:										
Toxicidade hematológica										
Contagem Absoluta de Neutrófilos x 10 ⁹ /L (exame de sangue pré-tratamento)										
1.000 a menos de 1.500*			O tratamento deve continuar se o paciente estiver clinicamente bem.							
500 a menos de 1.000			Adiar o tratamento até a recuperação							
menos de 500			Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir o docetaxel e a carboplatina em 25% nos ciclos subsequentes							
Neutropenia febril			Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir o docetaxel e a carboplatina em 25% nos ciclos subsequentes							
Plaquetas x 10 ⁹ /L (exame de sangue pré-tratamento)										
75 a menos de 100			Se o paciente estiver clinicamente bem pode ser apropriado continuar o tratamento							
50 a menos de 75			Adiar o tratamento até a recuperação							
menos de 50			Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir o docetaxel e a carboplatina em 25% nos ciclos subsequentes							
*Para pacientes muito pré-tratados ou pacientes tratados com intenção paliativa, considerar adiar o tratamento se a Contagem Absoluta de Neutrófilos for inferior a 1,5 x 10 ⁹ /L.										
Insuficiência renal										
Recalcular a dose de carboplatina usando a fórmula de Calvert										
Insuficiência hepática										
Disfunção hepática										
Mínimo			Reduzir o docetaxel em 25%							
Leve			Reduzir o docetaxel em 50%							
Moderado/grave			Omitir docetaxel							
Neuropatia periférica										
Segundo Grau que está presente no início do próximo ciclo			Reduzir o docetaxel em 25%; Se persistir, reduzir o docetaxel em 50%							
Terceiro ou Quarto Grau			Omitir docetaxel							
Mucosite e estomatite										
Segundo Grau			Atrasar o tratamento até que a toxicidade seja resolvida para Primeiro Grau ou menos e reduzir as doses para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir docetaxel e carboplatina em 25% Terceira ocorrência: Reduzir docetaxel e carboplatina em 50% Quarta ocorrência: Omitir docetaxel e carboplatina							
Terceiro ou Quarto Grau			Atrasar o tratamento até que a toxicidade seja resolvida para Primeiro Grau ou menos e reduzir as doses para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir docetaxel e carboplatina em 50% Segunda ocorrência: Omitir docetaxel e carboplatina							
Referência: 1. JAMA Oncology; Nº. 6; Page: 1390; 2020.										

Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo
	1º.	Akynzeo 300mg/0,56mg (não SUS) Cápsula ou	1 Cápsula	V.O	N.A	D1	21 dias	9 Ciclos	Moderado	3:00
		Ondansetrona	8mg	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1				
	2º.	Dexametasona	10mg							
	3º.	Metotrexato	40mg/m²	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1				
	4º.	Ciclofosfamida	600mg/m²	E.V S.F 0,9% 250mL	30 minutos	D1				
	5º.	Fluorouracila	600mg/m²	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1				
	6º.	S.F 0,9%	1 Frasco	E.V S.F 0,9% 100mL	10 minutos	D1				
	7º.	Dexametasona Comprimido 4mg	4mg	V.O	N.A	D2-D4 12/12 horas				
	8º.	Ondansetrona Comprimido 8mg	8mg	V.O	N.A	D2-D4 12/12 horas SUS				
	CMF Modificado Ciclofosfamida Fluorouracila Metotrexato	Ajustes posológicos:								
Toxicidade hematológica										
Contagem Absoluta de Neutrófilos x 10³/L (exame de sangue pré-tratamento)										
500 a menos de 1.000		Adie o tratamento até a recuperação e considere adicionar G-CSF nos ciclos subsequentes								
menos de 500		Adie o tratamento até a recuperação e considere adicionar G-CSF nos ciclos subsequentes. Se o paciente já estiver tomando G-CSF, considere reduzir a ciclofosfamida, o metotrexato e o fluorouracil em 25% nos ciclos subsequentes.								
Neutropenia febril		Adie o tratamento até a recuperação e considere adicionar G-CSF nos ciclos subsequentes. Se o paciente já estiver tomando G-CSF, considere reduzir a ciclofosfamida, o metotrexato e o fluorouracil em 25% nos ciclos subsequentes.								
Plaquetas x 10³/L (exame de sangue pré-tratamento)										
75 a menos de 100		O tratamento deve continuar se o paciente estiver clinicamente bem								
50 a menos de 75		Adiar o tratamento até a recuperação								
menos de 50		Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir a ciclofosfamida, o metotrexato e o fluorouracil em 25% nos ciclos subsequentes								
Recomendações de dosagem renal										
Cl/Cr (mL/min/1,73m²)			Ciclofosfamida		Fluorouracila		Metotrexato			
≥60			Dose completa		Dose completa		Dose completa			
45-59			Dose completa		Dose completa		Considere uma redução de 25%			
30-44			Protocolo alternativo		Protocolo alternativo		Protocolo alternativo			
15-29			Protocolo alternativo		Protocolo alternativo		Protocolo alternativo			
<15 (sem terapia de substituição renal)			Protocolo alternativo		Protocolo alternativo		Protocolo alternativo			
Insuficiência hepática										
Disfunção hepática										
Leve			Não é necessária modificação de dose							
Moderado			Reduzir o fluorouracil em 25%							
Grave			Reduzir o fluorouracil em 50% e o metotrexato em 25%							
Mucosite e estomatite										
Segundo Grau			Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir ciclofosfamida, metotrexato e fluorouracila em 25% Terceira ocorrência: Reduzir ciclofosfamida, metotrexato e fluorouracil em 50% Quarta ocorrência: Suspender quimioterapia							
Terceiro ou Quarto Grau			Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir ciclofosfamida, metotrexato e fluorouracila em 50% Segunda ocorrência: Suspender quimioterapia							

	Diarréia	
	Segundo Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir ciclofosfamida, metotrexato e fluorouracila 25% Terceira ocorrência: Reduzir ciclofosfamida, metotrexato e fluorouracila em 50% Quarta ocorrência: Suspender quimioterapia
	Terceiro ou Quarto Grau	Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir ciclofosfamida, metotrexato e fluorouracila em 50% Segunda ocorrência: Suspender quimioterapia
Referência: 1. BC CANCER; Protocol Summary; CMF-PO; BRAJ.		



Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo
Capecitabina	1º.	Capecitabina Comprimido 150mg 500mg	1500-2000mg/m²	V.O	Tomadas 12/12 horas	D1-D14	21 dias	8 ciclos	Mínimo	Retirada 30 minutos
	Ajustes posológicos:									
	Toxicidade hematológica									
	Contagem Absoluta de Neutrófilos x 10³/L (exame de sangue pré-tratamento)									
	500 a menos de 1.000			Adie o tratamento até a recuperação.						
	menos de 500			Adie o tratamento até a recuperação e reduza a capecitabina em 25% nos ciclos subsequentes.						
	Neutropenia febril			Adie o tratamento até a recuperação e reduza a capecitabina em 25% nos ciclos subsequentes.						
	Plaquetas x 10³/L (exame de sangue pré-tratamento)									
	75 a menos de 100			O tratamento deve continuar se o paciente estiver clinicamente bem						
	50 a menos de 75			Adiar o tratamento até a recuperação						
	menos de 50			Atrasar o tratamento até a recuperação e reduzir a capecitabina em 25% nos ciclos subsequentes						
	Toxicidade renal									
	Cl/Cr (mL/min/1,73m²)			Capecitabina						
	≥60			Dose completa						
	45-59			Dose completa Aumento do risco de eventos adversos						
	30-44			Considere uma redução de 25% Aumento do risco de eventos adversos						
	15-29			Evitar não recomendado						
	<15 (sem terapia de substituição renal)			Evitar não recomendado						
	Insuficiência hepática									
	Disfunção hepática									
	Leve			Não são necessárias modificações de dose						
	Moderado			Reduzir a capecitabina em 25%						
	Grave			Reduzir a capecitabina em 50%						
	Hiperbilirrubinemia de Terceiro Grau ou 4 relacionada ao tratamento			Adiar o tratamento até que a toxicidade passe para Segundo Grau ou menos						
	Mucosite e estomatite									
	Segundo Grau			Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir a capecitabina em 25% Terceira ocorrência: Reduzir a capecitabina em 50% Quarta ocorrência: Omitir capecitabina						
	Terceiro ou Quarto Grau			Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir a capecitabina em 50% Segunda ocorrência: Omitir a capecitabina						
	Diarréia									
	Segundo Grau			Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir a capecitabina em 25% Terceira ocorrência: Reduzir a capecitabina em 50% Quarta ocorrência: Omitir capecitabina						
	Terceiro ou Quarto Grau			Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir a capecitabina em 50% Segunda ocorrência: Omitir a capecitabina						
	Síndrome mão-pé (ligação à síndrome mão-pé) (eritrodisestesia palmar-plantar)									
	Segundo Grau			Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir capecitabina em 25% Terceira ocorrência: Reduzir capecitabina em 50% Quarta ocorrência: Omitir capecitabina						

	Terceiro Grau	Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir a capecitabina em 50% Segunda ocorrência: Omitir a capecitabina
Referência: 1. CREATE-X; New England Journal of Medicine; Nº. 376; Page: 2147; 2017.		



Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo
Capecitabina (Alternativo)	1º.	Capecitabina Comprimido 150mg 500mg	2000mg/m²	V.O	Dividido em 2 Tomadas 12/12 horas	D1-D21	21 dias	4 ciclos	Mínimo	Retirada 30 minutos
	Ajustes posológicos:									
	Toxicidade hematológica									
	Contagem Absoluta de Neutrófilos x 10³/L (exame de sangue pré-tratamento)									
	500 a menos de 1.000			Adie o tratamento até a recuperação.						
	menos de 500			Adie o tratamento até a recuperação e reduza a capecitabina em 25% nos ciclos subsequentes.						
	Neutropenia febril			Adie o tratamento até a recuperação e reduza a capecitabina em 25% nos ciclos subsequentes.						
	Plaquetas x 10³/L (exame de sangue pré-tratamento)									
	75 a menos de 100			O tratamento deve continuar se o paciente estiver clinicamente bem						
	50 a menos de 75			Adiar o tratamento até a recuperação						
	menos de 50			Atrasar o tratamento até a recuperação e reduzir a capecitabina em 25% nos ciclos subsequentes						
	Toxicidade renal									
	Cl/Cr (mL/min/1,73m²)			Capecitabina						
	≥60			Dose completa						
	45-59			Dose completa Aumento do risco de eventos adversos						
	30-44			Considere uma redução de 25% Aumento do risco de eventos adversos						
	15-29			Evitar não recomendado						
	<15 (sem terapia de substituição renal)			Evitar não recomendado						
	Insuficiência hepática									
	Disfunção hepática									
	Leve			Não são necessárias modificações de dose						
	Moderado			Reduzir a capecitabina em 25%						
	Grave			Reduzir a capecitabina em 50%						
	Hiperbilirrubinemia de Terceiro Grau ou 4 relacionada ao tratamento			Adiar o tratamento até que a toxicidade passe para Segundo Grau ou menos						
	Mucosite e estomatite									
	Segundo Grau			Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir a capecitabina em 25% Terceira ocorrência: Reduzir a capecitabina em 50% Quarta ocorrência: Omitir capecitabina						
	Terceiro ou Quarto Grau			Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir a capecitabina em 50% Segunda ocorrência: Omitir a capecitabina						
	Diarréia									
	Segundo Grau			Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir a capecitabina em 25% Terceira ocorrência: Reduzir a capecitabina em 50% Quarta ocorrência: Omitir capecitabina						
	Terceiro ou Quarto Grau			Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir a capecitabina em 50% Segunda ocorrência: Omitir a capecitabina						
	Síndrome mão-pé (ligação à síndrome mão-pé) (eritrodisestesia palmar-plantar)									
	Segundo Grau			Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os						

		ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir capecitabina em 25% Terceira ocorrência: Reduzir capecitabina em 50% Quarta ocorrência: Omitir capecitabina
	Terceiro Grau	Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir a capecitabina em 50% Segunda ocorrência: Omitir a capecitabina
Referência: 1. CREATE-X; New England Journal of Medicine; Nº. 376; Page: 2147; 2017.		



Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo
Capecitabina Metronômica	1º.	Capecitabina Comprimido 150mg 500mg	1000mg	V.O	Dividido em 2 Tomadas 12/12 horas	D1-D21	Contínuo	P.D T.L	Mínimo	Retirada 30 minutos
	Ajustes posológicos:									
	Toxicidade hematológica									
	Contagem Absoluta de Neutrófilos x 10³/L (exame de sangue pré-tratamento)									
	500 a menos de 1.000			Adie o tratamento até a recuperação.						
	menos de 500			Adie o tratamento até a recuperação e reduza a capecitabina em 25% nos ciclos subsequentes.						
	Neutropenia febril			Adie o tratamento até a recuperação e reduza a capecitabina em 25% nos ciclos subsequentes.						
	Plaquetas x 10³/L (exame de sangue pré-tratamento)									
	75 a menos de 100			O tratamento deve continuar se o paciente estiver clinicamente bem						
	50 a menos de 75			Adiar o tratamento até a recuperação						
	menos de 50			Atrasar o tratamento até a recuperação e reduzir a capecitabina em 25% nos ciclos subsequentes						
	Toxicidade renal									
	Cl/Cr (mL/min/1,73m²)			Capecitabina						
	≥60			Dose completa						
	45-59			Dose completa Aumento do risco de eventos adversos						
	30-44			Considere uma redução de 25% Aumento do risco de eventos adversos						
	15-29			Evitar não recomendado						
	<15 (sem terapia de substituição renal)			Evitar não recomendado						
	Insuficiência hepática									
	Disfunção hepática									
	Leve			Não são necessárias modificações de dose						
	Moderado			Reduzir a capecitabina em 25%						
	Grave			Reduzir a capecitabina em 50%						
	Hiperbilirrubinemia de Terceiro Grau ou 4 relacionada ao tratamento			Adiar o tratamento até que a toxicidade passe para Segundo Grau ou menos						
	Mucosite e estomatite									
	Segundo Grau			Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir a capecitabina em 25% Terceira ocorrência: Reduzir a capecitabina em 50% Quarta ocorrência: Omitir capecitabina						
	Terceiro ou Quarto Grau			Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir a capecitabina em 50% Segunda ocorrência: Omitir a capecitabina						
	Diarréia									
	Segundo Grau			Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir a capecitabina em 25% Terceira ocorrência: Reduzir a capecitabina em 50% Quarta ocorrência: Omitir capecitabina						
	Terceiro ou Quarto Grau			Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir a capecitabina em 50% Segunda ocorrência: Omitir a capecitabina						
	Síndrome mão-pé (ligação à síndrome mão-pé) (eritrodisestesia palmar-plantar)									
	Segundo Grau			Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os						

		ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir capecitabina em 25% Terceira ocorrência: Reduzir capecitabina em 50% Quarta ocorrência: Omitir capecitabina
	Terceiro Grau	Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir a capecitabina em 50% Segunda ocorrência: Omitir a capecitabina
	Referência: 1. CREATE-X; New England Journal of Medicine; Nº. 376; Page: 2147; 2017.	



Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo	
Docetaxel Pertuzumabe Trastuzumabe	1º.	Trastuzumabe	Ataque: 8mg/kg Manutenção: 6mg/kg	E.V S.F 0,9% 250mL	Ataque: 90 minutos Manutenção: 30 minutos	D1	21 dias	4 Ciclos com Docetaxel Trastuzumabe Pertuzumabe completar 17 Ciclos	Moderado	Ataque: 5:30 Manutenção: 3:30	
	2º.	Pertuzumabe	Ataque: 840mg Manutenção: 420mg	E.V S.F 0,9% 250mL [1,6-3mg/mL]	Ataque: 60 minutos Manutenção: 30-60 minutos	D1					
	3º.	Difenidramina	50mg	E.V S.F 0,9% 100mL	30 minutos	D1					
	4º.	Cimetidina	300mg	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1					
	5º.	Akynzeo 300mg/0,56mg (não SUS) Cápsula ou	1 Cápsula	V.O	N.A	D1					
		Ondansetrona	8mg	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1					
	6º.	Dexametasona	20mg								
	7º.	Docetaxel	75mg/m²	E.V S.F 0,9% 250mL-[0,3-0,74mg/mL]	60 minutos	D1					
	8º.	S.F 0,9%	1 Frasco	E.V S.F 0,9% 100mL	10 minutos	D1					
	9º.	Dexametasona Comprimido 4mg	4mg	V.O	N.A	D2-D4 12/12 horas					
	10º.	Ondansetrona Comprimido 8mg	8mg	V.O	N.A	D2-D4 12/12 horas SUS					
	Ajustes posológicos: Pertuzumabe deve ser descontinuado se trastuzumabe for descontinuado. Reduções de dose não são recomendadas para pertuzumabe e trastuzumabe.										
	Toxicidade hematológica										
	Contagem Absoluta de Neutrófilos x 10³/L (exame de sangue pré-tratamento)										
	500 a menos de 1.000			Adiar o tratamento até a recuperação							
	menos de 500			Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir o docetaxel em 25% nos ciclos subsequentes							
	Neutropenia febril			Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir o docetaxel em 25% nos ciclos subsequentes							
	Plaquetas x 10³/L (exame de sangue pré-tratamento)										
	75 a menos de 100			O tratamento deve continuar se o paciente estiver clinicamente bem							
	50 a menos de 75			Adiar o tratam nto até a recuperação							
	menos de 50			Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir o docetaxel em 25% nos ciclos subsequentes							
	Recomendações de dosagem renal										
Cl/Cr (mL/min/1,73m²)		Docetaxel			Pertuzumabe			Trastuzumabe			
≥60		Dose completa			Dose completa			Dose completa			
45-59		Dose completa			Dose completa			Dose completa			
30-44		Dose completa			Dose completa			Dose completa			
15-29		Dose completa			Dose completa			Dose completa			
<15 (sem terapia de substituição renal)		Dose completa			Dose completa			Dose completa			
Insuficiência hepática											
Disfunção hepática											
Mínimo				Reduzir o docetaxel em 25%							
Leve				Reduzir o docetaxel em 50%							
Moderado/grave				Omitir docetaxel							
Neuropatia periférica											
Segundo Grau que está presente no início do próximo ciclo				Reduzir o docetaxel em 25%, se persistir, reduzir o docetaxel em 50%							

Terceiro ou Quarto Grau		Omitir docetaxel
Mucosite e estomatite		
Segundo Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir o docetaxel em 25% Terceira ocorrência: Reduzir o docetaxel em 50% Quarta ocorrência: Omitir docetaxel	
Terceiro ou Quarto Grau	Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir o docetaxel em 50% Segunda ocorrência: Omitir o docetaxel	
Toxicidade cardíaca		
Considere o encaminhamento a um cardiologista se ocorrer alguma das seguintes situações		
Fração de Ejeção Ventricular 40% a 45% e/ou declínio de 10% ou mais em relação ao valor basal	Atrasar pertuzumabe e trastuzumabe. Repita a avaliação da Fração de Ejeção Ventricular dentro de 3 semanas. Considere descontinuar o tratamento se a Fração de Ejeção Ventricular não tiver recuperado dentro de 10% do valor basal	
Fração de Ejeção Ventricular inferior a 40%	Atrasar pertuzumabe e trastuzumabe. Repita a avaliação da Fração de Ejeção Ventricular dentro de 3 semanas. Interromper o tratamento se for confirmada Fração de Ejeção Ventricular inferior a 40%	
Insuficiência Cardíaca Congestiva Sintomática (ICC)	Descontinuar pertuzumabe e trastuzumabe	
Doses perdidas de trastuzumabe		
Por 6 semanas ou menos	Não é necessária modificação de dose. Administre trastuzumabe o mais rapidamente possível, ou seja, não espere até ao próximo ciclo planeado.	
Por mais de 6 semanas	Recarregar trastuzumabe com dose de 8mg/kg. Doses subsequentes de 6mg/kg devem então ser administradas a cada 3 semanas, de acordo com o ciclo anterior.	
Doses perdidas de pertuzumabe		
Por 6 semanas ou menos	Não é necessária modificação de dose. Administre pertuzumabe numa dose de 420mg o mais rapidamente possível, ou seja, não espere até ao próximo ciclo planeado.	
Por mais de 6 semanas	Recarregue pertuzumabe com uma dose de 840mg. As doses subsequentes de 420mg devem então ser administradas a cada 3 semanas, de acordo com o ciclo anterior.	
Referência:		
1. 76-abstract S5-04; Comparing doxorubicin plus cyclophosphamide followed by docetaxel (AC-T) with doxorubicin plus cyclophosphamide followed by docetaxel and trastuzumab (AC-TH) with docetaxel, carboplatin and trastuzumab (TCH) in HER2+ early breast CANCER Res 76:abstr S5-04, 2016 New England Journal of Medicine; Nº. 377; Page: 122, 2017.		

Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo
EC90 Ciclofosfamida Epirrubicina	1º.	Difenidramina	50mg	E.V S.F 0,9% 100mL	30 minutos	D1	21 dias	4 Ciclos	Alto	3:00
	2º.	Cimetidina	300mg	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1				
	3º.	Akynzeo 300mg/0,56mg (não SUS) Cápsula ou	1 Cápsula	V.O	N.A	D1				
		Ondansetrona	16mg	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1				
	4º.	Dexametasona	20mg							
	5º.	Epirrubicina	90mg/m²	E.V S.F 0,9% 100mL	10 minutos	D1				
	6º.	Ciclofosfamida	600mg/m²	E.V S.F 0,9% 250mL	30 minutos	D1				
	7º.	S.F 0,9%	1 Frasco	E.V S.F 0,9% 100mL	10 minutos	D1				
	8º.	Dexametasona Comprimido 4mg	4mg	V.O	N.A	D2-D4 12/12 horas				
	9º.	Ondansetrona Comprimido 8mg	8mg	V.O	N.A	D2-D4 12/12 horas SUS				
	Ajustes posológicos:									
	Toxicidade hematológica									
	Contagem Absoluta de Neutrófilos x 10³/L (exame de sangue pré-tratamento)									
	500 a menos de 1.000		Adie o tratamento até a recuperação e considere adicionar G-CSF nos ciclos subsequentes							
	menos de 500		Adie o tratamento até a recuperação e considere adicionar G-CSF nos ciclos subsequentes. Se o paciente já estiver tomando G-CSF, considere reduzir a epirrubicina e a ciclofosfamida em 25% nos ciclos subsequentes.							
	Neutropenia febril		Adie o tratamento até a recuperação e considere adicionar G-CSF nos ciclos subsequentes. Se o paciente já estiver tomando G-CSF, considere reduzir a epirrubicina e a ciclofosfamida em 25% nos ciclos subsequentes.							
	Plaquetas x 10³/L (exame de sangue pré-tratamento)									
	75 a menos de 100		O tratamento deve continuar se o paciente estiver clinicamente bem							
	50 a menos de 75		Adiar o tratamento até a recuperação							
	menos de 50		Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir a epirrubicina e a ciclofosfamida em 25% nos ciclos subsequentes							
	Recomendações de dosagem renal									
Cl/Cr (mL/min/1,73m²)		Ciclofosfamida				Epirrubicina				
≥60		Dose completa				Dose completa				
45-59		Dose completa				Dose completa				
30-44		Dose completa				Dose completa				
15-29		Dose completa Potencial para aumento do risco de eventos adversos				Dose completa				
<15 (sem terapia de substituição renal)		Descontinuar				Dose completa				
Insuficiência hepática										
Disfunção hepática										
Leve			Reduzir a epirrubicina em 25%							
Moderado			Reduzir a epirrubicina em 50%							
Grave			Omitir epirrubicina							
Mucosite e estomatite										
Segundo Grau			Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir epirrubicina e ciclofosfamida em 25% Terceira ocorrência: Reduzir epirrubicina e ciclofosfamida em 50%							

	Terceiro ou Quarto Grau	Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir a epirrubicina e a ciclofosfamida em 50% Segunda ocorrência: Suspender a quimioterapia
	Diarréia	
	Segundo Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir epirrubicina e ciclofosfamida em 25% Terceira ocorrência: Reduzir epirrubicina e ciclofosfamida em 50%
	Terceiro ou Quarto Grau	Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir a epirrubicina e a ciclofosfamida em 50% Segunda ocorrência: Suspender a quimioterapia
Referência: 1. Lancet Oncology; N°. 13; Page: 25, 2012.		



Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo
FAC Ciclofosfamida Doxorrubicina Fluorouracila	1º.	Akynzeo 300mg/0,56mg (não SUS) Cápsula ou	1 Cápsula	V.O	N.A	D1	21 dias	P.D T.L	Alto	3:00
		Ondansetrona	16mg	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1				
	2º.	Dexametasona	20mg	E.V S.F 0,9% 100mL	10 minutos	D1				
	3º.	Doxorrubicina	50mg/m²	E.V S.F 0,9% 100mL	10 minutos	D1				
	4º.	Ciclofosfamida	500mg/m²	E.V S.F 0,9% 250mL	30 minutos	D1				
	5º.	Fluorouracila	500mg/m²	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1				
	6º.	S.F 0,9%	1 Frasco	E.V S.F 0,9% 100mL	10 minutos	D1				
	7º.	Dexametasona Comprimido 4mg	4mg	V.O	N.A	D2-D4 12/12 horas				
	8º.	Ondansetrona Comprimido 8mg	8mg	V.O	N.A	D2-D4 12/12 horas SUS				
	Ajustes posológicos:									
Toxicidade hematológica										
Contagem Absoluta de Neutrófilos x 10º/L (exame de sangue pré-tratamento)										
500 a menos de 1.000			Adiar o tratamento até a recuperação e manter a dose							
menos de 500			Atrasar o tratamento até a recuperação e reduzir a doxorrubicina e a ciclofosfamida em 25% nos ciclos subsequentes							
Neutropenia febril			Atrasar o tratamento até a recuperação e reduzir a doxorrubicina e a ciclofosfamida em 25% nos ciclos subsequentes							
Plaquetas x 10º/L (exame de sangue pré-tratamento)										
75 a menos de 100			O tratamento deve continuar se o paciente estiver clinicamente bem							
50 a menos de 75			Adiar o tratamento até a recuperação							
menos de 50			Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir a doxorrubicina e a ciclofosfamida em 25% nos ciclos subsequentes							
Recomendações de dosagem renal										
Cl/Cr (mL/min/1,73m²)				Ciclofosfamida		Fluorouracila		Doxorrubicina		
≥60				Dose completa		Dose completa		Dose completa		
45-59				Dose completa		Dose completa		Dose completa		
30-44				Dose completa		Dose completa		Dose completa		
15-29				Dose completa Potencial para aumento do risco de eventos adversos		Dose completa Potencial para aumento do risco de eventos adversos		Dose completa		
<15 (sem terapia de substituição renal)				Redução 25% da dose.		Redução 25% da dose.		Redução 25% da dose.		
Insuficiência hepática										
Disfunção hepática										
Leve			Reduzir a doxorrubicina e fluorouracila em 25%							
Moderado			Reduzir a doxorrubicina e fluorouracila em 50%							
Grave			Omitir doxorrubicina e fluorouracila							
Mucosite e estomatite										
Segundo Grau			Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir a doxorrubicina e a ciclofosfamida e fluorouracila em 25% Terceira ocorrência: Reduzir a doxorrubicina e a ciclofosfamida e fluorouracila em 50% Quarta ocorrência: Suspender quimioterapia							
Terceiro ou Quarto Grau			Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir a doxorrubicina e a ciclofosfamida e fluorouracila em 50% Segunda ocorrência: Suspender a quimioterapia							

	Diarréia	
	Segundo Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir a doxorrubicina e a ciclofosfamida e fluorouracila em 25% Terceira ocorrência: Reduzir a doxorrubicina e a ciclofosfamida e fluorouracila em 50% Quarta ocorrência: Suspender quimioterapia
	Terceiro ou Quarto Grau	Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir a doxorrubicina e a ciclofosfamida e fluorouracila em 50% Segunda ocorrência: Suspender a quimioterapia
Referência: 1. Martin, M., A. Villar, A. Sole-Calvo, et al. 2003. "Doxorubicin in combination with fluorouracil and cyclophosphamide (i.v. FAC regimen, day 1, 21) versus methotrexate in combination with fluorouracil and cyclophosphamide (i.v. CMF regimen, day 1, 21) as adjuvant chemotherapy for operable breast cancer: a study by the GEICAM group." Ann.Oncol. 14(6):833-842. 2. Blajman, C., L. Balbiani, J. Block, et al. 1999. "A prospective, randomized Phase III trial comparing combination chemotherapy with cyclophosphamide, doxorubicin, and 5-fluorouracil with vinorelbine plus doxorubicin in the treatment of advanced breast carcinoma." Cancer. 85(5):1091-1097.		



Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo
FEC-D Ciclofosfamida Docetaxel Epirrubicina Fluorouracila	1º.	Akynzeo 300mg/0,56mg (não SUS) Cápsula ou	1 Cápsula	V.O	N.A	D1	21 dias	3 ciclos	Alto	4:00
		Ondansetrona	16mg	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1				
	2º.	Dexametasona	20mg							
	3º.	Difenidramina	50mg	E.V S.F 0,9% 100mL	30 minutos	D1				
	4º.	Cimetidina	300mg	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1				
	5º.	Epirrubicina	100mg/m²	E.V S.F 0,9% 100mL	10 minutos	D1				
	6º.	Docetaxel	100mg/m²	E.V S.F 0,9% 250mL [0,3-0,74mg/mL]	60 minutos	D1				
	7º.	Ciclofosfamida	500mg/m²	E.V S.F 0,9% 250mL	30 minutos	D1				
	8º.	Fluorouracila	500mg/m²	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1				
	9º.	S.F 0,9%	1 Frasco	E.V S.F 0,9% 100mL	10 minutos	D1				
	10º.	Dexametasona Comprimido 4mg	4mg	V.O	N.A	D2-D4 12/12 horas				
	11º.	Ondansetrona Comprimido 8mg	8mg	V.O	N.A	D2-D4 12/12 horas SUS				
	Observações: O esquema pode ser indicado administrar epirrubicina, ciclofosfamida e Fluorouracila em três ciclos, seguido de 3 ciclos de docetaxel.									
	Ajustes posológicos:									
	Toxicidade hematológica									
	Contagem Absoluta de Neutrófilos x 10⁹/L (exame de sangue pré-tratamento)									
	500 a menos de 1.000			Adie o tratamento até a recuperação e considere adicionar G-CSF nos ciclos subsequentes						
	menos de 500			Adie o tratamento até a recuperação e considere adicionar G-CSF nos ciclos subsequentes. Se o paciente já estiver tomando G-CSF, considere reduzir a epirrubicina, fluorouracila, docetaxel e a ciclofosfamida em 25% nos ciclos subsequentes.						
	Neutropenia febril			Adie o tratamento até a recuperação e considere adicionar G-CSF nos ciclos subsequentes. Se o paciente já estiver tomando G-CSF, considere reduzir a epirrubicina, fluorouracila, docetaxel e a ciclofosfamida em 25% nos ciclos subsequentes.						
	Plaquetas x 10⁹/L (exame de sangue pré-tratamento)									
	75 a menos de 100			O tratamento deve continuar se o paciente estiver clinicamente bem						
	50 a menos de 75			Adiar o tratamento até a recuperação						
	menos de 50			Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir a epirrubicina, fluorouracila, docetaxel e a ciclofosfamida em 25% nos ciclos subsequentes						
Recomendações de dosagem renal										
Cl/Cr (mL/min/1,73m²)		Ciclofosfamida		Fluorouracila		Epirrubicina		Docetaxel		
≥60		Dose completa		Dose completa		Dose completa		Dose completa		
45-59		Dose completa		Dose completa		Dose completa		Dose completa		
30-44		Dose completa		Dose completa		Dose completa		Dose completa		
15-29		Dose completa Potencial para aumento do risco de eventos adversos		Dose completa Potencial para aumento do risco de eventos adversos		Dose completa		Dose completa		
<15 (sem terapia de substituição renal)		Descontinuar		Redução 25% da dose		Dose completa		Dose completa		
Insuficiência hepática										
Disfunção hepática										
Leve				Reduzir a epirrubicina, docetaxel e a fluorouracila em 25%						
Moderado				Reduzir a epirrubicina, docetaxel e a fluorouracila em 50%						

	Grave	Omitir Epirrubicina, docetaxel e a fluorouracila	
	Mucosite e estomatite		
	Segundo Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir epirrubicina, docetaxel, fluorouracila e ciclofosfamida em 25% Terceira ocorrência: Reduzir epirrubicina, docetaxel, fluorouracila e ciclofosfamida em 50%	
	Terceiro ou Quarto Grau	Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir a epirrubicina, docetaxel, fluorouracila e a ciclofosfamida em 50% Segunda ocorrência: Suspender a quimioterapia	
	Diarréia		
	Segundo Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir epirrubicina, fluorouracila, docetaxel e ciclofosfamida em 25% Terceira ocorrência: Reduzir epirrubicina, fluorouracila, docetaxel e ciclofosfamida em 50%	
	Terceiro ou Quarto Grau	Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir a epirrubicina, fluorouracila, docetaxel e a ciclofosfamida em 50% Segunda ocorrência: Suspender a quimioterapia	
	Neuropatia periférica		
	Segundo Grau que está presente no início do próximo ciclo	Reduzir o docetaxel em 25%, se persistir, reduzir o docetaxel em 50%	
	Terceiro ou Quarto Grau	Omitir docetaxel	
	Referência:		
	1. Roche, H., P. Fumoleau, M. Spielmann, et al. 2006. "Sequential adjuvant epirubicin-based and docetaxel chemotherapy for node-positive breast cancer patients: the FNCLCC PACS 01 Trial." J Clin Oncol 24(36):5664-5671.		

Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo	
FEC-100 Ciclofosfamida Epirrubicina Fluorouracila	1º.	Akynzeo 300mg/0,56mg (não SUS) Cápsula ou	1 Cápsula	V.O	N.A	D1	21 dias	6 ciclos	Alto	3:00	
		Ondansetrona	16mg	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1					
	2º.	Dexametasona	20mg								
	3º.	Epirrubicina	100mg/m²	E.V S.F 0,9% 100mL	10 minutos	D1					
	4º.	Ciclofosfamida	500mg/m²	E.V S.F 0,9% 250mL	30 minutos	D1					
	5º.	Fluorouracila	500mg/m²	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1					
	6º.	S.F 0,9%	1 Frasco	E.V S.F 0,9% 100mL	10 minutos	D1					
	7º.	Dexametasona Comprimido 4mg	4mg	V.O	N.A	D2-D4 12/12 horas					
	8º.	Ondansetrona Comprimido 8mg	8mg	V.O	N.A	D2-D4 12/12 horas SUS					
	Ajustes posológicos:										
	Toxicidade hematológica										
	Contagem Absoluta de Neutrófilos x 10³/L (exame de sangue pré-tratamento)										
	500 a menos de 1.000			Adie o tratamento até a recuperação e considere adicionar G-CSF nos ciclos subsequentes							
	menos de 500			Adie o tratamento até a recuperação e considere adicionar G-CSF nos ciclos subsequentes. Se o paciente já estiver tomando G-CSF, considere reduzir a epirrubicina, fluorouracila e a ciclofosfamida em 25% nos ciclos subsequentes.							
	Neutropenia febril			Adie o tratamento até a recuperação e considere adicionar G-CSF nos ciclos subsequentes. Se o paciente já estiver tomando G-CSF, considere reduzir a epirrubicina, fluorouracila e a ciclofosfamida em 25% nos ciclos subsequentes.							
	Plaquetas x 10³/L (exame de sangue pré-tratamento)										
	75 a menos de 100			O tratamento deve continuar se o paciente estiver clinicamente bem							
	50 a menos de 75			Adiar o tratamento até a recuperação							
	menos de 50			Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir a epirrubicina, fluorouracila e a ciclofosfamida em 25% nos ciclos subsequentes							
	Recomendações de dosagem renal										
Cl/Cr (mL/min/1,73m²)	Ciclofosfamida			Fluorouracila			Epirrubicina				
≥60	Dose completa			Dose completa			Dose completa				
45-59	Dose completa			Dose completa			Dose completa				
30-44	Dose completa			Dose completa			Dose completa				
15-29	Dose completa Potencial para aumento do risco de eventos adversos			Dose completa Potencial para aumento do risco de eventos adversos			Dose completa				
<15 (sem terapia de substituição renal)	Descontinuar			Redução 25% da dose.			Dose completa				
Insuficiência hepática											
Disfunção hepática											
Leve			Reduzir a epirrubicina e a fluorouracila em 25%								
Moderado			Reduzir a epirrubicina e a fluorouracila em 50%								
Grave			Omitir Epirrubicina e a fluorouracila								
Mucosite e estomatite											
Segundo Grau			Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir epirrubicina, fluorouracila e ciclofosfamida em 25% Terceira ocorrência: Reduzir epirrubicina, fluorouracila e ciclofosfamida em 50%								
Terceiro ou Quarto Grau			Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os								

		ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir a epirrubicina, fluorouracila e a ciclofosfamida em 50% Segunda ocorrência: Suspender a quimioterapia
	Diarréia	
	Segundo Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir epirrubicina, fluorouracila e ciclofosfamida em 25% Terceira ocorrência: Reduzir epirrubicina, fluorouracila e ciclofosfamida em 50%
	Terceiro ou Quarto Grau	Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir a epirrubicina, fluorouracila e a ciclofosfamida em 50% Segunda ocorrência: Suspender a quimioterapia
Referência: 1. 2001. "Benefício de um regime de epirrubicina em altas doses na quimioterapia adjuvante para pacientes com câncer de mama com linfonodos positivos e fatores de prognóstico ruim: resultados de acompanhamento de 5 anos do ensaio randomizado French Adjuvant Study Group 05." J.Clin Oncol. 19(3):602-611.		



Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo
	1º.	Difenidramina	50mg	E.V S.F 0,9% 100mL	30 minutos	D1	7 dias	12 Semanas	Baixo	3:00
	2º.	Cimetidina	300mg	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1				
	3º.	Dexametasona	20mg	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1				
	4º.	Paclitaxel	80mg/m²	E.V S.F 0,9% 250mL S/PVC [0,3-1,2mg/mL]	60 minutos	D1				
	5º.	S.F 0,9%	1 Frasco	E.V S.F 0,9% 100mL	10 minutos	D1				
Observações: Se paciente não apresentar RAM após a segunda aplicação de paclitaxel, reduzir a dose de corticoide (Dexametasona) para 10mg.										
Ajustes posológicos:										
Paclitaxel Semanal	Toxicidade hematológica									
	Contagem Absoluta de Neutrófilos x 10 ⁹ /L (exame de sangue pré-tratamento)									
	1.000 a menos de 1.500		O tratamento deve continuar se o paciente estiver clinicamente bem							
	500 a menos de 1.000		Retardar o tratamento até a recuperação							
	menos de 500		Atrasar o tratamento até a recuperação e considerar a redução do paclitaxel em 25% para os ciclos subsequentes							
	Neutropenia febril		Atrasar o tratamento até a recuperação e considerar a redução do paclitaxel em 25% para os ciclos subsequentes							
	Plaquetas x 10 ⁹ /L (exame de sangue pré-tratamento)									
	75 a menos de 100		A recomendação geral é adiar, no entanto, se o paciente estiver clinicamente bem, pode ser apropriado continuar o tratamento							
	50 a menos de 75		Retardar o tratamento até a recuperação							
	menos de 50		Atrasar o tratamento até a recuperação e considerar a redução do paclitaxel em 25% para os ciclos subsequentes							
	Recomendações de dosagem renal									
	Cl/Cr (mL/min/1,73m²)			Paclitaxel						
	≥60			Dose completa						
	45-59			Dose completa						
	30-44			Dose completa						
	15-29			Dose completa						
	<15 (sem terapia de substituição renal)			Dose completa Potencial para aumento do risco de eventos adversos						
	Comprometimento hepático									
	Disfunção hepática									
	Moderada			Reduzir o paclitaxel em 25%						
	Moderado			Reduzir o paclitaxel em 50%						
	Grave			Omitir paclitaxel						
	Neuropatia periférica									
	Segundo Grau que está presente no início do próximo ciclo			Reduzir o paclitaxel em 25% Se persistente, reduzir o paclitaxel em 50%						
	Terceiro ou Quarto Grau			Omitir paclitaxel						
Mucosite e estomatite										
Segundo Grau			Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução da dose Segunda ocorrência: Reduzir o paclitaxel em 25% Terceira ocorrência: Reduzir o paclitaxel em 50% Quarta ocorrência: Omitir paclitaxel							
Terceiro ou Quarto Grau			Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir o paclitaxel em 50% Segunda ocorrência: Omitir paclitaxel							
Referência: 1. Journal of Clinical Oncology; Page: 2647; Art: 143; 2017.										

Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo
	1º.	Difenidramina	50mg	E.V S.F 0,9% 100mL	30 minutos	D1	21 dias	4 ciclos	Baixo	5:00
	2º.	Cimetidina	300mg	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1				
	3º.	Dexametasona	20mg	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1				
	4º.	Paclitaxel	175mg/m²	E.V S.F 0,9% 500mL S/PVC [0,3-1,2mg/mL]	180 minutos	D1				
	5º.	S.F 0,9%	1 Frasco	E.V S.F 0,9% 100mL	10 minutos	D1				
Paclitaxel (Alternativo)	Ajustes posológicos:									
	Toxicidade hematológica									
	Contagem Absoluta de Neutrófilos x 10 ⁹ /L (exame de sangue pré-tratamento)									
	1.000 a menos de 1.500		O tratamento deve continuar se o paciente estiver clinicamente bem							
	500 a menos de 1.000		Retardar o tratamento até a recuperação							
	menos de 500		Atrasar o tratamento até a recuperação e considerar a redução do paclitaxel em 25% para os ciclos subsequentes							
	Neutropenia febril		Atrasar o tratamento até a recuperação e considerar a redução do paclitaxel em 25% para os ciclos subsequentes							
	Plaquetas x 10 ⁹ /L (exame de sangue pré-tratamento)									
	75 a menos de 100		A recomendação geral é adiar, no entanto, se o paciente estiver clinicamente bem, pode ser apropriado continuar o tratamento							
	50 a menos de 75		Retardar o tratamento até a recuperação							
	menos de 50		Atrasar o tratamento até a recuperação e considerar a redução do paclitaxel em 25% para os ciclos subsequentes							
	Recomendações de dosagem renal									
	Cl/Cr (mL/min/1,73m²)			Paclitaxel						
	≥60			Dose completa						
	45-59			Dose completa						
	30-44			Dose completa						
	15-29			Dose completa						
	<15 (sem terapia de substituição renal)			Dose completa Potencial para aumento do risco de eventos adversos						
	Comprometimento hepático-Disfunção hepática									
	Moderada			Reduzir o paclitaxel em 25%						
	Moderado			Reduzir o paclitaxel em 50%						
	Grave			Omitir paclitaxel						
	Neuropatia periférica									
	Segundo Grau que está presente no início do próximo ciclo				Reduzir o paclitaxel em 25% Se persistente, reduzir o paclitaxel em 50%					
	Terceiro ou Quarto Grau				Omitir paclitaxel					
	Mucosite e estomatite									
	Segundo Grau			Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução da dose Segunda ocorrência: Reduzir o paclitaxel em 25% Terceira ocorrência: Reduzir o paclitaxel em 50% Quarta ocorrência: Omitir paclitaxel						
	Terceiro ou Quarto Grau			Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir o paclitaxel em 50% Segunda ocorrência: Omitir paclitaxel						
Referência:										
1. Journal of Clinical Oncology; Page: 2647; Art: 143; 2017.										

Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo
	1º.	Trastuzumabe	Ataque: 8mg/kg Manutenção: 6mg/kg	E.V S.F 0,9% 250mL	Ataque: 90 minutos Manutenção: 30 minutos	D1	21 dias	4 Ciclos com Paclitaxel (total 12 semanas) Trastuzumabe Pertuzumabe completar 17 Ciclos	Baixo	D1: Ataque: 5:30 D1: Manutenção: 3:30 D8, D15 Paclitaxel: 3:00
	2º.	Pertuzumabe	Ataque: 840mg Manutenção: 420mg	E.V S.F 0,9% 250mL [1,6-3mg/mL]	Ataque: 60 minutos Manutenção: 30-60 minutos	D1				
	3º.	Difenidramina	50mg	E.V S.F 0,9% 100mL	30 minutos	D1, D8, D15				
	4º.	Cimetidina	300mg	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1, D8, D15				
	5º.	Dexametasona	20mg	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1, D8, D15				
	6º.	Paclitaxel	80mg/m²	E.V S.F 0,9% 250mL S/PVC [0,3-1,2mg/mL]	60 minutos	D1, D8, D15				
	7º.	S.F 0,9%	1 Frasco	E.V S.F 0,9% 100mL	10 minutos	D1, D8, D15				
Paclitaxel Semanal Pertuzumabe Trastuzumabe	Observações: Se paciente não apresentar RAM após o D15 do primeiro ciclo da aplicação de paclitaxel, reduzir a dose de corticoide (Dexametasona) para 10mg. Ajustes posológicos: Todas as reduções de dose são calculadas como uma percentagem da dose inicial. Pertuzumabe deve ser descontinuado se trastuzumabe for descontinuado. Reduções de dose não são recomendadas para pertuzumabe e trastuzumabe.									
	Toxicidade hematológica									
	Contagem Absoluta de Neutrófilos x 10³/L (exame de sangue pré-tratamento)									
	1.000 a menos de 1.500		O tratamento deve continuar se o paciente estiver clinicamente bem							
	500 a menos de 1.000		Adiar o tratamento até a recuperação							
	menos de 500		Atrasar o tratamento até a recuperação e reduzir o paclitaxel em 25% nos ciclos subsequentes							
	Neutropenia febril		Atrasar o tratamento até a recuperação e reduzir o paclitaxel em 25% nos ciclos subsequentes							
	Plaquetas x 10³/L (exame de sangue pré-tratamento)									
	75 a menos de 100		A recomendação geral é adiar, porém se o paciente estiver clinicamente bem pode ser apropriado continuar o tratamento							
	50 a menos de 75		Adiar o tratamento até a recuperação							
	menos de 50		Atrasar o tratamento até a recuperação e reduzir o paclitaxel em 25% nos ciclos subsequentes							
	Se o tratamento precisar ser adiado no Dia 8 ou no Dia 15, o tratamento poderá ser omitido em vez de adiado e o próximo tratamento planejado para a data programada, se recuperado									
	Recomendações de dosagem renal									
	Cl/Cr (mL/min/1,73m²)		Paclitaxel			Pertuzumabe		Trastuzumabe		
	≥60		Dose completa			Dose completa		Dose completa		
	45 – 59		Dose completa			Dose completa		Dose completa		
	30 – 44		Dose completa			Dose completa		Dose completa		
	15 – 29		Dose completa			Dose completa		Dose completa		
	<15 (sem terapia de substituição renal)		Dose completa Potencial para aumento do risco de eventos adversos			Dose completa		Dose completa		
	Considere se há evento adverso relacionado ao sistema imunológico.									
	Insuficiência hepática									
	Disfunção hepática									
	Leve		Reduzir o paclitaxel em 25%							
	Moderado		Reduzir o paclitaxel em 50%							
	Grave		Omitir paclitaxel							
	Neuropatia periférica									
	Segundo Grau		Atrasar o tratamento até que a toxicidade seja resolvida para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir o paclitaxel em 25% Segunda ocorrência: Reduzir o paclitaxel em 50% Se o atraso for superior a 3 semanas ou recorrência da neuropatia ocorrer, omita o paclitaxel							

	Terceiro ou Quarto Grau		Omitir paclitaxel
	Mucosite e estomatite		
	Segundo Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir o paclitaxel em 25% Terceira ocorrência: Reduzir o paclitaxel em 50% Quarta ocorrência: Omitir paclitaxel	
	Terceiro ou Quarto Grau	Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir o paclitaxel em 50% Segunda ocorrência: Omitir o paclitaxel	
	Toxicidade cardíaca		
	Considere o encaminhamento a um cardiologista se ocorrer alguma das seguintes situações		
	Fração de Ejeção Ventricular 40% a 45% E/OU declínio de 10% ou mais em relação ao valor basal		Adiar o pertuzumabe e o trastuzumabe, repetir a avaliação da Fração de Ejeção Ventricular dentro de 3 semanas Interromper o tratamento se a Fração de Ejeção Ventricular não tiver se recuperado dentro de 10% dos valores iniciais
	Fração de Ejeção Ventricular inferior a 40%		Adiar pertuzumabe e trastuzumabe, repetir avaliação da Fração de Ejeção Ventricular dentro de 3 semanas Interromper o tratamento se Fração de Ejeção Ventricular inferior a 40% for confirmada
	Insuficiência Cardíaca Congestiva Sintomática (ICC)		Descontinuar pertuzumabe e trastuzumabe
	Doses perdidas de trastuzumabe		
	Por 6 semanas ou menos	Não é necessária modificação de dose Administre trastuzumabe o mais rápido possível, ou seja, não espere até o próximo ciclo planejado	
	Por mais de 6 semanas	Recarregar trastuzumabe com dose de 8mg/kg. Doses subsequentes de 6mg/kg devem então ser administradas a cada 3 semanas, de acordo com o ciclo anterior	
	Doses perdidas de pertuzumabe		
	Por 6 semanas ou menos	Não é necessária modificação de dose Administre pertuzumabe na dose de 420mg o mais rápido possível, ou seja, não espere até o próximo ciclo planejado	
	Por mais de 6 semanas	Recarregar pertuzumabe com uma dose de 840mg. Doses subsequentes de 420mg devem então ser administradas a cada 3 semanas, de acordo com o ciclo anterior	
Referência:			
1. New England Journal of Medicine; Nº. 377; Page: 122; 2017.			

Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo	
	1º.	Trastuzumabe	Ataque: 8mg/kg Manutenção: 6mg/kg	E.V S.F 0,9% 250mL	Ataque: 60 minutos Manutenção: 30 minutos	D1	Cada 21 dias	12 semanas de Paclitaxel Trastuzumabe 18 Ciclos	Baixo	D1 Ataque: 4:30 Paclitaxel e D1 de Trastuzumabe Manutenção 4:00 Só Paclitaxel 2:30	
	2º.	Difenidramina	50mg	E.V S.F 0,9% 100mL	30 minutos	D1	7 dias Por 12 semanas				
	3º.	Cimetidina	300mg	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1					
	4º.	Dexametasona	20mg	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1					
	5º.	Paclitaxel	80mg/m²	E.V S.F 0,9% 250mL S/PVC [0,3-1,2mg/mL]	60 minutos	D1					
	6º.	S.F 0,9%	1 Frasco	E.V S.F 0,9% 100mL	10 minutos	D1					
Ajustes posológicos: Todas as reduções de dose são calculadas como uma percentagem da dose inicial. Reduções de dose não são recomendadas para o trastuzumabe.											
Paclitaxel Semanal Trastuzumabe	Toxicidade hematológica										
	Contagem Absoluta de Neutrófilos x 10³/L (exame de sangue pré-tratamento)										
	1.000 a menos de 1.500		O tratamento deve continuar se o paciente estiver clinicamente bem								
	500 a menos de 1.000		Adiar o tratamento até a recuperação								
	menos de 500		Atrasar o tratamento até a recuperação e reduzir o paclitaxel em 25% nos ciclos subsequentes								
	Neutropenia febril		Atrasar o tratamento até a recuperação e reduzir o paclitaxel em 25% nos ciclos subsequentes								
	Plaquetas x 10³/L (exame de sangue pré-tratamento)										
	75 a menos de 100		A recomendação geral é adiar, porém se o paciente estiver clinicamente bem pode ser apropriado continuar o tratamento								
	50 a menos de 75		Adiar o tratamento até a recuperação								
	menos de 50		Atrasar o tratamento até a recuperação e reduzir o paclitaxel em 25% nos ciclos subsequentes								
	Recomendações de dosagem renal										
	Cl/Cr (mL/min/1,73m²)			Paclitaxel				Trastuzumabe			
	≥60			Dose completa				Dose completa			
	45 – 59			Dose completa				Dose completa			
	30 – 44			Dose completa				Dose completa			
	15 – 29			Dose completa				Dose completa			
	<15 (sem terapia de substituição renal)			Dose completa; potencial para aumento do risco de eventos adversos				Dose completa			
	Considere se há evento adverso relacionado ao sistema imunológico.										
	Insuficiência hepática										
	Disfunção hepática										
	Leve			Reduzir o paclitaxel em 25%							
	Moderado			Reduzir o paclitaxel em 50%							
	Grave			Omitir paclitaxel							
	Neuropatia periférica										
	Segundo Grau			Atrasar o tratamento até que a toxicidade seja resolvida para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir o paclitaxel em 25% Segunda ocorrência: Reduzir o paclitaxel em 50% Se o atraso for superior a 3 semanas ou recorrência da neuropatia ocorrer, omita o paclitaxel							
	Terceiro ou Quarto Grau			Omitir paclitaxel							
	Mucosite e estomatite										
	Segundo Grau			Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir o paclitaxel em 25% Terceira ocorrência: Reduzir o paclitaxel em 50% Quarta ocorrência: Omitir paclitaxel							
	Terceiro ou Quarto Grau			Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir o paclitaxel em 50%							

		Segunda ocorrência: Omitir o paclitaxel
Toxicidade cardíaca		
Considere o encaminhamento a um cardiologista se ocorrer alguma das seguintes situações		
Fração de Ejeção Ventricular 40% a 45% E/OU declínio de 10% ou mais em relação ao valor basal	Adiar o trastuzumabe, repetir a avaliação da Fração de Ejeção Ventricular dentro de 3 semanas Interromper o tratamento se a Fração de Ejeção Ventricular não tiver se recuperado dentro de 10% dos valores iniciais	
Fração de Ejeção Ventricular inferior a 40%	Adiar o trastuzumabe, repetir avaliação da Fração de Ejeção Ventricular dentro de 3 semanas Interromper o tratamento se Fração de Ejeção Ventricular inferior a 40% for confirmada	
Insuficiência Cardíaca Congestiva Sintomática (ICC)	Descontinuar o trastuzumabe	
Doses perdidas de trastuzumabe		
Por 6 semanas ou menos	Não é necessária modificação de dose Administre trastuzumabe o mais rápido possível, ou seja, não espere até o próximo ciclo planejado	
Por mais de 6 semanas	Recarregar trastuzumabe com dose de 8mg/kg. Doses subsequentes de 6mg/kg devem então ser administradas a cada 3 semanas, de acordo com o ciclo anterior	
Referência:		
1. New England Journal of Medicine; Nº. 353; Page: 1673; 2005.		

Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo
Paclitaxel Pertuzumabe Trastuzumabe (Alternativo)	1º.	Trastuzumabe	Ataque: 8mg/kg Manutenção: 6mg/kg	E.V S.F 0,9% 250mL	Ataque: 90 minutos Manutenção: 30 minutos	D1	21 dias	4 Ciclos com Paclitaxel Trastuzumabe Pertuzumabe completar 17 Ciclos	Moderado	D1: Ataque: 7:30 D1: Manutenção: 5:00
	2º.	Pertuzumabe	Ataque: 840mg Manutenção: 420mg	E.V S.F 0,9% 250mL [1,6-3mg/mL]	Ataque: 60 minutos Manutenção: 30-60 minutos	D1				
	3º.	Difenidramina	50mg	E.V S.F 0,9% 100mL	30 minutos	D1				
	4º.	Cimetidina	300mg	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1				
	5º.	Dexametasona	20mg	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1				
	6º.	Paclitaxel	175mg/m²	E.V S.F 0,9% 250mL S/PVC [0,3-1,2mg/mL]	60 minutos	D1				
	7º.	S.F 0,9%	1 Frasco	E.V S.F 0,9% 100mL	10 minutos	D1				
Ajustes posológicos: Todas as reduções de dose são calculadas como uma percentagem da dose inicial. Reduções de dose não são recomendadas para o trastuzumabe.										
Toxicidade hematológica										
Contagem Absoluta de Neutrófilos x 10³/L (exame de sangue pré-tratamento)										
1.000 a menos de 1.500			O tratamento deve continuar se o paciente estiver clinicamente bem							
500 a menos de 1.000			Adiar o tratamento até a recuperação							
menos de 500			Atrasar o tratamento até a recuperação e reduzir o paclitaxel em 25% nos ciclos subsequentes							
Neutropenia febril			Atrasar o tratamento até a recuperação e reduzir o paclitaxel em 25% nos ciclos subsequentes							
Plaquetas x 10³/L (exame de sangue pré-tratamento)										
75 a menos de 100			A recomendação geral é adiar, porém se o paciente estiver clinicamente bem pode ser apropriado continuar o tratamento							
50 a menos de 75			Adiar o tratamento até a recuperação							
menos de 50			Atrasar o tratamento até a recuperação e reduzir o paclitaxel em 25% nos ciclos subsequentes							
Recomendações de dosagem renal										
Cl/Cr (mL/min/1,73m²)				Paclitaxel				Trastuzumabe		
≥60				Dose completa				Dose completa		
45 – 59				Dose completa				Dose completa		
30 – 44				Dose completa				Dose completa		
15 – 29				Dose completa				Dose completa		
<15 (sem terapia de substituição renal)				Dose completa; potencial para aumento do risco de eventos adversos				Dose completa		
Considere se há evento adverso relacionado ao sistema imunológico.										
Insuficiência hepática										
Disfunção hepática										
Leve				Reduzir o paclitaxel em 25%						
Moderado				Reduzir o paclitaxel em 50%						
Grave				Omitir paclitaxel						
Neuropatia periférica										
Segundo Grau			Atrasar o tratamento até que a toxicidade seja resolvida para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir o paclitaxel em 25% Segunda ocorrência: Reduzir o paclitaxel em 50% Se o atraso for superior a 3 semanas ou recorrência da neuropatia ocorrer, omita o paclitaxel							
Terceiro ou Quarto Grau			Omitir paclitaxel							
Mucosite e estomatite										
Segundo Grau			Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir o paclitaxel em 25%							

	Terceira ocorrência: Reduzir o paclitaxel em 50% Quarta ocorrência: Omitir paclitaxel
Terceiro ou Quarto Grau	Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir o paclitaxel em 50% Segunda ocorrência: Omitir o paclitaxel
Toxicidade cardíaca	
Considere o encaminhamento a um cardiologista se ocorrer alguma das seguintes situações	
Fração de Ejeção Ventricular 40% a 45% E/OU declínio de 10% ou mais em relação ao valor basal	Adiar o trastuzumabe, repetir a avaliação da Fração de Ejeção Ventricular dentro de 3 semanas Interromper o tratamento se a Fração de Ejeção Ventricular não tiver se recuperado dentro de 10% dos valores iniciais
Fração de Ejeção Ventricular inferior a 40%	Adiar o trastuzumabe, repetir avaliação da Fração de Ejeção Ventricular dentro de 3 semanas Interromper o tratamento se Fração de Ejeção Ventricular inferior a 40% for confirmada
Insuficiência Cardíaca Congestiva Sintomática (ICC)	Descontinuar o trastuzumabe
Doses perdidas de trastuzumabe	
Por 6 semanas ou menos	Não é necessária modificação de dose Administre trastuzumabe o mais rápido possível, ou seja, não espere até o próximo ciclo planejado
Por mais de 6 semanas	Recarregar trastuzumabe com dose de 8mg/kg. Doses subsequentes de 6mg/kg devem então ser administradas a cada 3 semanas, de acordo com o ciclo anterior
Referência:	
1. New England Journal of Medicine; Nº. 377; Page: 122; 2017.	

Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo	
TC Ciclofosfamida Docetaxel	1º.	Difenidramina	50mg	E.V S.F 0,9% 100mL [2,5mg/mL]	30 minutos	D1	21 dias	4-6 Ciclos	Alto	3:00	
	2º.	Cimetidina	300mg	E.V S.F 0,9% 100mL [6-15mg/mL]	15 minutos	D1					
	3º.	Akynzeo 300mg/0,56mg (não SUS) Cápsula ou	1 Cápsula	V.O	N.A	D1					
		Ondansetrona	16mg								E.V S.F 0,9% 100mL [0,16mg/mL] [4-10mg/mL]
	4º.	Dexametasona	20mg								
	5º.	Docetaxel	75mg/m²	E.V S.F 0,9% 250mL [0,3-0,74mg/mL]	60 minutos	D1					
	6º.	Ciclofosfamida	600mg/m²	E.V S.F 0,9% 250mL	30 minutos	D1					
	7º.	S.F 0,9%	1 Frasco	E.V S.F 0,9% 100mL	10 minutos	D1					
	8º.	Granulokine	300mcg	S.C Pronto para uso	N.A	D5-D9					
	9º.	Dexametasona Comprimido 4mg	4mg	V.O	N.A	D2-D4 12/12 horas					
	10º.	Ondansetrona Comprimido 8mg	8mg	V.O	N.A	D2-D4 12/12 horas SUS					
	Ajustes posológicos:										
	Toxicidade hematológica										
	Contagem Absoluta de Neutrófilos x 10³/L (exame de sangue pré-tratamento)										
	500 a menos de 1.000			Adiar o tratamento até a recuperação							
	menos de 500			Adie o tratamento até a recuperação. Considere reduzir o docetaxel e a ciclofosfamida em 25% nos ciclos subsequentes							
	Neutropenia febril			Adie o tratamento até a recuperação. Considere reduzir o docetaxel e a ciclofosfamida em 25% nos ciclos subsequentes							
	Plaquetas x 10³/L (exame de sangue pré-tratamento)										
	75 a menos de 100			O tratamento deve continuar se o paciente estiver clinicamente bem							
	50 a menos de 75			Adiar o tratamento até a recuperação							
	menos de 50			Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir o docetaxel e a ciclofosfamida em 25% nos ciclos subsequentes							
	Recomendações de dosagem renal										
Cl/Cr (mL/min/1,73m²)			Ciclofosfamida				Docetaxel				
≥60			Dose completa				Dose completa				
45-59			Dose completa				Dose completa				
30-44			Dose completa				Dose completa				
15-29			Dose completa Potencial para aumento do risco de eventos adversos				Dose completa				
<15 (sem terapia de substituição renal)			Descontinuar				Dose completa				
Insuficiência hepática											
Disfunção hepática											
Mínimo			Reduzir o docetaxel em 25%								
Leve			Reduzir o docetaxel em 50%								
Moderado/grave			Omitir docetaxel								
Neuropatia periférica											
Segundo Grau que está presente no início do próximo ciclo			Reduzir o docetaxel em 25%, se persistir, reduzir o docetaxel em 50%								
Terceiro ou Quarto Grau			Omitir docetaxel								

	Mucosite e estomatite	
	Segundo Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir docetaxel e ciclofosfamida em 25% Terceira ocorrência: Reduzir docetaxel e ciclofosfamida em 50% Quarta ocorrência: Suspender quimioterapia
	Terceiro ou Quarto Grau	Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir docetaxel e ciclofosfamida em 50% Segunda ocorrência: Suspender quimioterapia
	Diarréia	
	Segundo Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir docetaxel e ciclofosfamida em 25% Terceira ocorrência: Reduzir docetaxel e ciclofosfamida em 50% Quarta ocorrência: Suspender quimioterapia
	Terceiro ou Quarto Grau	Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir docetaxel e ciclofosfamida em 50% Segunda ocorrência: Suspender quimioterapia
	Referência:	
	1. Journal of Clinical Oncology; Nº. 27; Page: 1177; 2009.	

Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo	
TCH-P Carboplatina Docetaxel Pertuzumabe Trastuzumabe	1º.	Trastuzumabe	Ataque: 8mg/kg Manutenção: 6mg/kg	E.V S.F 0,9% 250mL	Ataque: 90 minutos Manutenção: 30 minutos	D1	21 dias	6 Ciclos com Carboplatina Docetaxel Trastuzumabe Pertuzumabe completar 17 Ciclos	Alto	D1: Ataque: 6:30 D1: Manutenção: 5:30 Manutenção Trastuzumabe Pertuzumabe: 3:30	
	2º.	Pertuzumabe (Pode ou não ser escalonado)	Ataque: 840mg Manutenção: 420mg	E.V S.F 0,9% 250mL [1,6-3mg/mL]	Ataque: 60 minutos Manutenção: 30-60 minutos	D1					
	3º.	Difenidramina	50mg	E.V S.F 0,9% 100mL [2,5mg/mL]	30 minutos	D1					
	4º.	Cimetidina	300mg	E.V S.F 0,9% 100mL [6-15mg/mL]	15 minutos	D1					
	5º.	Akynzeo 300mg/0,56mg (não SUS) Cápsula ou	1 Cápsula	V.O	N.A	D1					
		Ondansetrona	16mg	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1					
	6º.	Dexametasona	20mg	E.V S.F 0,9% 250mL [0,3-0,74mg/mL]	60 minutos	D1					
	7º.	Docetaxel	75mg/m²	E.V S.G 5% 500mL [0,5-2mg/m]	60 minutos	D1					
	8º.	Carboplatina	AUC 6	E.V S.F 0,9% 100mL	10 minutos	D1					
	9º.	S.F 0,9%	1 Frasco	V.O	N.A	D2-D4 12/12 horas					
	10º.	Dexametasona Comprimido 4mg	4mg	V.O	N.A	D2-D4 12/12 horas					
Ou TCH Carboplatina Docetaxel Trastuzumabe (Sem Pertuzumabe)	11º.	Ondansetrona Comprimido 8mg	8mg	V.O	N.A	SUS					
	Ajustes posológicos: Reduções de dose não são recomendadas para pertuzumabe e trastuzumabe. Pertuzumabe deve ser descontinuado se trastuzumabe for descontinuado.										
	Toxicidade hematológica										
	Contagem Absoluta de Neutrófilos x 10⁹/L (exame de sangue pré-tratamento)										
	500 a menos de 1.000			Adiar o tratamento até a recuperação							
	menos de 500			Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir o docetaxel e a carboplatina em 25% nos ciclos subsequentes							
	Neutropenia febril			Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir o docetaxel e a carboplatina em 25% nos ciclos subsequentes							
	Plaquetas x 10⁹/L (exame de sangue pré-tratamento)										
	75 a menos de 100			O tratamento deve continuar se o paciente estiver clinicamente bem							
	50 a menos de 75			Adiar o tratamento até a recuperação							
	menos de 50			Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir o docetaxel e a carboplatina em 25% nos ciclos subsequentes							
	Recomendações de dosagem renal										
	Cl/Cr (mL/min/1,73m2)			Carboplatina			Docetaxel		Pertuzumabe		Trastuzumabe
	≥60			Alvo AUC usando a fórmula de Calvert			Dose completa		Dose completa		Dose completa
	45-59			Alvo AUC usando a fórmula de Calvert			Dose completa		Dose completa		Dose completa
	30-44			Alvo AUC usando a fórmula de Calvert			Dose completa		Dose completa		Dose completa
	15-29			Reduzir o Alvo da AUC usando a fórmula de Calvert ou Considere protocolo alternativo			Dose completa		Dose completa		Dose completa
	<15 (sem terapia de substituição renal)			Descontinuar			Dose completa		Dose completa		Dose completa
	Insuficiência hepática										

Disfunção hepática	
Mínimo	Reduzir o docetaxel em 25%
Leve	Reduzir o docetaxel em 50%
Moderado/grave	Omitir docetaxel
Neuropatia periférica	
Segundo Grau que está presente no início do próximo ciclo	Reduzir o docetaxel em 25%, se persistir, reduzir o docetaxel em 50%
Terceiro ou Quarto Grau	Omitir docetaxel
Mucosite e estomatite	
Segundo Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade seja resolvida para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir docetaxel e carboplatina em 25% Terceira ocorrência: Reduzir docetaxel e carboplatina em 50% Quarta ocorrência: Omitir docetaxel e carboplatina
Terceiro ou Quarto Grau	Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir docetaxel e carboplatina em 50% Segunda ocorrência: Omitir docetaxel e carboplatina
Diarréia	
Segundo Grau	Adie o tratamento até que a toxicidade seja resolvida para Primeiro Grau ou menos e considere reduzir a dose para ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir docetaxel e carboplatina em 25% Terceira ocorrência: Reduzir docetaxel e carboplatina em 50 % Quarta ocorrência: Omitir docetaxel e carboplatina
Terceiro ou Quarto Grau	Adie o tratamento até que a toxicidade seja resolvida para Primeiro Grau ou menos e considere reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir docetaxel e carboplatina em 50% Segunda ocorrência: Omitir docetaxel e carboplatina
Toxicidade cardíaca	
Considere o encaminhamento a um cardiologista se ocorrer alguma das seguintes situações	
Fração de Ejeção Ventricular 40% a 45% E/OU declínio de 10% ou mais em relação ao valor basal	Atrasar pertuzumabe e trastuzumabe. Repita a avaliação da Fração de Ejeção Ventricular dentro de 3 semanas. Considere descontinuar o tratamento se a Fração de Ejeção Ventricular não tiver recuperado dentro de 10% do valor basal
Fração de Ejeção Ventricular inferior a 40%	Atrasar pertuzumabe e trastuzumabe. Repita a avaliação da Fração de Ejeção Ventricular dentro de 3 semanas. Interromper o tratamento se for confirmada Fração de Ejeção Ventricular inferior a 40%
Insuficiência Cardíaca Congestiva Sintomática (ICC)	Descontinuar pertuzumabe e trastuzumabe
Doses perdidas de trastuzumabe	
Por 6 semanas ou menos	Não é necessária modificação de dose. Administre trastuzumabe o mais rapidamente possível, ou seja, não espere até ao próximo ciclo planejado.
Por mais de 6 semanas	Recarregar trastuzumabe com dose de 8mg/kg. Doses subsequentes de 6mg/kg devem então ser administradas a cada 3 semanas, de acordo com o ciclo anterior.
Doses perdidas de pertuzumabe	
Por 6 semanas ou menos	Não é necessária modificação de dose. Administre pertuzumabe numa dose de 420mg o mais rapidamente possível, ou seja, não espere até ao próximo ciclo planejado.
Por mais de 6 semanas	Recarregue pertuzumabe com uma dose de 840mg. As doses subsequentes de 420mg devem então ser administradas a cada 3 semanas, de acordo com o ciclo anterior.

Referência:
1. Ann Oncology; Nº. 24; Page: 2278; 2013.

Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo
	1º.	Ondansetrona	16mg	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1	21 dias	4-6 Ciclos	Baixo	Primeira Infusão: 3:00 Demais Infusões: 2:00
	2º.	Trastuzumabe Entansina	3,6mg/kg	E.V S.F 0,9% 250mL	1º. 90 minutos Demais: 30 minutos	D1				
	3º.	S.F 0,9%	1 Frasco	E.V S.F 0,9% 100mL	10 minutos	D1				
	4º.	Ondansetrona Comprimido 8mg	8mg	V.O	N.A	D2-D4 12/12 horas SUS				
Observações: Iniciar o tratamento dentro de 12 semanas após a cirurgia. Radioterapia adjuvante concomitante e/ou terapia endócrina foram permitidas no estudo. Ajustes posológicos: As modificações de dose foram adaptadas das informações do produto, do ensaio e do consenso do comitê de referência. Devem ocorrer no máximo 2 reduções de dose antes da descontinuação. A dose não deve ser aumentada novamente após ter sido feita uma redução da dose.										
Trastuzumabe Entansina TD-M1	Modificações na dose de trastuzumabe entansina para eventos adversos									
	Nível de dose		Dose							
	Dose recomendada		3,6mg/kg							
	Primeira redução da dose		3mg/kg							
	Redução da segunda dose		2,4mg/kg							
	Toxicidade hematológica									
	Plaquetas x 10º/L (exame de sangue pré-tratamento)									
	25 a menos de 75		Adie o tratamento até que as plaquetas sejam maiores ou iguais a 75 e reinicie o trastuzumabe entansina da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reinicie o trastuzumabe entansina na mesma dose Segunda ocorrência: Considere reiniciar o trastuzumabe entansina no nível de dose imediatamente inferior							
	menos de 25		Adiar o tratamento até que as plaquetas sejam maiores ou iguais a 75 e reiniciar o trastuzumabe entansina no nível de dose imediatamente inferior							
	Recomendações de dosagem renal									
	Cl/Cr (mL/min/1,73m²)					Trastuzumabe entansina				
	≥60					Dose completa				
	45-59					Dose completa				
	30-44					Dose completa				
	15-29					Dose completa				
	<15 (sem terapia de substituição renal)					Dose completa				
	Insuficiência hepática									
	Disfunção hepática pré-existente									
	Leve a moderado					Não são necessárias modificações de dose				
	Grave					Não recomendado porque o trastuzumabe entansina não foi estudado em doentes com Comprometimento hepático grave				
	Hepatotoxicidade induzida por trastuzumabe entansina									
	Aumento das transaminases séricas (ALT/AST)									
	ALT maior que 3 x LSN a 20 x LSN					Adiar o tratamento até que a ALT seja 3 x LSN ou menos e reiniciar trastuzumabe entansina no nível de dose imediatamente inferior				
	AST maior que 3 x LSN a 5 x LSN					Adiar o tratamento até que o AST seja 3 x LSN ou menos e reiniciar trastuzumabe entansina no mesmo nível de dose				
	AST maior que 5 x LSN a 20 x LSN					Adiar o tratamento até que o AST seja 3 x LSN ou menos e reiniciar o trastuzumabe entansina no nível de dose imediatamente inferior				
	ALT/AST maior que 20 x LSN					Descontinuar trastuzumabe entansina				
	Hiperbilirrubinemia									
	Bilirrubina maior que 1 x LSN a 2 x LSN					Adiar o tratamento até que a bilirrubina seja 1 x LSN ou menos e, em seguida, reiniciar o trastuzumabe entansina no nível de dose imediatamente inferior				
	Bilirrubina maior que 2 x LSN					Descontinuar trastuzumabe entansina				
	Hiperplasia Regenerativa Nodular (HNR)									
	Sintomas clínicos de hipertensão portal e/ou imagem de					Descontinuar permanentemente o trastuzumabe entansina				

tomografia computadorizada (TC) semelhante à cirrose, sem elevação da função hepática ou outros sinais de cirrose			
Neuropatia periférica			
Terceiro ou Quarto Grau	Adiar o tratamento até que os sintomas desapareçam ou melhorem para Segundo Grau ou menos e continue a monitorar		
Toxicidade cardíaca			
Considere o encaminhamento a um cardiologista se ocorrer alguma das seguintes situações			
Fração de Ejeção Ventricular 45% a menos de 50% E declínio de 10% ou mais em relação ao valor basal		Adiar o tratamento, repetir a avaliação da Fração de Ejeção Ventricular dentro de 3 semanas após a última avaliação Descontinuar o trastuzumabe entansina se a Fração de Ejeção Ventricular for inferior a 50% e não tiver recuperado dentro de 10% dos pontos iniciais	
Fração de Ejeção Ventricular 45% a menos de 50% E declínio de 10% ou menos em relação ao valor basal		Continuar o tratamento, repetir a avaliação da Fração de Ejeção Ventricular dentro de 3 semanas após a última avaliação	
Fração de Ejeção Ventricular inferior a 45%		Adiar o tratamento, repetir a avaliação da Fração de Ejeção Ventricular dentro de 3 semanas após a última avaliação Descontinuar o trastuzumabe entansina se for confirmada uma Fração de Ejeção Ventricular inferior a 45%	
Insuficiência Cardíaca Congestiva Sintomática (ICC) ou Disfunção sistólica ventricular esquerda Terceiro ou Quarto Grau ou insuficiência cardíaca ou Insuficiência cardíaca Segundo Grau e Fração de Ejeção Ventricular inferior a 45%		Descontinuar trastuzumabe entansina	
Pneumonite relacionada à radioterapia			
Segundo Grau	Descontinuar o trastuzumabe entansina se não resolver com o tratamento padrão		
Terceiro ou Quarto Grau	Descontinuar trastuzumabe entansina		
Doença pulmonar intersticial (DPI)/ pneumonite (não relacionada à radioterapia)			
Qualquer nota	Descontinuar permanentemente o trastuzumabe entansina		
Doses perdidas de trastuzumabe entansina			
Se uma dose planejada for atrasada ou esquecida, administre o mais rápido possível na taxa de infusão tolerada mais recentemente; não espere até o próximo ciclo planejado. Após um atraso ou esquecimento de dose, ajuste o esquema de administração para manter um intervalo entre doses de 3 semanas.			
Referência: CANCER Res.: abstract GS1-05; Nº. 80; 2020.			

Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo
	1º.	Ondansetrona	16mg	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1	21 dias	14 Ciclos Adjuvância	Baixo	Primeira Infusão: 3:00 Demais Infusões: 2:00
	2º.	Trastuzumabe Deruxtecana	5,4mg/kg	E.V S.G 5% 100mL	1º. 90 Demais: 30 minutos	D1				
	3º.	S.F 0,9%	1 Frasco	E.V S.F 0,9% 100mL	10 minutos	D1		T.L. P.D. Metastática		
	4º.	Ondansetrona Comprimido 8mg	8mg	V.O	N.A	D2-D4 12/12 horas SUS				
Observações: Poderá ser usado para doenças do Trato Gastrointestinal e Pulmão Não-Pequenas Células na dose de 6,4mg/kg a cada 21 dias ate P.D. ou T.L. Ajustes posológicos: A dose não deve ser aumentada novamente após ter sido feita uma redução da dose. Se for necessária uma redução adicional da dose abaixo de 3,2mg/kg, interrompa o trastuzumabe deruxtecana.										
Trastuzumabe Deruxtecana	Esquema de redução da dose de trastuzumabe deruxtecana									
	Dose recomendada		5,4mg/kg							
	Primeira redução da dose		4,4mg/kg							
	Redução da segunda dose		3,2mg/kg							
	Toxicidade hematológica									
	Contagem Absoluta de Neutrófilos x 10 ⁹ /L									
	500 a menos de 1.000		Adiar o tratamento até a recuperação (Contagem Absoluta de Neutrófilos é maior ou igual a 1,0) e então retomar o trastuzumabe deruxtecana na mesma dose							
	menos de 500		Atrasar o tratamento até a recuperação (Contagem Absoluta de Neutrófilos é maior ou igual a 1,0) e então retomar o trastuzumabe deruxtecana no nível de dose imediatamente inferior.							
	Neutropenia febril		Atrasar o tratamento até a recuperação (Contagem Absoluta de Neutrófilos é maior ou igual a 1,0) e então retomar o trastuzumabe deruxtecana no nível de dose imediatamente inferior.							
	Plaquetas x 10 ⁹ /L									
	25 a menos de 50		Adiar o tratamento até a recuperação (as plaquetas são maiores ou iguais a 75) e então retomar o trastuzumabe deruxtecana da seguinte forma: Recuperação em 7 dias: retomar o trastuzumabe deruxtecana na mesma dose Recuperação superior a 7 dias: retomar o trastuzumabe deruxtecana no nível de dose imediatamente inferior							
	menos de 25		Adie o tratamento até a recuperação (as plaquetas são maiores ou iguais a 75) e depois reinicie o trastuzumabe deruxtecana no nível de dose imediatamente inferior.							
	Recomendações de dosagem renal									
	Cl/Cr (mL/min/1,73m²)		Dose recomendada							
	≥30		Não é necessária modificação de dose							
	<30		Redução 20%							
	Insuficiência hepática									
	Disfunção hepática pré-existente									
	Leve		Não são necessárias modificações de dose							
	Moderado a grave		Redução 25%							
	Hepatotoxicidade induzida por trastuzumabe deruxtecana									
	Aumento das transaminases séricas (ALT/AST)									
	Segundo Grau		Não são necessárias modificações de dose							
	Terceiro Grau ou sem metástases hepáticas ou com metástases hepáticas e AST ou ALT basal ≤3 x LSN		Adiar o tratamento até a recuperação para Primeiro Grau se o valor basal for ≤3 x LSN, caso contrário, até a recuperação para ≤o valor basal, então retomar o trastuzumabe deruxtecana da seguinte forma: Recuperação em 7 dias: na mesma dose Recuperação superior a 7 dias: no próximo nível de dose mais baixo							
	AST ou ALT >8,0 a 20,0 × LSN se o valor basal fosse normal OU >8,0 a 20,0 × valor basal se o valor basal fosse anormal OU com metástases hepáticas e valor basal >3 × LSN		Adie o tratamento até a recuperação ≤ao valor basal e, em seguida, reinicie o trastuzumabe deruxtecana da seguinte forma: Recuperação em 7 dias: na mesma dose Recuperação superior a 7 dias: no próximo nível de dose mais baixo							
	Quarto Grau		Descontinuar permanentemente o trastuzumabe deruxtecana							
	Hiperbilirrubinemia									

Segundo Grau	Não são necessárias modificações de dose se houver síndrome de Gilbert ou metástases hepáticas no início do estudo Se não houver síndrome de Gilbert ou metástases hepáticas no início do estudo, adie o tratamento até a recuperação para Primeiro Grau e depois reinicie o trastuzumabe deruxtecana da seguinte forma: Recuperação em 7 dias: na mesma dose Recuperação superior a 7 dias: no próximo nível de dose mais baixo
Terceiro Grau	Se não houver síndrome de Gilbert ou metástases hepáticas no início do estudo, adie o tratamento até a recuperação para Primeiro Grau e então: Recuperação em 7 dias: retomar trastuzumabe deruxtecana no nível de dose imediatamente inferior Recuperação superior a 7 dias: descontinuar trastuzumabe deruxtecana Se houver síndrome de Gilbert ou metástases hepáticas no início do estudo, adie o tratamento até a recuperação para Grau <2 e então: Recuperação em 7 dias: retomar trastuzumabe deruxtecana no nível de dose imediatamente inferior Recuperação superior a 7 dias: descontinuar trastuzumabe deruxtecana
Quarto Grau	Descontinuar permanentemente o trastuzumabe deruxtecana
Aumento das transaminases séricas (ALT/AST) com hiperbilirrubinemia	
ALT/AST ≥3 x LSN e bilirrubina >2 x LSN	Atrasar o tratamento. Se a lesão hepática induzida por medicamento for excluída, considere retomar o trastuzumabe deruxtecana. Se a lesão hepática induzida por medicamento não puder ser excluída, descontinuar permanentemente o trastuzumabe deruxtecana
Toxicidade cardíaca	
Considere o encaminhamento a um cardiologista se ocorrer alguma das seguintes situações	
Fração de Ejeção Ventricular 40% a 45% E declínio absoluto de 10% a 20% em relação ao valor basal	Atrasar o tratamento, repetir a avaliação da Fração de Ejeção Ventricular dentro de 3 semanas Se a Fração de Ejeção Ventricular recuperar até 10% do valor basal, retomar o trastuzumabe deruxtecana na mesma dose Descontinuar o trastuzumabe deruxtecana se a Fração de Ejeção Ventricular não tiver se recuperado até 10% do valor basal
Fração de Ejeção Ventricular menor que 40% OU declínio absoluto de 20% ou maior em relação ao valor basal	Adiar o tratamento, repetir a avaliação da Fração de Ejeção Ventricular dentro de 3 semanas Descontinuar o trastuzumabe deruxtecana se a Fração de Ejeção Ventricular for inferior a 40% OU for confirmada uma diminuição absoluta em relação ao valor basal superior a 20%
Insuficiência Cardíaca Congestiva Sintomática (ICC)	Descontinuar permanentemente o trastuzumabe deruxtecana
Doença pulmonar intersticial (DPI)/ pneumonite	
DPI/pneumonite assintomática de Primeiro Grau	Considere iniciar corticosteróides conforme apropriado Adiar o tratamento até a recuperação para Grau 0 e depois retomar o trastuzumabe deruxtecana da seguinte forma: Recuperação em 28 dias: na mesma dose Recuperação por mais de 28 dias: no próximo nível de dose mais baixo
Segundo Grau DPI/pneumonite sintomática	Iniciar corticosteróides conforme apropriado Descontinuar permanentemente o trastuzumabe deruxtecana
Doses perdidas de trastuzumabe deruxtecana	
Se uma dose planejada for atrasada ou esquecida, administre o mais rápido possível na taxa de infusão tolerada mais recentemente; não espere até ao próximo ciclo planejado. Após um atraso ou esquecimento de uma dose, ajuste o esquema de administração para manter um intervalo entre doses de 3 semanas.	
Referência: 1. BC CANCER AGENCY.	

Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo
Abemaciclibe (Combinado com IA, Tamoxifeno ou Fulvestranto)	1º.	Abemaciclibe Comprimido 50mg 100mg 150mg 200mg	150mg	V.O	12/12 horas	Contínuo	Contínuo	T.L. P.D.	Moderado	Retirada 30 minutos
	Ajustes posológicos:									
	Modificações na dose de abemaciclibe para eventos adversos									
	Nível de dose		Dose							
	Dose recomendada		150mg duas vezes ao dia							
	Primeira redução da dose		100mg duas vezes ao dia							
	Redução da segunda dose		50mg duas vezes ao dia							
	Nota: Se for necessária uma redução adicional da dose abaixo de 50mg duas vezes ao dia, interrompa o abemaciclibe.									
	Toxicidade hematológica									
	Contagem Absoluta de Neutrófilos x 10 ⁹ /L									
	500 a menos de 1.000		Suspender o abemaciclibe até que a Contagem Absoluta de Neutrófilos seja maior ou igual a 1,0 e, em seguida, retomar o abemaciclibe da seguinte forma: Primeira ocorrência: não é necessária modificação de dose Ocorrências subsequentes: próximo nível de dose mais baixo							
	menos de 500		Suspender o abemaciclibe até que a Contagem Absoluta de Neutrófilos seja maior ou igual a 1,0 e, em seguida, retomar o abemaciclibe no próximo nível de dose mais baixo							
	Neutropenia febril		Suspender o abemaciclibe até que a Contagem Absoluta de Neutrófilos seja maior ou igual a 1,0 e a febre foi resolvida, então reinicie o abemaciclibe no próximo nível de dose mais baixo Se o G-CSF for necessário, suspender o abemaciclibe por pelo menos 48 horas após a última administração de G-CSF e até que a Contagem Absoluta de Neutrófilos seja maior ou igual a 1,0, depois retomar o abemaciclibe no nível de dose imediatamente inferior (a menos que já tenha sido reduzido devido à toxicidade que resultou no uso de G-CSF)							
	Plaquetas x 10 ⁹ /L									
	25 a menos de 50		Suspender o abemaciclibe até que as plaquetas sejam maiores ou iguais a 50 e, em seguida, retomar o abemaciclibe da seguinte forma: Primeira ocorrência: não é necessária modificação de dose Ocorrências subsequentes: próximo nível de dose mais baixo							
	menos de 25		Suspender o abemaciclibe até que as plaquetas sejam maiores ou iguais a 50 e, em seguida, retomar o abemaciclibe no próximo nível de dose mais baixo							
	Recomendações de dosagem renal									
	Cl/Cr (mL/min/1,73m²)			Dose recomendada						
	≥30			Não é necessária modificação de dose						
	<30			Este medicamento não foi estudado em pacientes com disfunção renal grave						
	Insuficiência hepática									
	Disfunção hepática (no início)									
	Leve ou moderado			Não é necessária modificação de dose						
	Grave			Comece com 150mg uma vez ao dia						
	Hepatotoxicidade (durante o tratamento)									
	ALT Segundo Grau (>3 a 5 x LSN)			Primeira ocorrência: não é necessária interrupção da dose Ocorrências subsequentes: suspender o abemaciclibe até que a toxicidade tenha sido resolvida para o Grau basal ou Primeiro Grau e, em seguida, retomar o abemaciclibe no próximo nível de dose mais baixo						
	ALT Terceiro Grau (>5 a 20 x LSN)			Suspender o abemaciclibe até que a toxicidade tenha sido resolvida para o Grau basal ou Primeiro Grau e, em seguida, retomar o abemaciclibe no próximo nível de dose mais baixo						
	ALT Quarto Grau (>20 x LSN)			Cessar abemaciclibe						
	Diarréia									
	Primeiro Grau		Iniciar o tratamento com agentes antidiarreicos, por exemplo, loperamida. Não é necessária modificação de dose							
	Segundo Grau		Iniciar o tratamento com agentes antidiarreicos, por exemplo, loperamida. Se a diarreia não desaparecer dentro de 24 horas para ≤Primeiro Grau, suspender o abemaciclibe até diarreia ≤Primeiro Grau e depois retomar o abemaciclibe da seguinte forma: Primeira ocorrência: não é necessária modificação de dose Ocorrências persistentes ou subsequentes: próximo nível de dose mais baixo							
	Terceiro ou Quarto Grau		Iniciar o tratamento com agentes antidiarreicos, por exemplo, loperamida. Suspender o abemaciclibe até diarreia ≤ a primeiro Grau e, em seguida, retomar o abemaciclibe no próximo nível de dose mais baixo							

	Doença pulmonar intersticial (DPI)/ pneumonite	
	Segundo Grau persistente ou recorrente que não remite com medidas de suporte máximas até o início ou Primeiro Grau em 7 dias	Suspender o abemaciclibe até que a toxicidade tenha sido resolvida até o valor basal ou Primeiro Grau e, em seguida, retomar o abemaciclibe no próximo nível de dose mais baixo
	Terceiro ou Quarto Grau	Cessar abemaciclibe
	Outras toxicidades	
	Segundo Grau persistente ou recorrente que não remite com medidas de suporte máximas até o início ou Primeiro Grau em 7 dias ou Terceiro ou Quarto Grau	Suspender o abemaciclibe até que a toxicidade seja ≤Primeiro Grau e depois retomar o abemaciclibe no próximo nível de dose mais baixo
Referência:		
1. New England Journal of Medicine; Nº. 35; Page: 3638; 2017.		
2. NPJ Breast CANCER; Nº. 5; Page: 5; 2019.		



Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo
Abemaciclibe Monodroga Linha Avançada	1º.	Abemaciclibe Comprimido 50mg 100mg 150mg 200mg	200mg	V.O	12/12 horas	Contínuo	Contínuo	T.L. P.D.	Mínimo	Retirada 30 minutos
	Ajustes posológicos:									
	Não há ajustes posológicos para tamoxifeno ou fulvestranto.									
	Modificações na dose de abemaciclibe para eventos adversos									
	Nível de dose		Dose							
	Dose recomendada		150mg duas vezes ao dia							
	Primeira redução da dose		100mg duas vezes ao dia							
	Redução da segunda dose		50mg duas vezes ao dia							
	Nota: Se for necessária uma redução adicional da dose abaixo de 50mg duas vezes ao dia, interrompa o abemaciclibe.									
	Toxicidade hematológica									
	Contagem Absoluta de Neutrófilos x 10%/L									
	500 a menos de 1.000		Suspender o abemaciclibe até que a Contagem Absoluta de Neutrófilos seja maior ou igual a 1,0 e, em seguida, retomar o abemaciclibe da seguinte forma: Primeira ocorrência: não é necessária modificação de dose Ocorrências subsequentes: próximo nível de dose mais baixo							
	menos de 500		Suspender o abemaciclibe até que a Contagem Absoluta de Neutrófilos seja maior ou igual a 1,0 e, em seguida, retomar o abemaciclibe no próximo nível de dose mais baixo							
	Neutropenia febril		Suspender o abemaciclibe até que a Contagem Absoluta de Neutrófilos seja maior ou igual a 1,0 e a febre foi resolvida, então reinicie o abemaciclibe no próximo nível de dose mais baixo Se o G-CSF for necessário, suspender o abemaciclibe por pelo menos 48 horas após a última administração de G-CSF e até que a Contagem Absoluta de Neutrófilos seja maior ou igual a 1,0, depois retomar o abemaciclibe no nível de dose imediatamente inferior (a menos que já tenha sido reduzido devido à toxicidade que resultou no uso de G-CSF)							
	Plaquetas x 10%/L									
	25 a menos de 50		Suspender o abemaciclibe até que as plaquetas sejam maiores ou iguais a 50 e, em seguida, retomar o abemaciclibe da seguinte forma: Primeira ocorrência: não é necessária modificação de dose Ocorrências subsequentes: próximo nível de dose mais baixo							
	menos de 25		Suspender o abemaciclibe até que as plaquetas sejam maiores ou iguais a 50 e, em seguida, retomar o abemaciclibe no próximo nível de dose mais baixo							
	Recomendações de dosagem renal									
	Cl/Cr (mL/min/1,73m²)			Dose recomendada						
	≥30			Não é necessária modificação de dose						
	<30			Este medicamento não foi estudado em pacientes com disfunção renal grave						
	Insuficiência hepática									
	Disfunção hepática (no início)									
	Leve ou moderado			Não é necessária modificação de dose						
	Grave			Comece com 150mg uma vez ao dia						
	Hepatotoxicidade (durante o tratamento)									
	ALT Segundo Grau (>3 a 5 x LSN)			Primeira ocorrência: não é necessária interrupção da dose Ocorrências subsequentes: suspender o abemaciclibe até que a toxicidade tenha sido resolvida para o Grau basal ou Primeiro Grau e, em seguida, retomar o abemaciclibe no próximo nível de dose mais baixo						
	ALT Terceiro Grau (>5 a 20 x LSN)			Suspender o abemaciclibe até que a toxicidade tenha sido resolvida para o Grau basal ou Primeiro Grau e, em seguida, retomar o abemaciclibe no próximo nível de dose mais baixo						
	ALT Quarto Grau (>20 x LSN)			Cessar abemaciclibe						
	Diarréia									
	Primeiro Grau		Iniciar o tratamento com agentes antidiarreicos, por exemplo, loperamida. Não é necessária modificação de dose							
	Segundo Grau		Iniciar o tratamento com agentes antidiarreicos, por exemplo, loperamida. Se a diarreia não desaparecer dentro de 24 horas para ≤Primeiro Grau, suspender o abemaciclibe até diarreia ≤Primeiro Grau e depois retomar o abemaciclibe da seguinte forma: Primeira ocorrência: não é necessária modificação de dose Ocorrências persistentes ou subsequentes: próximo nível de dose mais baixo							

	Terceiro ou Quarto Grau	Iniciar o tratamento com agentes antidiarreicos, por exemplo, loperamida. Suspende o abemaciclibe até diarreia ≤Primeiro Grau e, em seguida, retomar o abemaciclibe no próximo nível de dose mais baixo
	Doença pulmonar intersticial (DPI)/ pneumonite	
	Segundo Grau persistente ou recorrente que não remite com medidas de suporte máximas até o início ou Primeiro Grau em 7 dias	Suspende o abemaciclibe até que a toxicidade tenha sido resolvida até o valor basal ou Primeiro Grau e, em seguida, retomar o abemaciclibe no próximo nível de dose mais baixo
	Terceiro ou Quarto Grau	Cessar abemaciclibe
	Outras toxicidades	
	Segundo Grau persistente ou recorrente que não remite com medidas de suporte máximas até o início ou Primeiro Grau em 7 dias ou Terceiro ou Quarto Grau	Suspende o abemaciclibe até que a toxicidade seja ≤Primeiro Grau e depois retomar o abemaciclibe no próximo nível de dose mais baixo
Referência:		
1. Clinic Breast CANCER, Epubahead of Print; Nº. 30; 2020.		

Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo																																	
Alpelisibe Fulvestranto	1º.	Alpelisibe Comprimido 50mg 150mg 200mg	300mg	V.O	1 vez ao dia	Contínuo	Contínuo	T.L. P.D.	Mínimo	60 minutos																																	
	2º.	Fulvestranto Cada Seringa 250mg (Caixa com duas Seringas de 500mg)	500mg	I.M	N.A	Ataque: D1, D15, D28 Manutenção: D1	28 dias	T.L. P.D.	Mínimo																																		
	Fulvestranto não há ajustes posológicos para toxicidade hematológica, disfunção renal e hepatica.																																										
	Alpelisibe não há ajustes posológicos para disfunção renal e hepatica.																																										
	Ajustes posológicos:																																										
	<table><tr><th colspan="2">Níveis ajustes dose</th></tr><tr><td>Dose inicial (normal)</td><td>300mg uma vez ao dia</td></tr><tr><td>Nível de redução da primeira dose</td><td>250mg uma vez ao dia</td></tr><tr><td>Nível de redução da segunda dose</td><td>200mg uma vez ao dia</td></tr><tr><td colspan="2">Se forem necessárias reduções adicionais da dose, interrompa o alpelisibe.</td></tr></table>										Níveis ajustes dose		Dose inicial (normal)	300mg uma vez ao dia	Nível de redução da primeira dose	250mg uma vez ao dia	Nível de redução da segunda dose	200mg uma vez ao dia	Se forem necessárias reduções adicionais da dose, interrompa o alpelisibe.																								
	Níveis ajustes dose																																										
	Dose inicial (normal)	300mg uma vez ao dia																																									
	Nível de redução da primeira dose	250mg uma vez ao dia																																									
	Nível de redução da segunda dose	200mg uma vez ao dia																																									
Se forem necessárias reduções adicionais da dose, interrompa o alpelisibe.																																											
<table><tr><th colspan="2">Reações adversas cutâneas graves.</th></tr><tr><th colspan="2">Toxicidade dermatológica: erupção cutânea e cicatrizes</th></tr><tr><td>Primeiro Grau (<10% BSA com toxicidade cutânea ativa)</td><td>Não é necessário ajuste posológico de alpelisibe (a menos que a etiologia seja determinada como uma cicatriz). Iniciar corticoterapia tópica; considere adicionar um anti-histamínico oral para controlar os sintomas. Se a erupção cutânea ativa não melhorar dentro de 28 dias após a terapia apropriada, adicione um corticosteroide sistêmico em dose baixa. Descontinuar permanentemente o alpelisibe se uma SCAR for confirmada.</td></tr><tr><td>Segundo Grau (10% a 30% de BSA com toxicidade cutânea ativa)</td><td>Não é necessário ajuste posológico de alpelisibe (a menos que a etiologia seja determinada como uma cicatriz). Iniciar ou intensificar corticoterapia tópica e tratamento com anti-histamínico oral; considerar tratamento com corticosteroides sistêmicos em baixas doses. Se a erupção cutânea melhorar para ≤Primeiro Grau em 10 dias, o corticosteroide sistêmico poderá ser descontinuado. Descontinuar permanentemente o alpelisibe se uma SCAR for confirmada.</td></tr><tr><td>Terceiro Grau (por exemplo, erupção cutânea grave que não responde ao tratamento médico; >30% de ASC com toxicidade cutânea ativa)</td><td>Interromper o tratamento com alpelisibe; iniciar ou intensificar a terapia com corticosteroides tópicos/sistêmicos e o tratamento com anti-histamínicos orais. Se a etiologia não for uma SCAR, uma vez melhorada para ≤Primeiro Grau, retomar o alpelisibe no nível de dosagem imediatamente inferior. Descontinuar permanentemente o alpelisibe se uma SCAR for confirmada.</td></tr><tr><td>Quarto Grau (por exemplo, condições cutâneas bolhosas, com bolhas ou esfoliantes graves; qualquer % de ASC associada a superinfecção extensa, com indicação de antibióticos intravenosos; consequências potencialmente fatais)</td><td>Descontinuar permanentemente o alpelisibe.</td></tr><tr><td colspan="2">Considere uma consulta dermatológica para todos os Graus de erupção cutânea. A administração de anti-histamínicos antes do início da erupção cutânea pode diminuir a incidência/gravidade da erupção cutânea. Não reinicie o alpelisibe se tiver ocorrido SCAR anterior durante a terapêutica.</td></tr><tr><th colspan="2">Toxicidade GI: Diarréia ou colite</th></tr><tr><td>Primeiro Grau</td><td>Não é necessário ajuste posológico de alpelisibe; iniciar a terapia médica apropriada e monitorar conforme indicado clinicamente.</td></tr><tr><td>Segundo Grau</td><td>Interromper o tratamento com alpelisibe até melhoria para ≤Primeiro Grau e depois retomar com o mesmo nível de dose. Para recorrência ≥Segundo Grau, interromper o tratamento com alpelisibe até melhoria para ≤Primeiro Grau e depois retomar com o próximo nível de dose mais baixo. Iniciar ou intensificar a terapia médica apropriada e monitorar conforme indicado clinicamente.</td></tr><tr><td>Terceiro Grau</td><td>Interromper o tratamento com alpelisibe até melhoria para ≤Primeiro Grau e depois retomar com o próximo nível de dose mais baixo. Iniciar ou intensificar a terapia médica apropriada e monitorar conforme indicado clinicamente.</td></tr><tr><td>Quarto Grau</td><td>Descontinuar permanentemente o alpelisibe.</td></tr><tr><td colspan="2">Considere tratamento adicional (por exemplo, esteroides de ação entérica e/ou sistêmicos) para colite de Graus 2 e 3. Considere interromper alimentos que contenham lactose, álcool, laxantes, fibras, laxantes e suplementos alimentares de alta osmolaridade; incentivar a hidratação e pequenas refeições frequentes.</td></tr><tr><th colspan="2">Hiperglicemia: Com base nos valores de glicose plasmática em jejum (FPG)/glicemia em jejum.</th></tr><tr><td>Primeiro Grau (glicemia de jejum >LSN até 160mg/dL ou >LSN até 8,9mmol/L)</td><td>Não é necessário ajuste posológico de alpelisibe; iniciar ou intensificar a terapia anti-hiperglicêmica conforme descrito abaixo.</td></tr><tr><td>Segundo Grau (glicemia de jejum >160 a 250mg/dL ou >8,9 a 13,9mmol/L)</td><td>Não é necessário ajuste posológico de alpelisibe; iniciar ou intensificar a terapia anti-hiperglicêmica conforme descrito abaixo. Se a glicemia de jejum não diminuir para ≤160mg/dL ou 8,9mmol/L em²1 dias com terapia anti-hiperglicêmica apropriada, reduza a dose de alpelisibe em 1 nível de dose e continue a seguir as recomendações específicas do valor da glicemia de jejum.</td></tr><tr><td>Terceiro Grau (glicemia de jejum >250 a 500mg/dL ou >13,9 a 27,8mmol/L)</td><td>Interromper a terapia com alpelisibe; iniciar ou intensificar a terapia anti-hiperglicêmica conforme descrito abaixo e considerar medicamentos anti-hiperglicêmica adicionais por 1 a 2 dias conforme</td></tr></table>										Reações adversas cutâneas graves.		Toxicidade dermatológica: erupção cutânea e cicatrizes		Primeiro Grau (<10% BSA com toxicidade cutânea ativa)	Não é necessário ajuste posológico de alpelisibe (a menos que a etiologia seja determinada como uma cicatriz). Iniciar corticoterapia tópica; considere adicionar um anti-histamínico oral para controlar os sintomas. Se a erupção cutânea ativa não melhorar dentro de 28 dias após a terapia apropriada, adicione um corticosteroide sistêmico em dose baixa. Descontinuar permanentemente o alpelisibe se uma SCAR for confirmada.	Segundo Grau (10% a 30% de BSA com toxicidade cutânea ativa)	Não é necessário ajuste posológico de alpelisibe (a menos que a etiologia seja determinada como uma cicatriz). Iniciar ou intensificar corticoterapia tópica e tratamento com anti-histamínico oral; considerar tratamento com corticosteroides sistêmicos em baixas doses. Se a erupção cutânea melhorar para ≤Primeiro Grau em 10 dias, o corticosteroide sistêmico poderá ser descontinuado. Descontinuar permanentemente o alpelisibe se uma SCAR for confirmada.	Terceiro Grau (por exemplo, erupção cutânea grave que não responde ao tratamento médico; >30% de ASC com toxicidade cutânea ativa)	Interromper o tratamento com alpelisibe; iniciar ou intensificar a terapia com corticosteroides tópicos/sistêmicos e o tratamento com anti-histamínicos orais. Se a etiologia não for uma SCAR, uma vez melhorada para ≤Primeiro Grau, retomar o alpelisibe no nível de dosagem imediatamente inferior. Descontinuar permanentemente o alpelisibe se uma SCAR for confirmada.	Quarto Grau (por exemplo, condições cutâneas bolhosas, com bolhas ou esfoliantes graves; qualquer % de ASC associada a superinfecção extensa, com indicação de antibióticos intravenosos; consequências potencialmente fatais)	Descontinuar permanentemente o alpelisibe.	Considere uma consulta dermatológica para todos os Graus de erupção cutânea. A administração de anti-histamínicos antes do início da erupção cutânea pode diminuir a incidência/gravidade da erupção cutânea. Não reinicie o alpelisibe se tiver ocorrido SCAR anterior durante a terapêutica.		Toxicidade GI: Diarréia ou colite		Primeiro Grau	Não é necessário ajuste posológico de alpelisibe; iniciar a terapia médica apropriada e monitorar conforme indicado clinicamente.	Segundo Grau	Interromper o tratamento com alpelisibe até melhoria para ≤Primeiro Grau e depois retomar com o mesmo nível de dose. Para recorrência ≥Segundo Grau, interromper o tratamento com alpelisibe até melhoria para ≤Primeiro Grau e depois retomar com o próximo nível de dose mais baixo. Iniciar ou intensificar a terapia médica apropriada e monitorar conforme indicado clinicamente.	Terceiro Grau	Interromper o tratamento com alpelisibe até melhoria para ≤Primeiro Grau e depois retomar com o próximo nível de dose mais baixo. Iniciar ou intensificar a terapia médica apropriada e monitorar conforme indicado clinicamente.	Quarto Grau	Descontinuar permanentemente o alpelisibe.	Considere tratamento adicional (por exemplo, esteroides de ação entérica e/ou sistêmicos) para colite de Graus 2 e 3. Considere interromper alimentos que contenham lactose, álcool, laxantes, fibras, laxantes e suplementos alimentares de alta osmolaridade; incentivar a hidratação e pequenas refeições frequentes.		Hiperglicemia: Com base nos valores de glicose plasmática em jejum (FPG)/glicemia em jejum.		Primeiro Grau (glicemia de jejum >LSN até 160mg/dL ou >LSN até 8,9mmol/L)	Não é necessário ajuste posológico de alpelisibe; iniciar ou intensificar a terapia anti-hiperglicêmica conforme descrito abaixo.	Segundo Grau (glicemia de jejum >160 a 250mg/dL ou >8,9 a 13,9mmol/L)	Não é necessário ajuste posológico de alpelisibe; iniciar ou intensificar a terapia anti-hiperglicêmica conforme descrito abaixo. Se a glicemia de jejum não diminuir para ≤160mg/dL ou 8,9mmol/L em²1 dias com terapia anti-hiperglicêmica apropriada, reduza a dose de alpelisibe em 1 nível de dose e continue a seguir as recomendações específicas do valor da glicemia de jejum.	Terceiro Grau (glicemia de jejum >250 a 500mg/dL ou >13,9 a 27,8mmol/L)	Interromper a terapia com alpelisibe; iniciar ou intensificar a terapia anti-hiperglicêmica conforme descrito abaixo e considerar medicamentos anti-hiperglicêmica adicionais por 1 a 2 dias conforme
Reações adversas cutâneas graves.																																											
Toxicidade dermatológica: erupção cutânea e cicatrizes																																											
Primeiro Grau (<10% BSA com toxicidade cutânea ativa)	Não é necessário ajuste posológico de alpelisibe (a menos que a etiologia seja determinada como uma cicatriz). Iniciar corticoterapia tópica; considere adicionar um anti-histamínico oral para controlar os sintomas. Se a erupção cutânea ativa não melhorar dentro de 28 dias após a terapia apropriada, adicione um corticosteroide sistêmico em dose baixa. Descontinuar permanentemente o alpelisibe se uma SCAR for confirmada.																																										
Segundo Grau (10% a 30% de BSA com toxicidade cutânea ativa)	Não é necessário ajuste posológico de alpelisibe (a menos que a etiologia seja determinada como uma cicatriz). Iniciar ou intensificar corticoterapia tópica e tratamento com anti-histamínico oral; considerar tratamento com corticosteroides sistêmicos em baixas doses. Se a erupção cutânea melhorar para ≤Primeiro Grau em 10 dias, o corticosteroide sistêmico poderá ser descontinuado. Descontinuar permanentemente o alpelisibe se uma SCAR for confirmada.																																										
Terceiro Grau (por exemplo, erupção cutânea grave que não responde ao tratamento médico; >30% de ASC com toxicidade cutânea ativa)	Interromper o tratamento com alpelisibe; iniciar ou intensificar a terapia com corticosteroides tópicos/sistêmicos e o tratamento com anti-histamínicos orais. Se a etiologia não for uma SCAR, uma vez melhorada para ≤Primeiro Grau, retomar o alpelisibe no nível de dosagem imediatamente inferior. Descontinuar permanentemente o alpelisibe se uma SCAR for confirmada.																																										
Quarto Grau (por exemplo, condições cutâneas bolhosas, com bolhas ou esfoliantes graves; qualquer % de ASC associada a superinfecção extensa, com indicação de antibióticos intravenosos; consequências potencialmente fatais)	Descontinuar permanentemente o alpelisibe.																																										
Considere uma consulta dermatológica para todos os Graus de erupção cutânea. A administração de anti-histamínicos antes do início da erupção cutânea pode diminuir a incidência/gravidade da erupção cutânea. Não reinicie o alpelisibe se tiver ocorrido SCAR anterior durante a terapêutica.																																											
Toxicidade GI: Diarréia ou colite																																											
Primeiro Grau	Não é necessário ajuste posológico de alpelisibe; iniciar a terapia médica apropriada e monitorar conforme indicado clinicamente.																																										
Segundo Grau	Interromper o tratamento com alpelisibe até melhoria para ≤Primeiro Grau e depois retomar com o mesmo nível de dose. Para recorrência ≥Segundo Grau, interromper o tratamento com alpelisibe até melhoria para ≤Primeiro Grau e depois retomar com o próximo nível de dose mais baixo. Iniciar ou intensificar a terapia médica apropriada e monitorar conforme indicado clinicamente.																																										
Terceiro Grau	Interromper o tratamento com alpelisibe até melhoria para ≤Primeiro Grau e depois retomar com o próximo nível de dose mais baixo. Iniciar ou intensificar a terapia médica apropriada e monitorar conforme indicado clinicamente.																																										
Quarto Grau	Descontinuar permanentemente o alpelisibe.																																										
Considere tratamento adicional (por exemplo, esteroides de ação entérica e/ou sistêmicos) para colite de Graus 2 e 3. Considere interromper alimentos que contenham lactose, álcool, laxantes, fibras, laxantes e suplementos alimentares de alta osmolaridade; incentivar a hidratação e pequenas refeições frequentes.																																											
Hiperglicemia: Com base nos valores de glicose plasmática em jejum (FPG)/glicemia em jejum.																																											
Primeiro Grau (glicemia de jejum >LSN até 160mg/dL ou >LSN até 8,9mmol/L)	Não é necessário ajuste posológico de alpelisibe; iniciar ou intensificar a terapia anti-hiperglicêmica conforme descrito abaixo.																																										
Segundo Grau (glicemia de jejum >160 a 250mg/dL ou >8,9 a 13,9mmol/L)	Não é necessário ajuste posológico de alpelisibe; iniciar ou intensificar a terapia anti-hiperglicêmica conforme descrito abaixo. Se a glicemia de jejum não diminuir para ≤160mg/dL ou 8,9mmol/L em²1 dias com terapia anti-hiperglicêmica apropriada, reduza a dose de alpelisibe em 1 nível de dose e continue a seguir as recomendações específicas do valor da glicemia de jejum.																																										
Terceiro Grau (glicemia de jejum >250 a 500mg/dL ou >13,9 a 27,8mmol/L)	Interromper a terapia com alpelisibe; iniciar ou intensificar a terapia anti-hiperglicêmica conforme descrito abaixo e considerar medicamentos anti-hiperglicêmica adicionais por 1 a 2 dias conforme																																										

		indicação clínica (se necessário; pode não ser necessário devido à meia-vida do alpelisibe) até que a hiperglicemia melhore. Administre hidratação intravenosa e considere intervenção apropriada para distúrbios eletrolíticos/cetoacidose/hiperosmolares. Se a glicemia de jejum diminuir para ≤160mg/dL ou 8,9mmol/L dentro de 3 a 5 dias com terapia anti-hiperglicêmica apropriada, retomar o alpelisibe com a dose reduzida em 1 nível de dose. Se a glicemia de jejum não diminuir para ≤160mg/dL ou 8,9mmol/L dentro de 3 a 5 dias com terapia anti-hiperglicêmica apropriada, recomenda-se a consulta com um médico com experiência no tratamento da hiperglicemia. Descontinuar permanentemente o alpelisibe se a glicemia de jejum não diminuir para ≤160mg/dL ou 8,9mmol/L dentro de 21 dias após terapia anti-hiperglicêmica apropriada.
	Quarto Grau (glicemia de jejum >500mg/dL ou >27,8mmol/L)	Interromper a terapia com alpelisibe; iniciar ou intensificar a terapia anti-hiperglicêmica apropriada conforme descrito abaixo. Administre hidratação intravenosa e considere intervenção apropriada para distúrbios eletrolíticos/cetoacidose/hiperosmolares. Verifique novamente a glicemia de jejum dentro de 24 horas (e conforme indicação clínica). Se a glicemia de jejum diminuir para ≤500mg/dL ou 27,8mmol/L, siga as recomendações específicas do valor da glicemia de jejum para hiperglicemia de Terceiro Grau. Descontinuar permanentemente o alpelisibe se a glicemia de jejum for confirmada em >500mg/dL ou 27,8mmol/L.
	Recomendações de terapia anti-hiperglicêmica	Iniciar ou intensificar a terapia anti-hiperglicêmica, incluindo metformina, inibidores de SGLT2 ou sensibilizadores de insulina (por exemplo, tiazolidinedionas, inibidores da dipeptidil peptidase-4). Consulte também as diretrizes locais de tratamento para hiperglicemia. Para pacientes com câncer de mama, a insulina de curto prazo (1 a 2 dias) também pode ser considerada até a resolução da hiperglicemia (embora possa não ser necessária devido à curta meia-vida do alpelisibe). Recomendações de terapia anti-hiperglicêmica (para pacientes com câncer de mama) com base na FPG (Rugo 2020): GPJ >LSN e <140mg/dL: considerar metformina. GPJ 140 a 160mg/dL: Iniciar ou intensificar metformina. GPJ >160 a 250mg/dL: Iniciar metformina; se a GPJ continuar a aumentar além da dose máxima tolerada de metformina, adicionar um sensibilizador de insulina (por exemplo, pioglitazona). GPJ >250 a 500mg/dL: Considere consultar um especialista em diabetes. Iniciar metformina e adicionar pioglitazona; a insulina de resgate pode ser usada por 1 a 2 dias. GPJ >500mg/dL: Obtenha consulta com um especialista em diabetes. Iniciar metformina e adicionar pioglitazona; a insulina de resgate pode ser usada por 1 a 2 dias. Verifique novamente os níveis de glicose em ² 4 horas.
	Recomendações de metformina (para pacientes com câncer de mama)	Iniciar metformina com 500mg uma vez ao dia; com base na tolerância, pode aumentar para 500mg duas vezes ao dia (com as refeições) e aumentar ainda mais para 500mg no café da manhã e 1.000mg no jantar, seguido de um aumento adicional para 1.000mg duas vezes ao dia (com as refeições), se necessário.
	Considere consultar um médico com experiência no manejo da hiperglicemia e modificações no estilo de vida.	
	Hipersensibilidade	
	Grave	Descontinuar permanentemente o alpelisibe.
	Pancreatite	
	Segundo e Terceiro Grau	Interromper o tratamento com alpelisibe até melhoria para <Segundo Grau e depois retomar com o próximo nível de dose mais baixo. Apenas 1 redução de dose é permitida para pancreatite. Se a toxicidade reaparecer, descontinuar permanentemente o alpelisibe.
	Quarto Grau	Descontinuar permanentemente o alpelisibe.
	Pneumonia	
	Sintomas respiratórios novos ou agravados ou suspeita de pneumonite (qualquer Grau)	Interrompa imediatamente o tratamento com alpelisibe e avalie se há pneumonite.
	Confirmado	Descontinuar permanentemente o alpelisibe. A pneumonite também pode exigir corticosteróides sistêmicos.
	Outras toxicidades	
	Primeiro Grau ou Segundo Grau	Não é necessário ajuste posológico de alpelisibe; iniciar a terapia médica apropriada e monitorar conforme indicado clinicamente.
	Terceiro Grau	Iniciar ou intensificar a terapia médica apropriada e monitorar conforme indicado clinicamente. Interromper o tratamento com alpelisibe até melhoria para ≤Primeiro Grau e depois retomar com o próximo nível de dose mais baixo.
	Quarto Grau	Descontinuar permanentemente o alpelisibe.
	Referência: 1. New England Journal of Medicine; Nº. 380; Page: 1929; 2019.	

Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo
Anastrozol	1º.	Anastrozol Comprimido 1mg	1mg	V.O	1 vez ao dia	Contínuo	Contínuo	5-10 anos	Mínimo	Retirada 30 minutos
	Não há ajustes posológicos para toxicidade hematológica, disfunção renal e hepatica. Referência: 1. JNCI: Journal of the National CANCER Institute; Nº. 97; Page: 1262; 2005. 2. Journal of Clinical Oncology; Nº. 26: Page: 1965; 2008. 3. Journal of Clinical Oncology; Nº. 31; Page: 1398; 2013. 4. Journal of Clinical Oncology; Nº. 33; Page: 2772; 2015. 5. Journal of Clinical Oncology; Nº. 35; Page: 1041; 2017. 6. Lancet; Nº. 386; Page: 1341; 2015. 7. New England Journal of Medicine; Nº. 349; Page: 1793; 2003.									

Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo
Capecitabina Lapatinibe	1º.	Capecitabina Comprimido 150mg 500mg	1500mg/m²	V.O	Tomadas 12/12 horas	D1-D14	21 dias	T.L. P.D.	Mínimo	Retirada 30 minutos
	2º.	Ditosilato de Lapatinibe Comprimido 250mg	1250mg	V.O	1 vez ao dia	Contínuo	Contínuo	T.L. P.D.	Mínimo	
	Ajustes posológicos:									
	Toxicidade hematológica									
	Contagem Absoluta de Neutrófilos x 10º/L (exame de sangue pré-tratamento)									
	1.000 a menos de 1.500		O tratamento deve continuar se o paciente estiver clinicamente bem							
	500 a menos de 1.000		Adiar o tratamento até a recuperação							
	menos de 500		Atrasar o tratamento até a recuperação e reduzir a capecitabina em 25% nos ciclos subsequentes							
	Neutropenia febril		Atrasar o tratamento até a recuperação e reduzir a capecitabina em 25% nos ciclos subsequentes							
	Plaquetas x 10º/L (exame de sangue pré-tratamento)									
	75 a menos de 100		Se o paciente estiver clinicamente bem pode ser apropriado continuar o tratamento							
	50 a menos de 75		Adiar o tratamento até a recuperação							
	menos de 50		Atrasar o tratamento até a recuperação e reduzir a capecitabina em 25% nos ciclos subsequentes							
	Recomendações de dosagem renal									
	Cl/Cr (mL/min/1,73m²)		Capecitabina				Lapatinibe			
	≥60		Dose completa				Não é necessária redução da dose na disfunção renal.			
	45-59		Dose completa Aumento do risco de eventos adversos							
	30-44		Reduzir em 25% Ou Protocolo alternativo Aumento do risco de eventos adversos							
	15-29		Evitar Não recomendado - use protocolo alternativo							
	<15 (sem terapia de substituição renal)		Evitar Não recomendado - use protocolo alternativo							
	Insuficiência hepática									
	Disfunção hepática									
	Leve			Não são necessárias modificações de dose						
	Moderado			Reduzir a capecitabina em 25% Usar lapatinibe com cautela						
	Grave			Reduzir a capecitabina em 50% Usar lapatinibe com cautela						
	Hiperbilirrubinemia de Terceiro ou Quarto Grau relacionada ao tratamento			Adiar o tratamento até que a toxicidade passe para Segundo Grau ou menos						
	Mucosite e estomatite									
	Segundo Grau			Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir a capecitabina em 25%						

		Terceira ocorrência: Reduzir a capecitabina em 50% Quarta ocorrência: Omitir capecitabina
	Terceiro ou Quarto Grau	Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir a capecitabina em 50% Segunda ocorrência: Omitir a capecitabina
	Diarréia	
	Segundo Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir a capecitabina em 25% Terceira ocorrência: Reduzir a capecitabina em 50% Quarta ocorrência: Omitir capecitabina
	Terceiro ou Quarto Grau	Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir a capecitabina em 50% Segunda ocorrência: Omitir a capecitabina
	Síndrome mão-pé (ligação à síndrome mão-pé (eritrodisestesia palmar-plantar)	
	Segundo Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir capecitabina em 25% Terceira ocorrência: Reduzir capecitabina em 50% Quarta ocorrência: Omitir capecitabina
	Terceiro Grau	Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir a capecitabina em 50% Segunda ocorrência: Omitir a capecitabina
	Toxicidade cardíaca	
	Declínio assintomático da Fração de Ejeção Ventricular	Adiar o tratamento (por um mínimo de 2 semanas) Se a fração de ejeção do ventrículo esquerdo (Fração de Ejeção Ventricular) voltar ao normal e o paciente estiver assintomático, o lapatinibe pode ser reiniciado com a dose reduzida em 20% . Se não houver melhora, interromper o lapatinibe
	Declínio sintomático da Fração de Ejeção Ventricular de 20% ou mais em relação ao valor basal	Cessar lapatinibe
	Referência:	
	1. Journal of Clinical Oncology; Nº. 27; Page: 2733; 2006. 2. New England Journal of Medicine; Nº.355; Pages: 520-529; 2012.	

Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo
	1º.	Exemestano Comprimido 25mg	25mg	V.O	1 vez ao dia	Contínuo	Contínuo	T.L. P.D.	Mínimo	Retirada 30 minutos
Exemestano	Não há ajustes posológicos para toxicidade hematológica, disfunção renal e hepática. Referência: 1. JNCI: Journal of the National CANCER Institute; Nº. 97; Page: 1262; 2005. 2. Journal of Clinical Oncology; Nº. 26: Page: 1965; 2008. 3. Journal of Clinical Oncology; Nº. 31; Page: 1398; 2013. 4. Journal of Clinical Oncology; Nº. 33; Page: 2772; 2015. 5. Journal of Clinical Oncology; Nº. 35; Page: 1041; 2017. 6. Lancet; Nº. 386; Page: 1341; 2015. 7. New England Journal of Medicine; Nº. 349; Page: 1793; 2003.									



Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo
Exemestano Everolimus	1º.	Exemestano Comprimido 25mg	25mg	V.O	1 vez ao dia	Contínuo	Contínuo	T.L. P.D.	Mínimo	Retirada 30 minutos
	2º.	Everolimus Comprimido 2,5mg 5mg 10mg	10mg	V.O	1 vez ao dia	Contínuo	Contínuo	T.L. P.D.	Mínimo	
	Ajustes posológicos:									
	Toxicidade hematológica									
	Contagem Absoluta de Neutrófilos x 10³/L (exame de sangue pré-tratamento)									
	1.000 a menos de 1.500			O tratamento deve continuar se o paciente estiver clinicamente bem						
	500 a menos de 1.000			Adiar o tratamento até a recuperação						
	menos de 500			Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir o everolimus para 5mg uma vez ao dia nos ciclos subsequentes						
	Neutropenia febril			Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir o everolimus para 5mg uma vez ao dia nos ciclos subsequentes						
	Plaquetas x 10³/L (exame de sangue pré-tratamento)									
	75 a menos de 100			Se o paciente estiver clinicamente bem pode ser apropriado continuar o tratamento						
	50 a menos de 75			Adiar o tratamento até a recuperação						
	25 a menos de 50			Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir o everolimus para 5mg uma vez ao dia nos ciclos subsequentes						
	menos de 25			Omitir everolimus						
	Recomendações de dosagem renal									
	Cl/Cr (mL/min/1,73m²)			Everolimus			Exemestano			
	≥60			Dose completa			Não é necessária redução da dose na disfunção renal.			
	45-59			Dose completa Aumento do risco de eventos adversos renais						
	30-44			Dose completa Aumento do risco de eventos adversos renais						
	15-29			Dose completa Aumento do risco de eventos adversos renais						
	<15 (sem terapia de substituição renal)			Reduzir dose para próximo nível						
	Insuficiência hepática									
	Disfunção hepática									
	Leve			Não são necessárias modificações de dose						
	Moderado			Reduza o everolimus para 5mg uma vez ao dia						
	Grave			Omitir everolimus						
	Mucosite e estomatite									
	O uso preventivo de enxaguante bucal à base de esteróides pode ajudar o paciente a evitar alteração ou interrupção da dose Gerenciar com tratamentos bucais analgésicos tópicos (por exemplo, benzocaína, lidocaína, etc.) com ou sem corticosteróides tópicos (por exemplo, pasta oral de triclaninolona) Evite usar agentes que contenham álcool, peróxido de hidrogênio, iodo e derivados de tomilho									
	Segundo Grau			Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir everolimus para 5mg uma vez ao dia Terceira ocorrência: Reduzir everolimus para 5mg em dias alternados Quarta ocorrência: Suspender everolimus						
	Terceiro Grau			Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir everolimus para 5mg uma vez ao dia Segunda ocorrência: Descontinuar everolimus						
	Quarto Grau			Descontinuar everolimus						
	Diarréia									

	Segundo Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade seja resolvida para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir everolimus para 5mg uma vez ao dia Terceira ocorrência: Reduzir everolimus para 5mg em dias alternados Quarta ocorrência: Suspende everolimus
	Terceiro Grau	Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir everolimus para 5mg uma vez ao dia Segunda ocorrência: Descontinuar everolimus
	Quarto Grau	Descontinuar everolimus
	Pneumonite (não infecciosa)	
	Segundo Grau	Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: 1º ocorrência: Reduzir everolimus para 5mg uma vez ao dia Segunda ocorrência: Descontinuar everolimus
	Terceiro ou Quarto Grau	Descontinuar
	Referência: 1. New England Journal of Medicine; Nº.366; Pages: 520-529; 2012.	

Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo
Gosserrelina Mensal	1º.	Gosserrelina	3,6mg	S.C	1 vez ao dia	D1	28 dias	T.L. P.D.	Mínimo	Aplicação: 60 minutos
	Não há ajustes posológicos para toxicidade hematológica, disfunção renal e hepatica. Referência: 1. New England Journal of Medicine; Nº. 371; Pages: 107-118; 2014. 2. New England Journal of Medicine; Nº. 372; Pages: 923-932; 2015.									

Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo
Gosserrelina Trimestral	1º.	Gosserrelina	10,8mg	S.C	1 vez ao dia	D1	90 dias	T.L. P.D.	Mínimo	Aplicação: 60 minutos
	Não há ajustes posológicos para toxicidade hematológica, disfunção renal e hepatica. Referência: 1. New England Journal of Medicine; Nº. 371; Pages: 107-118; 2014. 2. New England Journal of Medicine; Nº. 372; Pages: 923-932; 2015.									

Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo
	1º.	Letrozol Comprimido 2,5mg	2,5mg	V.O	1 vez ao dia	Contínuo	Contínuo	T.L. P.D.	Mínimo	Retirada 30 minutos
Letrozol	Não há ajustes posológicos para toxicidade hematológica, disfunção renal e hepática. Referência: 1. JNCI: Journal of the National CANCER Institute; Nº. 97; Page: 1262; 2005. 2. Journal of Clinical Oncology; Nº. 26: Page: 1965; 2008. 3. Journal of Clinical Oncology; Nº. 31; Page: 1398; 2013. 4. Journal of Clinical Oncology; Nº. 33; Page: 2772; 2015. 5. Journal of Clinical Oncology; Nº. 35; Page: 1041; 2017. 6. Lancet; Nº. 386; Page: 1341; 2015. 7. New England Journal of Medicine; Nº. 349; Page: 1793; 2003.									



Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo
Olaparibe	1º.	Olaparibe Comprimido 100mg 150mg	300mg	V.O	12/12 horas	Contínuo	Contínuo	T.L. P.D.	Mínimo	Retirada 30 minutos
	Ajustes posológicos:									
	Toxicidade hematológica									
	Contagem Absoluta de Neutrófilos x 10º/L (em qualquer fase do ciclo)									
	menos de 1,0	Adie o tratamento até a recuperação e considere reiniciar o olaparibe da seguinte forma: Primeira ocorrência: reiniciar olaparibe 300mg duas vezes ao dia Segunda ocorrência: reiniciar olaparibe 250mg duas vezes ao dia Terceira ocorrência: reiniciar olaparibe 200mg duas vezes ao dia Quarta ocorrência: cessar olaparibe								
	Neutropenia febril	Adie o tratamento até a recuperação e considere reiniciar o olaparibe da seguinte forma: Primeira ocorrência: reiniciar olaparibe 300mg duas vezes ao dia Segunda ocorrência: reiniciar olaparibe 250mg duas vezes ao dia Terceira ocorrência: reiniciar olaparibe 200mg duas vezes ao dia Quarta ocorrência: cessar olaparibe Para neutropenia febril de Quarto Grau, considerar reiniciar olaparibe com redução de dose de dois níveis de dose								
	Plaquetas x 10º/L (em qualquer fase do ciclo)									
	menos de 75	Adie o tratamento até a recuperação e considere reiniciar o olaparibe da seguinte forma: Primeira ocorrência: reiniciar olaparibe 300mg duas vezes ao dia Segunda ocorrência: reiniciar olaparibe 250mg duas vezes ao dia Terceira ocorrência: reiniciar olaparibe 200mg duas vezes ao dia Quarta ocorrência: cessar olaparibe								
	Anemia									
	Primeiro ou Segundo Grau	Continue o tratamento. Investigar e tratar quaisquer causas tratáveis de anemia, por exemplo, deficiências de ferro, vitamina B12 ou ácido fólico								
	Terceiro ou Quarto Grau	Adie o tratamento até a recuperação da hemoglobina para >9 g/dL e considere reiniciar o olaparibe da seguinte forma: Primeira ocorrência: reiniciar olaparibe 300mg duas vezes ao dia Segunda ocorrência: reiniciar olaparibe 250mg duas vezes ao dia Terceira ocorrência: reiniciar olaparibe a 200mg duas vezes ao dia Quarta ocorrência: cessar olaparibe								
	Insuficiência renal									
	Depuração de creatinina (mL/min)									
	Leve (maior que 50)	Não são necessárias modificações de dose. Monitore a função renal e eventos adversos.								
	Moderado (31 a 50)	Reduzir o olaparibe para 200mg duas vezes ao dia e monitorar a toxicidade								
	Grave (menor ou igual a 30)	Não recomendado devido a dados clínicos limitados. Segurança e eficácia não foram estabelecidas								
	Insuficiência hepática									
	Disfunção hepática									
	Leve ou moderado	Não são necessárias modificações de dose. Monitore a função hepática e eventos adversos.								
	Grave	Não recomendado devido a dados clínicos limitados. Segurança e eficácia não foram estabelecidas								
	Fadiga									
	A fadiga é comum, especialmente no(s) primeiro(s) mês(es) de tratamento e geralmente melhora com a continuação da terapia. Explicações alternativas de fadiga devem ser excluídas ou tratadas de forma adequada. O exercício gradual é recomendado como estratégia de manejo. Para fadiga grave e persistente, considere uma breve interrupção do tratamento e/ou uma redução da dose se persistir apesar das interrupções do tratamento.									
	Primeiro ou Segundo Grau	Continuar com o tratamento								
	Terceiro Grau	Adie o tratamento até a recuperação e considere reiniciar o olaparibe da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reiniciar olaparibe 250mg duas vezes ao dia Segunda ocorrência: Reiniciar olaparibe 200mg duas vezes ao dia Terceira ocorrência: Cessar olaparibe								
	Diarréia									
	Primeiro ou Segundo Grau	Continuar com o tratamento								
	Terceiro ou Quarto Grau	Adie o tratamento até a recuperação e considere reiniciar o olaparibe da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reiniciar olaparibe 250mg duas vezes ao dia Segunda ocorrência: Reiniciar olaparibe 200mg duas vezes ao dia Terceira ocorrência: Cessar olaparibe								

	Náusea e vomito	
	Náusea e vomito	Pode ser moderada no(s) primeiro(s) mês(es) após o início do tratamento, no entanto, normalmente não são necessárias modificações na dose. Antieméticos, por exemplo. A pré-dosagem de metoclopramida e a garantia de que os efeitos colaterais diminuirão com o tempo são normalmente suficientes. Se não se contentar com cuidados de
Referência: 1. New England Journal of Medicine; Nº. 377; Page: 523; 2017.		



Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo
Palbociclibe (Combinado com IA ou Fulvestranto)	1º.	Palbociclibe Cápsulas 75mg, 100mg 125mg	125mg	V.O	1 vez ao dia	D1-D21	28 dias	T.L. P.D.	Mínimo	Retirada 30 minutos
	Ajustes posológicos:									
	Modificações de dose de palbociclibe para eventos adversos									
	Nível de dose		Dose							
	Dose recomendada		125mg/dia							
	Primeira redução da dose		100mg/dia							
	Redução da segunda dose		75mg/dia*							
	*Se for necessária uma redução adicional da dose abaixo de 75mg/dia, considere descontinuar o tratamento com palbociclibe ou rever o agendamento.									
	Toxicidade hematológica									
	Contagem Absoluta de Neutrófilos x 10%/L									
	500 a menos de 1.000		No dia 1 do ciclo: suspender o palbociclibe até que a Contagem Absoluta de Neutrófilos seja maior ou igual a 1,0 e, em seguida, iniciar o ciclo com a mesma dose* No dia 15 dos primeiros 2 ciclos: continuar o palbociclibe na dose atual para completar o ciclo. Repetir hemograma completo no dia 22 *Considerar redução da dose em caso de neutropenia recorrente ou recuperação prolongada							
	menos de 500		Suspender o palbociclibe até que a Contagem Absoluta de Neutrófilos seja maior ou igual a 1,0 e, em seguida, retomar o palbociclibe na próxima dose mais baixa							
	Neutropenia febril		Suspender o palbociclibe até que a Contagem Absoluta de Neutrófilos seja maior ou igual a 1,0 e a febre seja resolvida e, em seguida, reinicie o palbociclibe na próxima dose mais baixa							
	Plaquetas x 10%/L									
	25 a menos de 50		No dia 1 do ciclo: suspender o palbociclibe até que as plaquetas sejam maiores ou iguais a 50 e, em seguida, iniciar o ciclo com a mesma dose* No dia 15 dos primeiros 2 ciclos: continuar o palbociclibe na dose atual para completar o ciclo. Repetir hemograma completo no dia 22 *Considerar redução da dose em caso de trombocitopenia recorrente ou recuperação prolongada							
	menos de 25		Suspender o palbociclibe até que as plaquetas sejam maiores ou iguais a 50 e, em seguida, retomar o palbociclibe na próxima dose mais baixa							
	Recomendações de dosagem renal									
	Cl/Cr (mL/min/1,73m²)		Dose recomendada							
	≥30		Não é necessária modificação de dose							
	<30		Este medicamento não foi estudado em pacientes com disfunção renal grave							
	Insuficiência hepática									
	Disfunção hepática (no início)									
	Não são necessárias modificações de dose									
	Hepatotoxicidade (durante o tratamento)									
	Primeiro Grau ou Segundo Grau		Não são necessárias modificações de dose							
	Terceiro ou Quarto Grau		Se persistir apesar do tratamento médico, suspender o palbociclibe até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos (ou Segundo Grau ou menos se não for considerado um risco de segurança para o paciente) e retomar na próxima dose mais baixa							
	Mucosite e estomatite									
	Primeiro Grau ou Segundo Grau		Não são necessárias modificações de dose							
	Terceiro ou Quarto Grau		Se persistir apesar do tratamento médico, suspender o palbociclibe até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos (ou Segundo Grau ou menos se não for considerado um risco de segurança para o paciente) e retomar na próxima dose mais baixa							
	Diarréia									
	Primeiro Grau ou Segundo Grau		Não são necessárias modificações de dose							
	Terceiro ou Quarto Grau		Se persistir apesar do tratamento médico, suspender o palbociclibe até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos (ou Segundo Grau ou menos se não for considerado um risco de segurança para o paciente) e retomar na próxima dose mais baixa							
	Referência:									
	1. New England Journal of Medicine; Nº. 375; Page: 1925; 2016.									

Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo
Ribociclibe (Combinado com IA, Tamoxifeno ou Fulvestranto)	1º.	Succinato de Ribociclibe Comprimido 200mg	1800mg	V.O	1 vez ao dia	D1-D21	28 dias	T.L. P.D.	Moderado	Retirada 30 minutos
	Ajustes posológicos:									
	Modificações na dose de ribociclibe para eventos adversos									
	Nível de dose		Dose							
	Dose recomendada		600mg uma vez ao dia							
	Primeira redução da dose		400mg uma vez ao dia							
	Redução da segunda dose		200mg uma vez ao dia							
	Nota: Se for necessária uma redução adicional da dose abaixo de 200mg uma vez ao dia, interrompa o ribociclibe.									
	Toxicidade hematológica									
	Contagem Absoluta de Neutrófilos x 10º/L (exame de sangue pré-tratamento)									
	500 a menos de 1.000		Suspender o ribociclibe até que a Contagem Absoluta de Neutrófilos seja maior ou igual a 1,0 e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: nenhuma modificação de dose necessária Ocorrências subsequentes: próximo nível de dose mais baixo							
	menos de 500		Suspender o ribociclibe até que a Contagem Absoluta de Neutrófilos seja maior ou igual a 1,0 e, em seguida, retomar o ribociclibe no próximo nível de dose mais baixo							
	Neutropenia febril		Suspender o ribociclibe até que a Contagem Absoluta de Neutrófilos seja maior ou igual a 1,0 e a febre seja resolvida e, em seguida, reinicie o ribociclibe no próximo nível de dose mais baixo							
	Plaquetas x 10º/L (exame de sangue pré-tratamento)									
	25 a menos de 75		Suspenda o ribociclibe até que as plaquetas sejam maiores ou iguais a 75 e reduza a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: sem modificação de dose Ocorrências subsequentes: próximo nível de dose mais baixo							
	menos de 25		Cessar ribociclibe							
	Recomendações de dosagem renal									
	Cl/Cr (mL/min/1,73m²)		Dose recomendada							
	≥30		Não é necessária modificação de dose							
	<30		Este medicamento não foi estudado em pacientes com disfunção renal grave							
	Insuficiência hepática									
	Disfunção hepática (no início)									
	Leve		Não é necessária modificação de dose							
	Moderado ou grave		Comece com 400mg uma vez ao dia							
	Hepatotoxicidade (durante o tratamento)									
	AST e/ou ALT >3 a 5 x LSN e bilirrubina ≤2 x LSN		Grau basal <2: suspender o ribociclibe até que a toxicidade seja resolvida para ≤Grau basal e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: não é necessária modificação de dose Ocorrências subsequentes: próximo nível de dose mais baixo Segundo Grau: não é necessária interrupção da dose							
	AST e/ou ALT >5 a 20 x LSN e bilirrubina ≤2 x LSN		Suspender o ribociclibe até que a toxicidade seja ≤Grau basal e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: próximo nível de dose mais baixo Ocorrências subsequentes: cessar ribociclibe							
	AST e/ou ALT >20 x LSN e bilirrubina ≤2 x LSN		Cessar ribociclibe							
	AST e/ou ALT >3 x LSN e bilirrubina >2 x LSN (independentemente da linha de base)		Cessar ribociclibe							
	Mucosite e estomatite									
	Terceiro Grau		Suspenda o ribociclibe até que a toxicidade seja resolvida para Primeiro Grau e reduza a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: não é necessária modificação de dose Ocorrências subsequentes: próximo nível de dose mais baixo							
	Quarto Grau		Cessar ribociclibe							

	Prolongamento do intervalo QTc	
	Todas as notas	Verifique se o paciente está tomando outros medicamentos que possam prolongar o intervalo QTc. Verifique os eletrólitos séricos (incluindo potássio, cálcio, fosfato, magnésio). Suspende o ribociclibe se estiver fora da faixa normal e corrigir as anormalidades antes de retomar o ribociclibe. Use a fórmula de Fridericia: QTcF = QT/(RR 1/3).
	Segundo Grau	Suspende o ribociclibe até QTcF <481mseg e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: não é necessária modificação de dose Ocorrências subsequentes: próximo nível de dose mais baixo Repita os ECGs com mais frequência, por exemplo, 7 e 14 dias após o reinício da dose, ou conforme indicado clinicamente
	Terceiro Grau	Repita o ECG dentro de 1 hora após o primeiro QTcF ≥501mseg e consulte o cardiologista Suspende o ribociclibe até QTcF <481mseg e, em seguida, retomar o ribociclibe no próximo nível de dose mais baixo Repita os ECGs com mais frequência, por exemplo, 7 e 14 dias após o reinício da dose, ou conforme indicado clinicamente
	Quarto Grau	Cessar ribociclibe
Referência: 1. New England Journal of Medicine; Nº. 375; Page: 1738; 2016. 2. Lancet Oncology; Nº. 19; Page: 904; 2018.		



Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo
Tamoxifeno	1º.	Tamoxifeno Comprimido 20mg	20mg	V.O	1 vez ao dia	Contínuo	Contínuo	T.L. P.D.	Mínimo	Retirada 30 minutos
	Não há ajustes posológicos para toxicidade hematológica, disfunção renal e hepática. Referência: 1. JNCI: Journal of the National CANCER Institute; Nº. 97; Page: 1262; 2005. 2. Journal of Clinical Oncology; Nº. 26: Page: 1965; 2008. 3. Journal of Clinical Oncology; Nº. 31; Page: 1398; 2013. 4. Journal of Clinical Oncology; Nº. 33; Page: 2772; 2015. 5. Journal of Clinical Oncology; Nº. 35; Page: 1041; 2017. 6. Lancet; Nº. 386; Page: 1341; 2015. 7. New England Journal of Medicine; Nº. 349; Page: 1793; 2003.									



6.3 Metastático

Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo	
Bevacizumabe Paclitaxel	1º.	Bevacizumabe	10mg/kg	E.V S.F 0,9% 100mL	Primeiro: 90 min Segunda: 60 min Demais: 30 min	D1, D15	28 dias	T.L. P.D.	Baixo	Primeira vez: D1: 5:00 D8: 3:00 D15: 4:30 Demais: D1, D15: 4:30 D8: 3:00	
	2º.	Difenidramina	50mg	E.V S.F 0,9% 100mL	30 minutos	D1, D8, D15					
	3º.	Cimetidina	300mg	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1, D8, D15					
	4º.	Dexametasona	20mg	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1, D8, D15					
	5º.	Paclitaxel	80-90mg/m²	E.V S.F 0,9% 250mL S/PVC [0,3-1,2mg/mL]	60 minutos	D1, D8, D15					
	6º.	S.F 0,9%	1 Frasco	E.V S.F 0,9% 100mL	10 minutos	D1, D8, D15					
	Ajustes posológicos:										
	Toxicidade hematológica										
	Contagem Absoluta de Neutrófilos x 10º/L (exame de sangue pré-tratamento)										
	1.000 a menos de 1.500*		O tratamento deve continuar se o paciente estiver clinicamente bem								
	500 a menos de 1.000		Adiar o tratamento até a recuperação								
	menos de 500		Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir o paclitaxel em 25% nos ciclos subsequentes								
	Neutropenia febril ou atraso prévio para mielossupressão		Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir o paclitaxel em 25% nos ciclos subsequentes								
	Recuperação prolongada com atraso superior a duas semanas ou terceiro atraso para mielossupressão		Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir o paclitaxel em 50% nos ciclos subsequentes ou interrompa								
	Plaquetas x 10º/L (exame de sangue pré-tratamento)										
	75 a menos de 100		A recomendação geral é adiar, porém se o paciente estiver clinicamente bem pode ser apropriado continuar o tratamento								
	50 a menos de 75		Adiar o tratamento até a recuperação								
	menos de 50		Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir o paclitaxel em 25% nos ciclos subsequentes								
	* Para pacientes muito pré-tratados considerar adiar o tratamento se a Contagem Absoluta de Neutrófilos for inferior a 1.500 (1,5 x 10º/L).										
	Cl/Cr (mL/min/1,73m²)						Paclitaxel				
	≥60						Dose completa				
	45-59						Dose completa				
	30-44						Dose completa				
	15-29						Dose completa				
	<15 (sem terapia de substituição renal)						Dose completa Potencial para aumento do risco de eventos adversos				
	* Aumento do risco de eventos adversos hematológicos, especialmente em pacientes com baixo desempenho, tratamento anticâncer prévio extenso ou exposição concomitante a medicamentos nefrotóxicos.										
Insuficiência hepática											
Disfunção hepática											
Leve			Reduzir o paclitaxel em 25%								
Moderado			Reduzir o paclitaxel em 50%								
Grave			Omitir paclitaxel								
Neuropatia periférica											
Segundo Grau que está presente no início do próximo ciclo			Reduzir o paclitaxel em 25%; Se persistir, reduzir o paclitaxel em 50%								
Terceiro ou Quarto Grau			Omitir paclitaxel								
Mucosite e estomatite											
Segundo Grau			Atrasar o tratamento até que a toxicidade seja resolvida para Primeiro Grau ou menos e reduzir as doses para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose								

		Segunda ocorrência: Reduzir paclitaxel em 25% Terceira ocorrência: Reduzir paclitaxel em 50% Quarta ocorrência: Omitir paclitaxel
	Terceiro ou Quarto Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir as doses para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir paclitaxel em 50% Segunda ocorrência: Omitir paclitaxel

Bevacizumabe: Interrompa o bevacizumabe se ocorrer qualquer um dos seguintes: Evento hemorrágico maior ou igual ao Terceiro Grau, embolia pulmonar, evento cerebrovascular ou insuficiência arterial, evento tromboembólico arterial, hipertensão Quarto Grau ou hipertensão Terceiro Grau persistente, síndrome nefrótica, perfuração gastrointestinal ou formação de fístula, episódio de síndrome de leucoencefalopatia posterior reversível.

Referência:

1. BC CANCER AGENCY.



Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo
Capecitabina	1º.	Capecitabina Comprimidos 150mg 500mg	1500-2000mg/m²	V.O	Tomadas 12/12 horas	D1-D14	21 dias	T.L. P.D.	Mínimo	Retirada 30 minutos
	Ajustes posológicos:									
	Toxicidade hematológica									
	Contagem Absoluta de Neutrófilos x 10⁹/L (exame de sangue pré-tratamento)									
	500 a menos de 1.000			Adie o tratamento até a recuperação.						
	menos de 500			Adie o tratamento até a recuperação e reduza a capecitabina em 25% nos ciclos subsequentes.						
	Neutropenia febril			Adie o tratamento até a recuperação e reduza a capecitabina em 25% nos ciclos subsequentes.						
	Plaquetas x 10⁹/L (exame de sangue pré-tratamento)									
	75 a menos de 100			O tratamento deve continuar se o paciente estiver clinicamente bem						
	50 a menos de 75			Adiar o tratamento até a recuperação						
	menos de 50			Atrasar o tratamento até a recuperação e reduzir a capecitabina em 25% nos ciclos subsequentes						
	Toxicidade renal									
	Cl/Cr (mL/min/1,73m²)			Capecitabina						
	≥60			Dose completa						
	45-59			Dose completa Aumento do risco de eventos adversos						
	30-44			Considere uma redução de 25% Aumento do risco de eventos adversos						
	15-29			Evitar não recomendado						
	<15 (sem terapia de substituição renal)			Evitar não recomendado						
	Insuficiência hepática									
	Disfunção hepática									
	Leve			Não são necessárias modificações de dose						
	Moderado			Reduzir a capecitabina em 25%						
	Grave			Reduzir a capecitabina em 50%						
	Hiperbilirrubinemia de Terceiro Grau ou 4 relacionada ao tratamento			Adiar o tratamento até que a toxicidade passe para Segundo Grau ou menos						
	Mucosite e estomatite									
	Segundo Grau			Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir a capecitabina em 25% Terceira ocorrência: Reduzir a capecitabina em 50% Quarta ocorrência: Omitir capecitabina						
	Terceiro ou Quarto Grau			Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir a capecitabina em 50% Segunda ocorrência: Omitir a capecitabina						
	Diarréia									
	Segundo Grau			Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir a capecitabina em 25% Terceira ocorrência: Reduzir a capecitabina em 50% Quarta ocorrência: Omitir capecitabina						
	Terceiro ou Quarto Grau			Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir a capecitabina em 50% Segunda ocorrência: Omitir a capecitabina						
	Síndrome mão-pé (ligação à síndrome mão-pé) (eritrodisestesia palmar-plantar)									
	Segundo Grau			Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir capecitabina em 25% Terceira ocorrência: Reduzir capecitabina em 50%						

		Quarta ocorrência: Omitir capecitabina
	Terceiro Grau	Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir a capecitabina em 50% Segunda ocorrência: Omitir a capecitabina
	Referência: 1. BC CANCER AGENCY.	



Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo
Cisplatina Gemcitabina	1º.	Akynzeo 300mg/0,56mg (não SUS) Cápsula ou	1 Cápsula	V.O	N.A	D1, D8	21 dias	T.L. P.D.	Alto	D1, D8: 6:30
		Ondansetrona	D1: 16mg D8: 8mg	E.V S.F 0,9% 500mL	60 minutos	D1, D8				
	2º.	Dexametasona	D1 20mg							
	3º.	Gemcitabina	750-1000mg/m²	E.V S.F 0,9% 500mL [0,1-10mg/mL]	30 minutos	D1, D8				
	4º.	Sulfato de Magnésio 10% 1000mg	1 Ampola	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1, D8				
	5º.	Cisplatina	25-35mg/m²	E.V S.F 0,9% 500mL	60 minutos	D1, D8				
	6º.	Hidratação	1 Frasco	E.V S.F 0,9% 500mL	30 minutos	D1, D8				
	7º.	Dexametasona Comprimido 4mg	4mg	V.O	N.A	D2-D4 D9-D11 12/12 horas				
	8º.	Ondansetrona Comprimido 8mg	8mg	V.O	N.A	D2-D4 D9-D11 12/12 horas SUS				
Ajustes posológicos:										
<										

	Mucosite e estomatite	
	Segundo Grau	Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir as doses para ciclos subsequentes da seguinte forma Primeira ocorrência: Sem redução da dose Segunda ocorrência: Reduzir cisplatina e gemcitabina em 25% Terceira ocorrência: Reduzir cisplatina e gemcitabina em 50% Quarta ocorrência: Omitir cisplatina e gemcitabina
	Terceiro ou Quarto Grau	Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir as doses para ciclos subsequentes da seguinte forma Primeira ocorrência: Reduzir cisplatina e gemcitabina em 50% Segunda ocorrência: Omitir cisplatina e gemcitabina
	Cessar a gemcitabina se uma das seguintes situações se desenvolver	
	Toxicidade pulmonar ou Síndrome hemolítico-urêmica (SHU)	
Referência:		
1. BC CANCER AGENCY.		



Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo
	1º.	Trastuzumabe	Ataque: 8mg/kg Manutenção: 6mg/kg	E.V S.F 0,9% 250mL	Ataque: 90 minutos Manutenção: 30 minutos	D1	21 dias	6 Ciclos com Docetaxel Trastuzumabe Pertuzumabe completar 17 Ciclos	Moderado	D1: Ataque: 5:30 Manutenção: 5:00 Manutenção Trastuzumabe Pertuzumabe: 3:00
	2º.	Pertuzumabe	Ataque: 840mg Manutenção: 420mg	E.V S.F 0,9% 250mL [1,6-3mg/mL]	Ataque: 60 minutos Manutenção: 30-60 minutos	D1				
	3º.	Dexametasona	20mg	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1				
	4º.	Difenidramina	50mg	E.V S.F 0,9% 100mL	30 minutos	D1, D8, D15				
	5º.	Cimetidina	300mg	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1, D8, D15				
	6º.	Docetaxel	60-75mg/m²	E.V S.F 0,9% 250mL [0,3-0,74mg/mL]	60 minutos	D1				
	7º.	S.F 0,9%	1 Frasco	E.V S.F 0,9% 100mL	10 minutos	D1				
	8º.	Dexametasona Comprimido 4mg	4mg	V.O	N.A	D2-D4 12/12 horas				
Ajustes posológicos: Pertuzumabe deve ser descontinuado se trastuzumabe for descontinuado. Reduções de dose não são recomendadas para pertuzumabe e trastuzumabe.										
Cleópatra Docetaxel Pertuzumabe Trastuzumabe	Toxicidade hematológica									
	Contagem Absoluta de Neutrófilos x 10³/L (exame de sangue pré-tratamento)									
	500 a menos de 1.000		Adiar o tratamento até a recuperação							
	menos de 500		Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir o docetaxel em 25% nos ciclos subsequentes							
	Neutropenia febril		Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir o docetaxel em 25% nos ciclos subsequentes							
	Plaquetas x 10³/L (exame de sangue pré-tratamento)									
	75 a menos de 100		O tratamento deve continuar se o paciente estiver clinicamente bem							
	50 a menos de 75		Adiar o tratamento até a recuperação							
	menos de 50		Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir o docetaxel em 25% nos ciclos subsequentes							
	Recomendações de dosagem renal									
	Cl/Cr (mL/min/1,73m²)	Docetaxel				Pertuzumabe			Trastuzumabe	
	≥60	Dose completa				Dose completa			Dose completa	
	45-59	Dose completa				Dose completa			Dose completa	
	30-44	Dose completa				Dose completa			Dose completa	
	15-29	Dose completa				Dose completa			Dose completa	
	<15 (sem terapia de substituição renal)	Dose completa				Dose completa			Dose completa	
	Insuficiência hepática									
	Disfunção hepática									
	Mínimo				Reduzir o docetaxel em 25%					
	Leve				Reduzir o docetaxel em 50%					
	Moderado/grave				Omitir docetaxel					
	Neuropatia periférica									
	Segundo Grau que está presente no início do próximo ciclo				Reduzir o docetaxel em 25%, se persistir, reduzir o docetaxel em 50%					
	Terceiro ou Quarto Grau				Omitir docetaxel					
	Mucosite e estomatite									
	Segundo Grau				Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir o docetaxel em 25% Terceira ocorrência: Reduzir o docetaxel em 50% Quarta ocorrência: Omitir docetaxel					

Terceiro ou Quarto Grau	Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir o docetaxel em 50% Segunda ocorrência: Omitir o docetaxel
Toxicidade cardíaca	
Considere o encaminhamento a um cardiologista se ocorrer alguma das seguintes situações	
Fração de Ejeção Ventricular 40% a 45% e/ou declínio de 10% ou mais em relação ao valor basal	Atrasar pertuzumabe e trastuzumabe. Repita a avaliação da Fração de Ejeção Ventricular dentro de 3 semanas. Considere descontinuar o tratamento se a Fração de Ejeção Ventricular não tiver recuperado dentro de 10% do valor basal
Fração de Ejeção Ventricular inferior a 40%	Atrasar pertuzumabe e trastuzumabe. Repita a avaliação da Fração de Ejeção Ventricular dentro de 3 semanas. Interromper o tratamento se for confirmada Fração de Ejeção Ventricular inferior a 40%
Insuficiência Cardíaca Congestiva Sintomática (ICC)	Descontinuar pertuzumabe e trastuzumabe
Doses perdidas de trastuzumabe	
Por 6 semanas ou menos	Não é necessária modificação de dose. Administre trastuzumabe o mais rapidamente possível, ou seja, não espere até ao próximo ciclo planeado.
Por mais de 6 semanas	Recarregar trastuzumabe com dose de 8mg/kg. Doses subsequentes de 6mg/kg devem então ser administradas a cada 3 semanas, de acordo com o ciclo anterior.
Doses perdidas de pertuzumabe	
Por 6 semanas ou menos	Não é necessária modificação de dose. Administre pertuzumabe numa dose de 420mg o mais rapidamente possível, ou seja, não espere até ao próximo ciclo planeado.
Por mais de 6 semanas	Recarregue pertuzumabe com uma dose de 840mg. As doses subsequentes de 420mg devem então ser administradas a cada 3 semanas, de acordo com o ciclo anterior.
Referência: 1. BC CANCER AGENCY.	

Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo	
	1º.	Akynzeo 300mg/0,56mg (não SUS) Cápsula ou	1 Cápsula	V.O	N.A	D1, D8, D15	21 dias	6-8 ciclos	Alto	2:00	
		Ondansetrona	16mg	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1, D8, D15					
	2º.	Dexametasona	20mg								E.V S.F 0,9% 100mL
	3º.	Doxorrubicina	20mg/m²	E.V S.F 0,9% 100mL	10 minutos	D1, D8, D15					
	4º.	S.F 0,9%	1 Frasco								E.V S.F 0,9% 100mL
	5º.	Dexametasona Comprimido 4mg	4mg	V.O	N.A	D2-D4 12/12 horas					
	6º.	Ondansetrona Comprimido 8mg	8mg	V.O	N.A	D2-D4 12/12 horas SUS					
Ajustes posológicos:											
Doxorrubicina	Toxicidade hematológica										
	Contagem Absoluta de Neutrófilos x 10 ⁹ /L (no dia da quimioterapia)										
	0,5 a menos de 1,5			Adiar o tratamento até a recuperação							
	menos de 500			Atrasar o tratamento até a recuperação e reduzir a doxorrubicina em 25% nos ciclos subsequentes							
	Neutropenia febril			Atrasar o tratamento até a recuperação e reduzir a doxorrubicina em 25% nos ciclos subsequentes							
	Plaquetas x 10 ⁹ /L (em qualquer fase do ciclo)										
	50 a menos de 100			Adiar o tratamento até a recuperação							
	menos de 50			Atrasar o tratamento até a recuperação e reduzir a doxorrubicina em 25% nos ciclos subsequentes							
	Insuficiência renal										
	Não é necessária modificação de dose										
	Insuficiência hepática										
	Disfunção hepática										
	Leve			Reduzir a doxorrubicina em 25%							
	Moderado			Reduzir a doxorrubicina em 50%							
	Grave			Omitir doxorrubicina							
	Mucosite e estomatite										
	Segundo Grau			Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir a doxorrubicina em 25% Terceira ocorrência: Reduzir a doxorrubicina em 50% Quarta ocorrência: Omitir doxorrubicina							
	Terceiro ou Quarto Grau			Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir a doxorrubicina em 50% Segunda ocorrência: Omitir a doxorrubicina							
	Referência:										
	1. BC CANCER AGENCY.										

Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo	
Doxorrubicina Lipossomal Peguilada	1º.	Dexametasona	20mg	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1	28 dias	T.L. P.D.	Baixo	Primeira aplicação: 3:00	
	2º.	Doxorrubicina Lipossomal Peguilada	35-40mg/m²	E.V <90mg S.G 5% 250mL >90mg S.G 5% 500mL	Primeira aplicação: 1mg/minuto Demais aplicações: 60 minutos	D1				Demais aplicações: 2:00	
	3º.	S.F 0,9%	1 Frasco	E.V S.F 0,9% 100mL	10 minutos	D1					
	Ajustes posológicos:										
	Toxicidade hematológica										
	Contagem Absoluta de Neutrófilos x 10 ⁹ /L (exame de sangue pré-tratamento)										
	1.000 a menos de 1.500		O tratamento deve continuar se o paciente estiver clinicamente bem.								
	500 a menos de 1.000		Adiar o tratamento até a recuperação								
	menos de 500		Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir a doxorrubicina lipossomal em 25% nos ciclos subsequentes								
	Neutropenia febril		Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir a doxorrubicina lipossomal em 25% nos ciclos subsequentes								
	Plaquetas x 10 ⁹ /L (exame de sangue pré-tratamento)										
	75 a menos de 100		A recomendação geral é adiar, porém se o paciente estiver clinicamente bem pode ser apropriado continuar o tratamento;								
	50 a menos de 75		Adiar o tratamento até a recuperação								
	menos de 50		Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir a doxorrubicina lipossomal em 25% nos ciclos subsequentes								
	Insuficiência renal										
	Não é necessária modificação de dose										
	Insuficiência hepática										
	Disfunção hepática										
	Leve			Reduzir a doxorrubicina lipossomal em 25%							
	Moderado			Reduzir a doxorrubicina lipossomal em 50%							
	Grave			Omitir doxorrubicina lipossomal							
	Mucosite e estomatite										
	Segundo Grau			Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir a doxorrubicina lipossomal em 25% Terceira ocorrência: Reduzir a doxorrubicina lipossomal em 50% Quarta ocorrência: Omitir doxorrubicina lipossomal							
	Terceiro ou Quarto Grau			Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir a doxorrubicina lipossomal em 50% Segunda ocorrência: Omitir a doxorrubicina lipossomal							
	Síndrome mão-pé (ligação à síndrome mão-pé (eritrodisestesia palmar-plantar))										
	Segundo Grau			Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir a doxorrubicina lipossomal em 25% Terceira ocorrência: Reduzir a doxorrubicina lipossomal em 50% Quarta ocorrência: Omitir doxorrubicina lipossomal							
	Terceiro Grau			Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir a doxorrubicina lipossomal em 50% Segunda ocorrência: Omitir a doxorrubicina lipossomal							
Referência:											
1. BC CANCER AGENCY.											

Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo
	1º.	Trastuzumabe	Ataque: 8mg/kg Manutenção: 6mg/kg	E.V S.F 0,9% 250mL	Ataque: 90 minutos Manutenção: 30 minutos	D1	21-28 dias	T.L. P.D.	Baixo	Primeira aplicação: 4:30 Demais aplicações: 3:00
	2º.	Dexametasona	20mg	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1				
	3º.	Doxorrubicina Lipossomal Peguilada	30-40mg/m²	E.V <90mg S.G 5% 250mL >90mg S.G 5% 500mL	Primeira aplicação: 1mg/minuto Demais aplicações: 60 minutos	D1				
	4º.	S.F 0,9%	1 Frasco	E.V S.F 0,9% 100mL	10 minutos	D1				
Ajustes posológicos:										
Doxorrubicina Lipossomal Peguilada Trastuzumabe	Toxicidade hematológica									
	Contagem Absoluta de Neutrófilos x 10º/L (exame de sangue pré-tratamento)									
	1.000 a menos de 1.500		O tratamento deve continuar se o paciente estiver clinicamente bem.							
	500 a menos de 1.000		Adiar o tratamento até a recuperação							
	menos de 500		Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir a doxorrubicina lipossomal em 25% nos ciclos subsequentes							
	Neutropenia febril		Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir a doxorrubicina lipossomal em 25% nos ciclos subsequentes							
	Plaquetas x 10º/L (exame de sangue pré-tratamento)									
	75 a menos de 100		A recomendação geral é adiar, porém se o paciente estiver clinicamente bem pode ser apropriado continuar o tratamento;							
	50 a menos de 75		Adiar o tratamento até a recuperação							
	menos de 50		Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir a doxorrubicina lipossomal em 25% nos ciclos subsequentes							
	Insuficiência renal									
	Não é necessária modificação de dose para doxorrubicina lipossomal peguilada e trastuzumabe.									
	Insuficiência hepática									
	Disfunção hepática									
	Leve		Reduzir a doxorrubicina lipossomal em 25%							
	Moderado		Reduzir a doxorrubicina lipossomal em 50%							
	Grave		Omitir doxorrubicina lipossomal							
	Mucosite e estomatite									
	Segundo Grau		Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir a doxorrubicina lipossomal em 25% Terceira ocorrência: Reduzir a doxorrubicina lipossomal em 50% Quarta ocorrência: Omitir doxorrubicina lipossomal							
	Terceiro ou Quarto Grau		Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir a doxorrubicina lipossomal em 50% Segunda ocorrência: Omitir a doxorrubicina lipossomal							
	Síndrome mão-pé (ligação à síndrome mão-pé (eritrodisestesia palmar-plantar))									
	Segundo Grau					Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir a doxorrubicina lipossomal em 25% Terceira ocorrência: Reduzir a doxorrubicina lipossomal em 50% Quarta ocorrência: Omitir doxorrubicina lipossomal				
	Terceiro Grau					Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir a doxorrubicina lipossomal em 50% Segunda ocorrência: Omitir a doxorrubicina lipossomal				
	Toxicidade cardíaca									
	Considere o encaminhamento a um cardiologista se ocorrer alguma das seguintes situações									
	Fração de Ejeção Ventricular 40% a 45% e/ou declínio de 10% ou mais em relação ao valor basal					Atrasar pertuzumabe e trastuzumabe. Repita a avaliação da Fração de Ejeção Ventricular dentro de 3 semanas. Considere descontinuar o tratamento se a Fração de Ejeção Ventricular não tiver recuperado dentro de 10% do valor basal				

Fração de Ejeção Ventricular inferior a 40%	Atrasar pertuzumabe e trastuzumabe. Repita a avaliação da Fração de Ejeção Ventricular dentro de 3 semanas. Interromper o tratamento se for confirmada Fração de Ejeção Ventricular inferior a 40%
Insuficiência Cardíaca Congestiva Sintomática (ICC)	Descontinuar pertuzumabe e trastuzumabe
Doses perdidas de trastuzumabe	
Por 6 semanas ou menos	Não é necessária modificação de dose. Administre trastuzumabe o mais rapidamente possível, ou seja, não espere até ao próximo ciclo planeado.
Por mais de 6 semanas	Recarregar trastuzumabe com dose de 8mg/kg. Doses subsequentes de 6mg/kg devem então ser administradas a cada 3 semanas, de acordo com o ciclo anterior.
Doses perdidas de pertuzumabe	
Por 6 semanas ou menos	Não é necessária modificação de dose. Administre pertuzumabe numa dose de 420mg o mais rapidamente possível, ou seja, não espere até ao próximo ciclo planeado.
Por mais de 6 semanas	Recarregue pertuzumabe com uma dose de 840mg. As doses subsequentes de 420mg devem então ser administradas a cada 3 semanas, de acordo com o ciclo anterior.
Referência:	
1. CHIA, S.; et al. Pegylated Liposomal Doxorubicin and Trastuzumab in HER-2 Overexpressing Metastatic Breast CANCER:A Multicenter Phase II Trial; Journal of Clinical Oncology; Nº. 18; Vol. 24; Pages:2773-2778; 2006.	
2. CHRISTODOULOU, C.; et al. Trastuzumab Combined with Pegylated Liposomal Doxorubicin in Patients with Metastatic Breast CANCER; KARGER; Nº. 76, Pages: 275-285; 2009.	

Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo	
Eribulina	1º.	Ondansetrona	8mg	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1, D8	21 dias	T.L. P.D.	Baixo	2:00	
	2º.	Eribulina	1,4mg/m²	E.V S.F 0,9% 500mL [0,1-10mg/mL]	5 minutos	D1, D8					
	3º.	S.F 0,9%	1 Frasco	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1, D8					
	Ajustes posológicos:										
	Toxicidade hematológica-Contagem Absoluta de Neutrófilos x 10³/L (exame de sangue pré-tratamento)										
	1.000 a menos de 1.500			O tratamento deve continuar se o paciente estiver clinicamente bem							
	500 a menos de 1.000			Adiar o tratamento até a recuperação							
	menos de 500			Adie o tratamento até a recuperação e reduza a eribulina em 25% nos ciclos subsequentes							
	Neutropenia febril ou atraso prévio para mielossupressão			Adie o tratamento até a recuperação e reduza a eribulina em 25% nos ciclos subsequentes							
	Recuperação prolongada com atraso superior a duas semanas ou terceiro atraso para mielossupressão			Adie o tratamento até a recuperação e reduza a eribulina em 50% nos ciclos subsequentes ou interrompa							
	Plaquetas x 10³/L (exame de sangue pré-tratamento)										
	75 a menos de 100			A recomendação geral é adiar, porém se o paciente estiver clinicamente bem pode ser apropriado continuar o tratamento; consulte a equipe de tratamento e/ou diretrizes institucionais locais							
	50 a menos de 75			Adiar o tratamento até a recuperação							
	25 a menos de 50			Adiar o tratamento até a recuperação Se for necessária transfusão, reduzir a eribulina em 25% nos ciclos subsequentes							
	menos de 25			Adie o tratamento até a recuperação e reduza a eribulina em 25% nos ciclos subsequentes							
	Se o tratamento não puder ser administrado no Dia 8, deverá ser omitido e não adiado. O tratamento para o próximo ciclo deve prosseguir na data originalmente programada e deve incorporar modificações de dose conforme apropriado										
	Recomendações de dosagem renal										
	Cl/Cr (mL/min/1,73m²)			Dose recomendada							
	30 a 50			Reduzir em 25%							
	<30			Este medicamento não foi estudado em pacientes com disfunção renal grave.							
	Insuficiência hepática-Disfunção hepática										
	Leve			Reduzir a eribulina em 25%							
	Moderado			Reduzir a eribulina em 50%							
	Grave			Não recomendado							
	A eribulina é eliminada principalmente (até 70%) por excreção biliar.										
Neuropatia periférica											
Segundo Grau que está presente no início do próximo ciclo			Reduzir a eribulina em 25%, se persistir, reduzir a eribulina em 50%								
Terceiro ou Quarto Grau			Omitir eribulina								
Mucosite e estomatite											
Segundo Grau			Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução da dose Segunda ocorrência: Reduzir a eribulina em 25% Terceira ocorrência: Reduzir a eribulina em 50% Quarta ocorrência: Descontinuar a eribulina								
Terceiro ou Quarto Grau			Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir a eribulina em 25% Segunda ocorrência: Reduzir a eribulina em 50% Terceira ocorrência: Descontinuar a eribulina								
Referência:											
1. BC CANCER AGENCY.											

Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo
Fulvestranto	1º.	Fulvestranto Cada Seringa 250mg (Caixa com duas Seringas de 500mg)	500mg	I.M	N.A	Ataque: D1, D15, D28	28 dias	T.L. P.D.	Mínimo	Aplicação: 60 minutos
						Manutenção: D1				
	Não há ajustes posológicos. Referência: 1. Ann Oncology; Nº. 27; Page: 552-587; 2016.									



Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo
	1º.	Ondansetrona	8mg	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1, D8, D15	28 dias	T.L. P.D.	Baixo	2:30
	2º.	Gemcitabina	1000mg/m²	E.V S.F 0,9% 500mL [0,1-10mg/mL]	30 minutos	D1, D8, D15				
	3º.	S.F 0,9%	1 Frasco	E.V S.F 0,9% 100mL	10 minutos	D1, D8, D15				
	4º.	Ondansetrona Comprimido 8mg	8mg	V.O	N.A	D2-D4 D9-D11 D16-D18 12/12 horas SUS				
Ajustes posológicos:										
Gemcitabina	Toxicidade hematológica									
	Dia 1									
	Contagem Absoluta de Neutrófilos x 10³/L (exame de sangue pré-tratamento)									
	500 a menos de 1.000			Adiar o tratamento até a recuperação						
	menos de 500			Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir a gemcitabina em 25% nos ciclos subsequentes						
	Neutropenia febril ou atraso prévio para mielossupressão			Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir a gemcitabina em 25% nos ciclos subsequentes						
	Recuperação prolongada com atraso superior a duas semanas ou terceiro atraso para mielossupressão			Adie o tratamento até a recuperação, considere reduzir a gemcitabina em 50% nos ciclos subsequentes ou interrompa						
	Plaquetas x 10³/L (exame de sangue pré-tratamento)									
	75 a menos de 100			O tratamento deve continuar se o paciente estiver clinicamente bem						
	50 a menos de 75			Adiar o tratamento até a recuperação						
	menos de 50			Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir a gemcitabina em 25% nos ciclos subsequentes						
	Dia 8 e 15									
	Contagem Absoluta de Neutrófilos x 10³/L (exame de sangue pré-tratamento)									
	500 a menos de 1.000			Considere reduzir a gemcitabina em 25% e prossiga com o tratamento.						
	menos de 500			Omitir dose						
	Plaquetas x 10³/L (exame de sangue pré-tratamento)									
	50 a menos de 100			Considere reduzir a gemcitabina em 25% e prossiga com o tratamento.						
	menos de 50			Omitir dose						
	*Omitir a dose e prosseguir com o próximo tratamento na data agendada se estiver recuperado									
	Recomendações de dosagem renal									
	Cl/Cr (mL/min/1,73m²)				Gemcitabina					
	≥60				Dose completa					
	45-59				Dose completa Potencial para aumento do risco de eventos adversos					
	30-44				Dose completa Potencial para aumento do risco de eventos adversos					
	15-29				Dose completa Potencial para aumento do risco de eventos adversos					
	<15 (sem terapia e substituição renal)				Redução 25-50% da dose.					
	Insuficiência hepática									
	Disfunção hepática									
	Moderado				Reduzir a gemcitabina em 25%					
	Grave				Não há dados para gemcitabina					
	Mucosite e estomatite									
	Segundo Grau			Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir a gemcitabina em 25%						

		Terceira ocorrência: Reduzir a gemcitabina em 50% Quarta ocorrência: Omitir gemcitabina
	Terceiro ou Quarto Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir a gemcitabina em 50% Segunda ocorrência: Omitir a gemcitabina
	Interrompa a gemcitabina se ocorrer algum dos seguintes sintomas:	
	Toxicidade pulmonar Síndrome hemolítica urêmica	
	Referência: 1. BC CANCER AGENCY.	



Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo
	1º.	Difenidramina	50mg	E.V S.F 0,9% 100mL	30 minutos	D1	21 dias	T.L. P.D.	Moderado	D1: 3:30 D8: 2:30
	2º.	Cimetidina	300mg	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1				
	3º.	Akynzeo 300mg/0,56mg (não SUS) Cápsula ou	1 Cápsula	V.O	N.A	D1				
		Ondansetrona	8mg	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1, D8				
	4º.	Dexametasona	D1: 20mg							
	5º.	Docetaxel	75mg/m²	E.V S.F 0,9% 250mL [0,3-0,74mg/mL]	60 minutos	D1				
	6º.	Gemcitabina	1000mg/m²	E.V S.F 0,9% 500mL [0,1-10mg/mL]	30 minutos	D1, D8				
	7º.	Dexametasona Comprimido 4mg	4mg	V.O	N.A	D2-D4 12/12 horas				
	8º.	Ondansetrona Comprimido 8mg	8mg	V.O	N.A	D2-D4 D9-D11 12/12 horas SUS				
Ajustes posológicos:										
Gemcitabina Docetaxel	Toxicidade hematológica									
	Dia 1									
	Contagem Absoluta de Neutrófilos x 10³/L (exame de sangue pré-tratamento)									
	1.000 a menos de 1.500		O tratamento deve continuar se o paciente estiver clinicamente bem.							
	500 a menos de 1.000		Adiar o tratamento até a recuperação							
	menos de 500		Atrasar o tratamento até a recuperação e reduzir a gemcitabina e o docetaxel em 25% nos ciclos subsequentes							
	Neutropenia febril, atraso prévio para mielossupressão ou neutropenia Quarto Grau por mais de 7 dias		Atrasar o tratamento até a recuperação e reduzir a gemcitabina e o docetaxel em 25% nos ciclos subsequentes							
	Recuperação prolongada com atraso superior a duas semanas ou terceiro atraso para mielossupressão		Adie o tratamento até a recuperação e reduza a gemcitabina e o docetaxel em 50% nos ciclos subsequentes ou considere a interrupção							
	Plaquetas x 10³/L (exame de sangue pré-tratamento)									
	75 a menos de 100		Se o paciente estiver clinicamente bem pode ser apropriado continuar o tratamento							
	50 a menos de 75		Adiar o tratamento até a recuperação							
	menos de 50		Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir a gemcitabina e o docetaxel em 25% nos ciclos subsequentes							
	Dia 8									
	Contagem Absoluta de Neutrófilos x 10³/L (exame de sangue pré-tratamento)									
	500 a menos de 1.000		Considerar reduzir a gemcitabina e o docetaxel em 25% e prosseguir com o tratamento							
	menos de 500		Omitir tratamento*							
	Plaquetas x 10³/L (exame de sangue pré-tratamento)									
	50 a menos de 100		Considerar reduzir a gemcitabina e o docetaxel em 25% e prosseguir com o tratamento							
	menos de 50		Omitir tratamento*							
	* Omitir o tratamento e prosseguir com o próximo ciclo na data originalmente programada se recuperado, incorporando modificações de dose conforme apropriado.									
Insuficiência renal										
Depuração de creatinina (mL/min)										
30 a 50			Reduzir a gemcitabina em 25%							
menos de 30			Reduzir a gemcitabina em 50%							
Insuficiência hepática										
Disfunção hepática										
Mínimo			Reduzir o docetaxel em 25%							
Leve			Reduzir o docetaxel em 50%;							

	Moderado	Reduzir a gemcitabina em 25%, omitir o docetaxel
	Grave	Reduzir a gemcitabina em 50%, omitir o docetaxel
	Neuropatia periférica	
	Segundo Grau que está presente no início do próximo ciclo	Reduzir o docetaxel em 25%; se persistir, reduzir o docetaxel em 50%
	Terceiro ou Quarto Grau	Atrasar uma semana; se resolver para Primeiro Grau ou menos, continuar com redução de 25% da dose de docetaxel Se persistir, omitir docetaxel
	Mucosite e estomatite	
	Segundo Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade seja resolvida para Primeiro Grau ou menos e reduzir as doses para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir gemcitabina e docetaxel em 25% Terceira ocorrência: Reduzir gemcitabina e docetaxel em 50% Quarta ocorrência: Omitir gemcitabina e docetaxel
	Terceiro ou Quarto Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade seja resolvida para Primeiro Grau ou menos e reduzir as doses para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir gemcitabina e docetaxel em 50% Segunda ocorrência: Omitir gemcitabina e docetaxel
	Interrompa a gemcitabina se ocorrer algum dos seguintes sintomas:	
	Toxicidade pulmonar Síndrome hemolítico-urêmica (SHU)	
Referência:		
1. BC CANCER AGENCY.		

Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo	
Gemcitabina Paclitaxel	1º.	Difenidramina	50mg	E.V S.F 0,9% 100mL	30 minutos	D1	21-28 dias	T.L. P.D.	Baixo	D1: 5:30 D8: 3:00	
	2º.	Cimetidina	300mg	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1					
	3º.	Akynzeo 300mg/0,56mg (não SUS) Cápsula ou	1 Cápsula	V.O	N.A	D1					
		Ondansetrona	8mg	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1, D8					
	5º.	Dexametasona	D1 20mg								
	6º.	Paclitaxel	175mg/m²	E.V S.F 0,9% 500mL S/PVC [0,3-1,2mg/mL]	180 minutos	D1					
	7º.	Gemcitabina	1250mg/m²	E.V S.F 0,9% 500mL [0,1-10mg/mL]	30 minutos	D1, D8					
	8º.	S.F 0,9%	1 Frasco	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1, D8					
	9º.	Dexametasona Comprimido 4mg	4mg	V.O	N.A	D2-D4 12/12 horas					
	10º.	Ondansetrona Comprimido 8mg	8mg	V.O	N.A	D2-D4 D9-D11 12/12 horas SUS					
	Ajustes posológicos:										
	Toxicidade hematológica										
	Dia 1										
	Contagem Absoluta de Neutrófilos x 10 ⁹ /L (exame de sangue pré-tratamento)										
	1.000 a menos de 1.500			O tratamento deve continuar se o paciente estiver clinicamente bem.							
	500 a menos de 1.000			Adiar o tratamento até a recuperação							
	menos de 500			Atrasar o tratamento até a recuperação e reduzir a gemcitabina e o paclitaxel em 25% nos ciclos subsequentes							
	Neutropenia febril, atraso prévio para mielossupressão ou neutropenia Quarto Grau por mais de 7 dias			Atrasar o tratamento até a recuperação e reduzir a gemcitabina e o paclitaxel em 25% nos ciclos subsequentes							
	Recuperação prolongada com atraso superior a duas semanas ou terceiro atraso para mielossupressão			Adie o tratamento até a recuperação e reduza a gemcitabina e o paclitaxel em 50% nos ciclos subsequentes ou considere a interrupção							
	Plaquetas x 10 ⁹ /L (exame de sangue pré-tratamento)										
75 a menos de 100			Se o paciente estiver clinicamente bem pode ser apropriado continuar o tratamento								
50 a menos de 75			Adiar o tratamento até a recuperação								
menos de 50			Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir a gemcitabina e o paclitaxel em 25% nos ciclos subsequentes								
Dia 8											
Contagem Absoluta de Neutrófilos x 10 ⁹ /L (exame de sangue pré-tratamento)											
500 a menos de 1.000			Considerar reduzir a gemcitabina e o paclitaxel em 25% e prosseguir com o tratamento								
menos de 500			Omitir tratamento*								
Plaquetas x 10 ⁹ /L (exame de sangue pré-tratamento)											
50 a menos de 100			Considerar reduzir a gemcitabina e o paclitaxel em 25% e prosseguir com o tratamento								
menos de 50			Omitir tratamento*								
* Omitir o tratamento e prosseguir com o próximo ciclo na data originalmente programada se recuperado, incorporando modificações de dose conforme apropriado.											
Insuficiência renal											
Depuração de creatinina (mL/min)											
30 a 50				Reduzir a gemcitabina em 25%							
menos de 30				Reduzir a gemcitabina em 50%							
Insuficiência hepática											
Disfunção hepática											

	Mínimo	Reduzir o paclitaxel em 25%
	Leve	Reduzir o paclitaxel em 50%;
	Moderado	Reduzir a gemcitabina em 25%, omitir o paclitaxel
	Grave	Reduzir a gemcitabina em 50%, omitir o paclitaxel
	Neuropatia periférica	
	Segundo Grau que está presente no início do próximo ciclo	Reduzir o paclitaxel em 25%; se persistir, reduzir o paclitaxel em 50%
	Terceiro ou Quarto Grau	Atrasar uma semana; se resolver para Primeiro Grau ou menos, continuar com redução de 25% da dose do paclitaxel Se persistir, omitir paclitaxel
	Mucosite e estomatite	
	Segundo Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade seja resolvida para Primeiro Grau ou menos e reduzir as doses para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir gemcitabina e paclitaxel em 25% Terceira ocorrência: Reduzir gemcitabina e paclitaxel em 50% Quarta ocorrência: Omitir gemcitabina e paclitaxel
	Terceiro ou Quarto Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade seja resolvida para Primeiro Grau ou menos e reduzir as doses para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir gemcitabina e paclitaxel em 50% Segunda ocorrência: Omitir gemcitabina e paclitaxel
	Interrompa a gemcitabina se ocorrer algum dos seguintes sintomas:	
	Toxicidade pulmonar Síndrome hemolítico-urêmica (SHU)	
	Referência: 1. Journal of Clinical Oncology; Nº. 26: Page: 3950; 2008.	

Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo																																																																				
MMM Mitomicina Mitoxantrona Metotrexato	1º.	Ondansetrona	8mg	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1, D22	42 dias	3 ciclos	Moderado	D1: 3:00 D3: 2:30																																																																				
		Dexametasona	10mg																																																																											
	2º.	Mitomicina	10mg/m²	E.V S.F 0,9% 100mL [0,2-0,4mg/mL]	15 minutos	D1																																																																								
	3º.	Metotrexato	50mg/m² (dose máxima 50mg)	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1, D22																																																																								
	4º.	Mitoxantrona	8mg/m²	.V R.L, S.F 0,9%, S.G 10%, S.G 5%. [0,1-50mg/mL]	30 minutos	D1, D22																																																																								
	5º.	S.F 0,9%	1 Frasco	E.V S.F 0,9% 100mL	10 minutos	D1																																																																								
	6º.	Ondansetrona Comprimido 8mg	8mg	V.O	N.A	D2-D4 12/12 horas SUS																																																																								
	Ajustes posológicos:																																																																													
	<table><tr><th colspan="4">Toxicidade hematológica</th></tr><tr><th colspan="4">Contagem Absoluta de Neutrófilos x 10º/L (exame de sangue pré-tratamento)</th></tr><tr><td>500 a menos de 1.000</td><td colspan="3">Adiar o tratamento até a recuperação e manter a dose</td></tr><tr><td>menos de 500</td><td colspan="3">Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir o metotrexato, mitoxantrona e a mitomicina em 25% nos ciclos subsequentes</td></tr><tr><td>Neutropenia febril</td><td colspan="3">Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir o metotrexato, mitoxantrona e a mitomicina em 25% nos ciclos subsequentes</td></tr><tr><th colspan="4">Plaquetas x 10º/L (exame de sangue pré-tratamento)</th></tr><tr><td>75 a menos de 100</td><td colspan="3">O tratamento deve continuar se o paciente estiver clinicamente bem</td></tr><tr><td>50 a menos de 75</td><td colspan="3">Adiar o tratamento até a recuperação e manter a dose</td></tr><tr><td>menos de 50</td><td colspan="3">Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir o metotrexato, mitoxantrona e a mitomicina em 25% nos ciclos subsequentes</td></tr><tr><th colspan="4">Recomendações de dosagem renal</th></tr><tr><th>Cl/Cr (mL/min/1,73m²)</th><th colspan="2">Mitoxantrona</th><th>Mitomicina</th></tr><tr><td>≥60</td><td colspan="2">Dose completa</td><td>Dose completa</td></tr><tr><td>45-59</td><td>Dose completa</td><td>Dose completa ou considere uma redução de 25% Potencial para aumento do risco de eventos adversos</td><td>Dose completa</td></tr><tr><td>30-44</td><td colspan="2">Dose completa</td><td>Dose completa</td></tr><tr><td>15-29</td><td colspan="2">Dose completa</td><td>Dose completa</td></tr><tr><td><15 (sem terapia de substituição renal)</td><td colspan="2">Redução 50% da dose</td><td>Redução 50% da dose</td></tr></table>										Toxicidade hematológica				Contagem Absoluta de Neutrófilos x 10º/L (exame de sangue pré-tratamento)				500 a menos de 1.000	Adiar o tratamento até a recuperação e manter a dose			menos de 500	Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir o metotrexato, mitoxantrona e a mitomicina em 25% nos ciclos subsequentes			Neutropenia febril	Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir o metotrexato, mitoxantrona e a mitomicina em 25% nos ciclos subsequentes			Plaquetas x 10º/L (exame de sangue pré-tratamento)				75 a menos de 100	O tratamento deve continuar se o paciente estiver clinicamente bem			50 a menos de 75	Adiar o tratamento até a recuperação e manter a dose			menos de 50	Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir o metotrexato, mitoxantrona e a mitomicina em 25% nos ciclos subsequentes			Recomendações de dosagem renal				Cl/Cr (mL/min/1,73m²)	Mitoxantrona		Mitomicina	≥60	Dose completa		Dose completa	45-59	Dose completa	Dose completa ou considere uma redução de 25% Potencial para aumento do risco de eventos adversos	Dose completa	30-44	Dose completa		Dose completa	15-29	Dose completa		Dose completa	<15 (sem terapia de substituição renal)	Redução 50% da dose		Redução 50% da dose				
	Toxicidade hematológica																																																																													
Contagem Absoluta de Neutrófilos x 10º/L (exame de sangue pré-tratamento)																																																																														
500 a menos de 1.000	Adiar o tratamento até a recuperação e manter a dose																																																																													
menos de 500	Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir o metotrexato, mitoxantrona e a mitomicina em 25% nos ciclos subsequentes																																																																													
Neutropenia febril	Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir o metotrexato, mitoxantrona e a mitomicina em 25% nos ciclos subsequentes																																																																													
Plaquetas x 10º/L (exame de sangue pré-tratamento)																																																																														
75 a menos de 100	O tratamento deve continuar se o paciente estiver clinicamente bem																																																																													
50 a menos de 75	Adiar o tratamento até a recuperação e manter a dose																																																																													
menos de 50	Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir o metotrexato, mitoxantrona e a mitomicina em 25% nos ciclos subsequentes																																																																													
Recomendações de dosagem renal																																																																														
Cl/Cr (mL/min/1,73m²)	Mitoxantrona		Mitomicina																																																																											
≥60	Dose completa		Dose completa																																																																											
45-59	Dose completa	Dose completa ou considere uma redução de 25% Potencial para aumento do risco de eventos adversos	Dose completa																																																																											
30-44	Dose completa		Dose completa																																																																											
15-29	Dose completa		Dose completa																																																																											
<15 (sem terapia de substituição renal)	Redução 50% da dose		Redução 50% da dose																																																																											
<table><tr><th colspan="2">Síndrome mão-pé (ligação à síndrome mão-pé) (eritrodisestesia palmar-plantar)</th></tr><tr><td>Segundo Grau</td><td>Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir o metotrexato, mitoxantrona e a mitomicina em 25% Terceira ocorrência: Reduzir o metotrexato, mitoxantrona e a mitomicina em 50% Quarta ocorrência: Omitir</td></tr></table>										Síndrome mão-pé (ligação à síndrome mão-pé) (eritrodisestesia palmar-plantar)		Segundo Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir o metotrexato, mitoxantrona e a mitomicina em 25% Terceira ocorrência: Reduzir o metotrexato, mitoxantrona e a mitomicina em 50% Quarta ocorrência: Omitir																																																																	
Síndrome mão-pé (ligação à síndrome mão-pé) (eritrodisestesia palmar-plantar)																																																																														
Segundo Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir o metotrexato, mitoxantrona e a mitomicina em 25% Terceira ocorrência: Reduzir o metotrexato, mitoxantrona e a mitomicina em 50% Quarta ocorrência: Omitir																																																																													

Terceiro Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir o metotrexato, mitoxantrona e a mitomicina em 50% Segunda ocorrência: Omitir
Insuficiência hepática	
Disfunção hepática	
Leve	Não são necessárias modificações de dose
Moderado	Reduzir o metotrexato, mitoxantrona e a mitomicina em 25%
Grave	Reduzir o metotrexato e a mitomicina em 50%, considerar suspender a mitoxantrona
Diarreia	
Segundo Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade seja resolvida para Primeiro Grau ou menos e reduzir as doses para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir o metotrexato, mitoxantrona e a mitomicina em 25% Terceira ocorrência: Reduzir o metotrexato, mitoxantrona e a mitomicina em 50% Quarta ocorrência: Suspender quimioterapia
Terceiro ou Quarto Grau	Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir as doses para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir o metotrexato, mitoxantrona e a mitomicina em 50% Segunda ocorrência: Suspender a quimioterapia
Mucosite e estomatite	
Segundo Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade seja resolvida para Primeiro Grau ou menos e reduzir as doses para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir o metotrexato, mitoxantrona e a mitomicina em 25% Terceira ocorrência: Reduzir o metotrexato, mitoxantrona e a mitomicina em 50% Quarta ocorrência: Suspender quimioterapia
Terceiro ou Quarto Grau	Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir as doses para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir o metotrexato, mitoxantrona e a mitomicina em 50% Segunda ocorrência: Suspender a quimioterapia
Referência:	
1. Jodrell, D. I., I. E. Smith, J. L. Mansi, et al. 1991. "A randomised comparative trial of mitozantrone/methotrexate/mitomycin C (MMM) and cyclophosphamide/methotrexate/5 FU (CMF) in the treatment of advanced breast cancer." Br J Cancer 63(5):794-798.	

Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo	
NAB-Paclitaxel	1º.	Difenidramina	50mg	E.V S.F 0,9% 100mL	30 minutos	D1, D8, D15	21 dias	T.L. P.D.	Baixo	2:30	
	2º.	Dexametasona	20mg	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1, D8, D15					
	3º.	NAB-Paclitaxel	260mg/m²	Puro Bolsa S/PVC	30 minutos	D1, D8, D15					
	4º.	S.F 0,9%	1 Frasco	E.V S.F 0,9% 100mL	10 minutos	D1, D8, D15					
	Ajustes posológicos:										
	Toxicidade hematológica										
	Contagem Absoluta de Neutrófilos x 10³/L (exame de sangue pré-tratamento)										
	1.000 a menos de 1.500			O tratamento deve continuar se o paciente estiver clinicamente bem							
	500 a menos de 1.000			Adiar o tratamento até a recuperação							
	menos de 500			Atrasar o tratamento até a recuperação e reduzir o nab-paclitaxel em 25% nos ciclos subsequentes							
	Neutropenia febril ou atraso prévio para mielossupressão			Atrasar o tratamento até a recuperação e reduzir o nab-paclitaxel em 25% nos ciclos subsequentes							
	Plaquetas x 10³/L (exame de sangue pré-tratamento)										
	75 a menos de 100			Se o paciente estiver clinicamente bem pode ser apropriado continuar o tratamento							
	50 a menos de 75			Adiar o tratamento até a recuperação							
	menos de 50			Atrasar o tratamento até a recuperação e reduzir o nab-paclitaxel em 25% nos ciclos subsequentes							
	Nota: Se o tratamento precisar ser adiado no Dia 8 ou no Dia 15, o tratamento deve ser omitido em vez de adiado e o próximo tratamento planejado para a data programada, se recuperado										
	Recomendações de dosagem renal										
Cl/Cr (mL/min/1,73m²)				nab-Paclitaxel							
≥60				Dose completa							
45-59				Dose completa							
30-44				Dose completa							
15-29				Dose completa Potencial para aumento do risco de eventos adversos							
<15 (sem terapia de substituição renal)				Considere uma redução de dose até 50%							
Insuficiência hepática											
Disfunção hepática											
Leve				Reduzir o nab-paclitaxel em 25% *							
Moderado				Reduzir o nab-paclitaxel em 50%*							
Grave				Omitir nab-paclitaxel							
Neuropatia periférica											
Segundo Grau que está presente no início do próximo ciclo				Reduzir o nab-paclitaxel em 25%; Se persistir, reduzir o nab-paclitaxel em 50%							
Terceiro ou Quarto Grau				Omitir nab-paclitaxel							
Mucosite e estomatite											
Segundo Grau				Atrasar o tratamento até que a toxicidade seja resolvida para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir nab-paclitaxel em 25% Terceira ocorrência: Reduzir nab-paclitaxel em 50% Quarta ocorrência: Omitir nab-paclitaxel							
Terceiro ou Quarto Grau				Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir nab-paclitaxel em 50% Segunda ocorrência: Omitir nab-paclitaxel							
Referência:											
1. BC CANCER AGENCY.											

Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo
	1º.	Atezolizumabe	840mg	E.V S.F 0,9% 250mL [3,2-16,8mg/mL]	Primeira aplicação: 60 minutos Demais aplicações: 30 minutos	D1, D15	21 dias	T.L. P.D.	Baixo	Primeira vez: D1, D15: 3:00 D8: 2:30 Demais: D1, D8, D15: 2:30
	2º.	Difenidramina	50mg	E.V S.F 0,9% 100mL	30 minutos	D1, D8, D15				
	3º.	Dexametasona	20mg	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1, D8, D15				
	4º.	NAB-Paclitaxel	100mg/m²	Puro S/PVC	30 minutos	D1, D8, D15				
	5º.	S.F 0,9%	1 Frasco	E.V S.F 0,9% 100mL	10 minutos	D1, D8, D15				
Atezolizumabe Não é necessário ajuste de dose em idosos, com insuficiência renal leve ou moderada ou com insuficiência hepática.										
Ajustes posológicos:										
NAB-Paclitaxel Atezolizumabe	Toxicidade hematológica									
	Contagem Absoluta de Neutrófilos x 10³/L (exame de sangue pré-tratamento)									
	1.000 a menos de 1.500		O tratamento deve continuar se o paciente estiver clinicamente bem							
	500 a menos de 1.000		Adiar o tratamento até a recuperação							
	menos de 500		Atrasar o tratamento até a recuperação e reduzir o nab-paclitaxel em 25% nos ciclos subsequentes							
	Neutropenia febril ou atraso prévio para mielossupressão		Atrasar o tratamento até a recuperação e reduzir o nab-paclitaxel em 25% nos ciclos subsequentes							
	Plaquetas x 10³/L (exame de sangue pré-tratamento)									
	75 a menos de 100		Se o paciente estiver clinicamente bem pode ser apropriado continuar o tratamento							
	50 a menos de 75		Adiar o tratamento até a recuperação							
	menos de 50		Atrasar o tratamento até a recuperação e reduzir o nab-paclitaxel em 25% nos ciclos subsequentes							
	Nota: Se o tratamento precisar ser adiado no Dia 8 ou no Dia 15, o tratamento deve ser omitido em vez de adiado e o próximo tratamento planejado para a data programada, se recuperado									
	Recomendações de dosagem renal									
	Cl/Cr (mL/min/1,73m²)			nab-Paclitaxel						
	≥60			Dose completa						
	45-59			Dose completa						
	30-44			Dose completa						
	15-29			Dose completa Potencial para aumento do risco de eventos adversos						
	<15 (sem terapia de substituição renal)			Considere uma redução de dose até 50%						
	Insuficiência hepática									
	Disfunção hepática									
	Leve			Reduzir o nab-paclitaxel em 25% *						
	Moderado			Reduzir o nab-paclitaxel em 50%*						
	Grave			Omitir nab-paclitaxel						
	Neuropatia periférica									
	Segundo Grau que está presente no início do próximo ciclo			Reduzir o nab-paclitaxel em 25%; Se persistir, reduzir o nab-paclitaxel em 50%						
	Terceiro ou Quarto Grau			Omitir nab-paclitaxel						
	Mucosite e estomatite									
	Segundo Grau			Atrasar o tratamento até que a toxicidade seja resolvida para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir nab-paclitaxel em 25% Terceira ocorrência: Reduzir nab-paclitaxel em 50% Quarta ocorrência: Omitir nab-paclitaxel						
	Terceiro ou Quarto Grau			Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir nab-paclitaxel em 50% Segunda ocorrência: Omitir nab-paclitaxel						
Atezolizumabe:										

	Pneumonite imunosrelacionada: Segundo Grau Tratamento deve ser suspenso para pneumonite Segundo Grau e deve ser introduzida prednisona 1-2mg/kg/dia ou equivalente. Se os sintomas melhorarem para ≤Primeiro Grau, reduza os corticosteroides gradualmente durante ≥1 mês. Tratamento pode ser reiniciado se o evento melhorar até ≤Primeiro Grau dentro de 12 semanas e os corticosteroides tiverem sido reduzidos para ≤10mg de prednisona ou equivalente por dia. Terceiro ou Quarto Grau Tratamento deve ser permanentemente descontinuado para pneumonite Graus 3 ou 4. Hepatite imunosrelacionada: Segundo Grau Tratamento deve ser suspenso se eventos de Segundo Grau (ALT ou AST >3 a 5xLSN ou bilirrubina no sangue >1,5 a 3xLSN) persistirem por mais do que 5 a 7 dias e devem ser introduzidos 1-2mg/kg/dia de prednisona ou equivalente. Se os eventos melhorarem para ≤Primeiro Grau, reduza gradualmente os corticosteroides durante ≥1 mês. Tratamento pode ser reiniciado se o evento melhorar para ≤Primeiro Grau dentro de 12 semanas e os corticosteroides tiverem sido reduzidos para ≤10mg de prednisona ou equivalente por dia. Terceiro ou Quarto Grau Tratamento deve ser permanentemente descontinuado para eventos Terceiro ou Quarto Grau (ALT ou AST >5x LSN ou bilirrubina no sangue >3xLSN). Colite imunosrelacionada: Segundo Grau Tratamento deve ser suspenso para diarreia Graus 2 ou 3 (aumento de ≥4 evacuações/dia em relação ao basal) ou colite (sintomática). Para diarreia ou colite Segundo Grau, se os sintomas persistirem >5 dias ou recorrerem, inicie 1-2mg/kg/dia de prednisona ou equivalente. Para diarreia ou colite Terceiro Grau, inicie corticosteroides IV (1-2mg/kg/dia de metilprednisolona ou equivalente). Depois que os sintomas melhorarem, inicie 1-2mg/kg/dia de prednisona ou equivalente. Se os sintomas melhorarem para ≤Primeiro Grau, reduza gradualmente os corticosteroides durante ≥1 mês. Tratamento pode ser reiniciado se o evento melhorar para ≤Primeiro Grau dentro de 12 semanas e os corticosteroides tiverem sido reduzidos para ≤10mg de prednisona ou equivalente por dia. Terceiro ou Quarto Grau Tratamento deve ser permanentemente descontinuado para diarreia ou colite Quarto Grau (potencialmente fatal; indicada intervenção urgente). Meningoencefalite imunosrelacionada: Qualquer Grau Tratamento deve ser permanentemente descontinuado para qualquer Grau de meningite ou encefalite. Tratamento com corticosteroides IV (1-2mg/kg/dia de metilprednisolona ou equivalente) deve ser iniciado. Depois que os sintomas melhorarem, seguir o tratamento com 1-2mg/kg/dia de prednisona ou equivalente. Pancreatite imunosrelacionada: Segundo Grau Tratamento deve ser suspenso para amilase sérica ≥Terceiro Grau ou níveis elevados de lipase (>2xLSN), ou pancreatite Graus 2 ou 3, e deve-se iniciar tratamento com corticosteroides intravenosos (1-2mg/kg/dia de metilprednisolona ou equivalente). Após melhora dos sintomas, siga com 1-2mg/kg/dia de prednisona ou equivalente. O tratamento com atezolizumabe pode ser reiniciado quando os níveis de amilase sérica e lipase melhorarem para ≤Primeiro Grau dentro de 12 semanas ou os sintomas de pancreatite forem resolvidos e os corticosteroides tiverem sido reduzidos para ≤10mg de prednisona ou equivalente por dia. Quarto Grau Tratamento deve ser permanentemente descontinuado para Quarto Grau ou qualquer Grau de pancreatite recorrente. Hipotireoidismo ou hipertireoidismo: Sintomático Atezolizumabe deve ser suspenso e a reposição de hormônio tireoidiano deve ser iniciada se necessário. Hipotireoidismo isolado pode ser tratado com terapia de reposição e sem corticosteroides. Para hipertireoidismo sintomático, atezolizumabe deve ser suspenso e uma droga antitireoide deve ser introduzida se necessário. O tratamento com atezolizumabe pode ser reiniciado quando os sintomas estiverem controlados e a função tireoidiana estiver melhorando. Insuficiência adrenal: Sintomática Deve ser suspenso o atezolizumabe. Iniciar tratamento com corticosteroides IV (1-2mg/kg/dia de metilprednisolona ou equivalente) deve ser iniciado. Depois que os sintomas melhorarem, siga com 1-2mg/kg/dia de prednisona ou equivalente. Se os sintomas melhorarem para ≤Primeiro Grau, reduza gradualmente os corticosteroides durante ≥1 mês. O tratamento pode ser reiniciado se o evento melhorar para ≤Primeiro Grau dentro de 12 semanas e os corticosteroides tiverem sido reduzidos para ≤10mg de prednisona ou equivalente por dia e o paciente estiver estável com terapia de reposição (se necessário). Hipofisite: Segundo Grau Tratamento deve ser suspenso em caso de hipofisite Segundo Grau e Terceiro Grau e tratamento com corticosteroides IV (1-2mg/kg/dia de metilprednisolona ou equivalente) deve ser iniciado e a reposição hormonal deve ser iniciada, se necessário. Depois que os sintomas melhorarem, seguir com 1-2mg/kg/dia de prednisona ou equivalente. Se os sintomas melhorarem para <Primeiro Grau, reduza gradualmente os corticosteroides durante >1 mês. O tratamento pode ser reiniciado se o evento melhorar para <Primeiro Grau dentro de 12 semanas e os corticosteroides tiverem sido reduzidos para <10mg de prednisona ou equivalente por dia e o paciente estiver estável com terapia de reposição (se necessário). Terceiro ou Quarto Grau Tratamento deve ser permanentemente descontinuado para hipofisite Quarto Grau. Diabetes mellitus: tipo 1 Hiperglicemia Terceiro ou Quarto Grau (glicose em jejum >250mg/dL ou 13,9mmol/L) Tratamento com insulina deve ser iniciado para diabetes mellitus tipo 1. Para hiperglicemia ≥Terceiro Grau (glicose em jejum >250mg/dL ou 13,9mmol/L), atezolizumabe deve ser suspenso. O tratamento pode ser reiniciado se o controle metabólico for atingido com terapia de reposição de insulina Miocardite imunosrelacionada: Segundo Grau Tratamento deve ser suspenso para miocardite Segundo Grau e deve ser iniciado tratamento com corticosteroides sistêmicos na dose de 1 a 2mg/kg/dia de prednisona ou equivalente. O tratamento com atezolizumabe pode ser reiniciado se o evento melhorar para ≤Primeiro Grau dentro de 12 semanas e os corticosteroides tiverem sido reduzidos para ≤10mg de prednisona ou equivalente por dia. Terceiro ou Quarto Grau Tratamento com atezolizumabe deve ser permanentemente descontinuado para miocardite Terceiro ou Quarto Grau. Referência: 1. New England Journal of Medicine; Nº. 379; Page: 2108; 2018.

Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo
	1º.	Difenidramina	50mg	E.V S.F 0,9% 100mL	30 minutos	D1, D8, D15	28 dias	T.L. P.D.	Baixo	3:00
	2º.	Cimetidina	300mg	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1, D8, D15				
	3º.	Dexametasona	20mg	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1, D8, D15				
	4º.	Paclitaxel	80mg/m²	E.V S.F 0,9% 250mL S/PVC [0,3-1,2mg/mL]	60 minutos	D1, D8, D15				
	5º.	S.F 0,9%	1 Frasco	E.V S.F 0,9% 100mL	10 minutos	D1, D8, D15				
Paclitaxel Semanal	Ajustes posológicos:									
	Toxicidade hematológica									
	Contagem Absoluta de Neutrófilos x 10 ⁹ /L (exame de sangue pré-tratamento)									
	1.000 a menos de 1.500		O tratamento deve continuar se o paciente estiver clinicamente bem							
	500 a menos de 1.000		Retardar o tratamento até a recuperação							
	menos de 500		Atrasar o tratamento até a recuperação e considerar a redução do paclitaxel em 25% para os ciclos subsequentes							
	Neutropenia febril		Atrasar o tratamento até a recuperação e considerar a redução do paclitaxel em 25% para os ciclos subsequentes							
	Plaquetas x 10 ⁹ /L (exame de sangue pré-tratamento)									
	75 a menos de 100		A recomendação geral é adiar, no entanto, se o paciente estiver clinicamente bem, pode ser apropriado continuar o tratamento							
	50 a menos de 75		Retardar o tratamento até a recuperação							
	menos de 50		Atrasar o tratamento até a recuperação e considerar a redução do paclitaxel em 25% para os ciclos subsequentes							
	Recomendações de dosagem renal									
	Cl/Cr (mL/min/1,73m²)			Paclitaxel						
	≥60			Dose completa						
	45-59			Dose completa						
	30-44			Dose completa						
	15-29			Dose completa						
	<15 (sem terapia de substituição renal)			Dose completa Potencial para aumento do risco de eventos adversos						
	Comprometimento hepático									
	Disfunção hepática									
	Moderada				Reduzir o paclitaxel em 25%					
	Moderado				Reduzir o paclitaxel em 50%					
	Grave				Omitir paclitaxel					
	Mucosite e estomatite									
	Segundo Grau				Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução da dose Segunda ocorrência: Reduzir o paclitaxel em 25% Terceira ocorrência: Reduzir o paclitaxel em 50% Quarta ocorrência: Omitir paclitaxel					
	Terceiro ou Quarto Grau				Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir o paclitaxel em 50% Segunda ocorrência: Omitir paclitaxel					
	Referência:									
	1. BC CANCER AGENCY.									

Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo
TRAIN 2 Carboplatina Trastuzumabe	1º.	Trastuzumabe	Ataque: 8mg/kg Manutenção: 6mg/kg	E.V S.F 0,9% 250mL	Ataque: 90 minutos Manutenção: 30 minutos	D1	21 dias	6 Ciclos com Carboplatina Trastuzumabe por 18 ciclos	Alto	D1: Ataque: 4:30 D1: Manutenção: 3:00
	2º.	Akynzeo 300mg/0,56mg (não SUS) Cápsula ou	1 Cápsula	V.O	N.A	D1, D8				
		Ondansetrona	8mg	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1, D8				
	3º.	Dexametasona	20mg							
	4º.	Carboplatina	AUC 3	E.V S.G 5% 250mL [0,5-2mg/m]	60 minutos	D1, D8				
	5º.	S.F 0,9%	1 Frasco	E.V S.F 0,9% 100mL	10 minutos	D1, D8				
	6º.	Dexametasona Comprimido 4mg	4mg	V.O	N.A	D2-D4 D9-D11 12/12 horas				
	7º.	Ondansetrona Comprimido 8mg	8mg	V.O	N.A	D2-D4 D9-D11 12/12 horas				
	Ajustes posológicos: Reduções de dose não são recomendadas para trastuzumabe.									
	Toxicidade hematológica									
	Contagem Absoluta de Neutrófilos x 10º/L (exame de sangue pré-tratamento)									
	500 a menos de 1.000			Adiar o tratamento até a recuperação						
	menos de 500			Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir a carboplatina em 25% nos ciclos subsequentes						
	Neutropenia febril			Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir a carboplatina em 25% nos ciclos subsequentes						
	Plaquetas x 10º/L (exame de sangue pré-tratamento)									
	75 a menos de 100			O tratamento deve continuar se o paciente estiver clinicamente bem						
	50 a menos de 75			Adiar o tratamento até a recuperação						
	menos de 50			Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir a carboplatina em 25% nos ciclos subsequentes						
	Recomendações de dosagem renal									
	Cl/Cr (mL/min/1,73m2)			Carboplatina				Trastuzumabe		
	≥60			Alvo AUC usando a fórmula de Calvert				Dose completa		
45-59			Alvo AUC usando a fórmula de Calvert				Dose completa			
30-44			Alvo AUC usando a fórmula de Calvert				Dose completa			
15-29			Reduzir o Alvo da AUC usando a fórmula de Calvert ou Considere protocolo alternativo				Dose completa			
<15 (sem terapia de substituição renal)			Descontinuar				Dose completa			
Insuficiência hepática										
Disfunção hepática										
Mínimo			Nenhum ajuste necessário							
Leve			Nenhum ajuste necessário							
Moderado/grave			Redução de 25% da dose da carboplatina, se persistir 30% de redução							
Neuropatia periférica										
2º Grau que está presente no início do próximo ciclo			Reduzir o docetaxel em 25%, se persistir, reduzir o docetaxel em 50%							
Terceiro ou Quarto Grau			Omitir docetaxel							
Mucosite e estomatite										
2º Grau			Atrasar o tratamento até que a toxicidade seja resolvida para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir carboplatina em 25% Terceira ocorrência: Reduzir carboplatina em 50% Quarta ocorrência: Omitir carboplatina							
Terceiro ou Quarto Grau			Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma:							

	Primeira ocorrência: Reduzir carboplatina em 50% Segunda ocorrência: Omitir carboplatina
Diarréia	
2º Grau	Adie o tratamento até que a toxicidade seja resolvida para Primeiro Grau ou menos e considere reduzir a dose para ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir carboplatina em 25% Terceira ocorrência: Reduzir carboplatina em 50 % Quarta ocorrência: Omitir carboplatina
Terceiro ou Quarto Grau	Adie o tratamento até que a toxicidade seja resolvida para Primeiro Grau ou menos e considere reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir carboplatina em 50% Segunda ocorrência: Omitir carboplatina
Toxicidade cardíaca	
Considere o encaminhamento a um cardiologista se ocorrer alguma das seguintes situações	
Fração de Ejeção Ventricular 40% a 45% E/OU declínio de 10% ou mais em relação ao valor basal	Atrasar trastuzumabe. Repita a avaliação da Fração de Ejeção Ventricular dentro de 3 semanas. Considere descontinuar o tratamento se a Fração de Ejeção Ventricular não tiver recuperado dentro de 10% do valor basal
Fração de Ejeção Ventricular inferior a 40%	Atrasar trastuzumabe. Repita a avaliação da Fração de Ejeção Ventricular dentro de 3 semanas. Interromper o tratamento se for confirmada Fração de Ejeção Ventricular inferior a 40%
Insuficiência Cardíaca Congestiva Sintomática (ICC)	Descontinuar trastuzumabe
Doses perdidas de trastuzumabe	
Por 6 semanas ou menos	Não é necessária modificação de dose. Administre trastuzumabe o mais rapidamente possível, ou seja, não espere até ao próximo ciclo planeado.
Por mais de 6 semanas	Recarregar trastuzumabe com dose de 8mg/kg. Doses subsequentes de 6mg/kg devem então ser administradas a cada 3 semanas, de acordo com o ciclo anterior.
Referência:	
1. New England Journal of Medicine; Nº. 377; Page: 122; 2017.	

Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo
	1º.	Trastuzumabe	Ataque: 4mg/kg Manutenção: 2mg/kg	E.V S.F 0,9% 100mL	Ataque: 60 minutos Manutenção: 30 minutos	1x Semana	7 dias	52 semanas	Alto	Ataque: 2:30 Manutenção: 1:30
	2º.	S.F 0,9%	1 Frasco	E.V S.F 0,9% 100mL	10 minutos	D1, D8				
Trastuzumabe Semanal	Ajustes posológicos: Reduções de dose não são recomendadas para trastuzumabe.									
	Cl/Cr (mL/min/1,73m2)				Trastuzumabe					
	≥60				Dose completa					
	45-59				Dose completa					
	30-44				Dose completa					
	15-29				Dose completa					
	<15 (sem terapia de substituição renal)				Dose completa					
	Insuficiência hepática									
	Disfunção hepática									
	Mínimo			Nenhum ajuste necessário						
	Leve			Nenhum ajuste necessário						
	Moderado/grave			Nenhum ajuste necessário						
	Toxicidade cardíaca									
	Considere o encaminhamento a um cardiologista se ocorrer alguma das seguintes situações									
	Fração de Ejeção Ventricular 40% a 45% E/OU declínio de 10% ou mais em relação ao valor basal				Atrasar trastuzumabe. Repita a avaliação da Fração de Ejeção Ventricular dentro de 3 semanas. Considere descontinuar o tratamento se a Fração de Ejeção Ventricular não tiver recuperado dentro de 10% do valor basal					
	Fração de Ejeção Ventricular inferior a 40%				Atrasar trastuzumabe. Repita a avaliação da Fração de Ejeção Ventricular dentro de 3 semanas. Interromper o tratamento se for confirmada Fração de Ejeção Ventricular inferior a 40%					
	Insuficiência Cardíaca Congestiva Sintomática (ICC)				Descontinuar trastuzumabe					
	Doses perdidas de trastuzumabe									
	Por 6 semanas ou menos				Não é necessária modificação de dose. Administre trastuzumabe o mais rapidamente possível, ou seja, não espere até ao próximo ciclo planeado.					
	Por mais de 6 semanas				Recarregar trastuzumabe com dose de 8mg/kg. Doses subsequentes de 6mg/kg devem então ser administradas a cada 3 semanas, de acordo com o ciclo anterior.					
	Referência:									
	1. New England Journal of Medicine; Nº. 377; Page: 122; 2017.									

Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo	
	1º.	Trastuzumabe Subcutâneo	600mg	S.C	S.C	D1	21 dias	Trastuzumabe por 17 ciclos ou contínuos até não serem mais clinicamente apropriados (ambiente metastático)	Alto	Ataque: 1:30	
	2º.	S.F 0,9%	1 Frasco	E.V S.F 0,9% 100mL	10 minutos	D1, D8				Manutenção: 0:30	
Ajustes posológicos: Reduções de dose não são recomendadas para trastuzumabe. Não é necessária dose de ataque.											
Trastuzumabe Subcutâneo	Cl/Cr (mL/min/1,73m2)			Trastuzumabe							
	≥60			Dose completa							
	45-59			Dose completa							
	30-44			Dose completa							
	15-29			Dose completa							
	<15 (sem terapia de substituição renal)			Dose completa							
	Insuficiência hepática										
	Disfunção hepática										
	Mínimo		Nenhum ajuste necessário								
	Leve		Nenhum ajuste necessário								
	Moderado/grave		Nenhum ajuste necessário								
	Toxicidade cardíaca										
	Considere o encaminhamento a um cardiologista se ocorrer alguma das seguintes situações										
	Fração de Ejeção Ventricular inferior a 45%		Atrasar o trastuzumabe. Repetir a avaliação da Fração de Ejeção Ventricular dentro de 3 semanas Considerar descontinuar o trastuzumabe se for confirmada uma Fração de Ejeção Ventricular inferior a 45%								
	Insuficiência cardíaca sintomática		Considere descontinuar o trastuzumabe								
	Doses perdidas de trastuzumabe										
	Por 6 semanas ou menos		Não é necessária modificação de dose. Administre trastuzumabe o mais rapidamente possível, ou seja, não espere até ao próximo ciclo planeado.								
	Por mais de 6 semanas		Não é necessária modificação de dose. Administre trastuzumabe o mais rapidamente possível, ou seja, não espere até ao próximo ciclo planeado.								

Observações:

Câncer de mama precoce positivo para HER-2 localmente avançado, começando simultaneamente com quimioterapia neoadjuvante.

Câncer de mama HER-2 positivo precoce começando simultaneamente com quimioterapia adjuvante após cirurgia.

Câncer de mama metastático (estágio IV) HER-2 positivo (o tratamento não pode ser usado em combinação com nab-paclitaxel).

Trastuzumabe subcutâneo está disponível em frasco para injetáveis de uso único de 600mg/5mL.

A formulação subcutânea de trastuzumabe contém hialuronidase humana recombinante (rHuPH20) como excipiente.

Referência:

1. Ismael, G., R. Hegg, S. Muehlbauer, et al. 2012. "Subcutaneous versus intravenous administration of (neo)adjuvant trastuzumab in patients with HER2-positive, clinical stage I-III breast cancer (HannaH study): a phase 3, open-label, multicentre, randomised trial." Lancet Oncol 13(9):869-878.

2. Jackisch, C., S. B. Kim, V. Semiglazov, et al. 2015. "Subcutaneous versus intravenous formulation of trastuzumab for HER2-positive early breast cancer: updated results from the phase III HannaH study." Ann Oncol 26(2):320-325.

3. Pivot, X., J. Gligorov, V. Muller, et al. 2014. "Patients' preferences for subcutaneous trastuzumab versus conventional intravenous infusion for the adjuvant treatment of HER2-positive early breast cancer: final analysis of 488 patients in the international, randomized, two-cohort PrefHer study." Ann Oncol 25(10):1979-1987.

Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo	
VINCAP Vinorelbina Capecitabina	1º.	Capecitabina Comprimidos 150mg 500mg	2000mg/m²	V.O	Tomadas 12/12 horas	D2-D7 D9-D16	21 dias	T.L. P.D.	Moderado	2:00	
	2º.	Vinorelbina Cápsulas 20mg 30mg	60mg/m² por 3 semanas; Seguido de 80mg/m² (Dose Máx. 120mg)	V.O	1 vez por semana sem comida e com água gelada	D1, D8					
	3º.	Ondansetrona Comprimido 8mg	8mg 2 comprimidos	V.O	N.A	Nos dias de Vinorelbina					
	Ajustes posológicos:										
	Toxicidade hematológica										
	Contagem Absoluta de Neutrófilos x 10³/L (exame de sangue pré-tratamento)										
	1.000 a menos de 1.500			O tratamento deve continuar se o paciente estiver clinicamente bem.							
	500 a menos de 1.000			Adiar o tratamento até a recuperação							
	menos de 500			Atrasar o tratamento até a recuperação e reduzir a capecitabina e a vinorelbina em 25% nos ciclos subsequentes							
	Neutropenia febril ou atraso prévio para mielossupressão			Adie o tratamento até a recuperação e reduza a capecitabina e a vinorelbina em 25% nos ciclos subsequentes							
	Recuperação prolongada com atraso superior a duas semanas ou terceiro atraso para mielossupressão			Atrasar o tratamento até a recuperação e reduzir a vinorelbina e a capecitabina em 50% nos ciclos subsequentes ou interromper							
	Plaquetas x 10³/L (exame de sangue pré-tratamento)										
	75 a menos de 100			O tratamento deve continuar se o paciente estiver clinicamente bem							
	50 a menos de 75			Adiar o tratamento até a recuperação							
	menos de 50			Atrasar o tratamento até a recuperação e reduzir a capecitabina em 25% nos ciclos subsequentes e reduzir a vinorelbina em 25% nos ciclos subsequentes							
	Toxicidade renal										
	Cl/Cr (mL/min/1,73m²)			Capecitabina							
≥60			Dose completa								
45-59			Dose completa Aumento do risco de eventos adversos								
30-44			Considere uma redução de 25% Aumento do risco de eventos adversos								
15-29			Evitar não recomendado								
<15 (sem terapia de substituição renal)			Evitar não recomendado								
Insuficiência hepática											
Disfunção hepática											
Leve			Não são necessárias modificações de dose								
Moderado			Reduzir a capecitabina e a vinorelbina em 25%								
Grave			Reduzir a capecitabina e a vinorelbina em 50%								
Hiperbilirrubinemia de Terceiro Grau ou 4 relacionada ao tratamento			Adiar o tratamento até que a toxicidade passe para Segundo Grau ou menos, omitir vinorelbina								
Mucosite e estomatite											
Segundo Grau			Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir a capecitabina em 25% Terceira ocorrência: Reduzir a capecitabina em 50% Quarta ocorrência: Omitir capecitabina								
Terceiro ou Quarto Grau			Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir a capecitabina em 50% Segunda ocorrência: Omitir a capecitabina								
Diarréia											
Segundo Grau			Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os								

		ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir a capecitabina em 25% Terceira ocorrência: Reduzir a capecitabina em 50% Quarta ocorrência: Omitir capecitabina
	Terceiro ou Quarto Grau	Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir a capecitabina em 50% Segunda ocorrência: Omitir a capecitabina
Síndrome mão-pé (ligação à síndrome mão-pé) (eritrodisestesia palmar-plantar)		
	Segundo Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir capecitabina em 25% Terceira ocorrência: Reduzir capecitabina em 50% Quarta ocorrência: Omitir capecitabina
	Terceiro Grau	Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir a capecitabina em 50% Segunda ocorrência: Omitir a capecitabina
Neuropatia periférica		
	Segundo Grau que está presente no início do próximo ciclo	Reduzir a vinorelbina em 25%; se persistir, reduzir a vinorelbina em 50%
	Terceiro ou Quarto Grau	Omitir vinorelbina
Referência: 1. LORUSSO, V.; et al; Oral vinorelbine plus capecitabine (oral vincap) combination in patients with advcaned breast CANCER (ABC). A phase II study of the GOIM (Gruppo Oncologico dell'Italia Meridionale); Ann Oncology; Nº. 15(7); Page: 7; 2006.		

Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo	
Vinorelbina	1º.	Dexametasona	20mg	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1	7 dias	T.L. P.D.	Baixo	2:00	
	2º.	Vinorelbina	25-30mg/m²	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1					
	3º.	S.F 0,9%	1 Frasco	E.V S.F 0,9% 100mL	10 minutos	D1					
	Ajustes posológicos:										
	Toxicidade hematológica										
	Contagem Absoluta de Neutrófilos x 10³/L (exame de sangue pré-tratamento)										
	1.000 a menos de 1.500			O tratamento deve continuar se o paciente estiver clinicamente bem.							
	500 a menos de 1.000			Adiar o tratamento até a recuperação							
	menos de 500			Atrasar o tratamento até a recuperação e reduzir a vinorelbina em 25% nos ciclos subsequentes							
	Neutropenia febril ou atraso prévio para mielossupressão			Atrasar o tratamento até a recuperação e reduzir a vinorelbina em 25% nos ciclos subsequentes							
	Recuperação prolongada com atraso superior a duas semanas ou terceiro atraso para mielossupressão			Atrasar o tratamento até a recuperação e reduzir a vinorelbina em 50% nos ciclos subsequentes ou interromper							
	Plaquetas x 10³/L (exame de sangue pré-tratamento)										
	75 a menos de 100			A recomendação geral é adiar, porém se o paciente estiver clinicamente bem pode ser apropriado continuar o tratamento;							
	50 a menos de 75			Adiar o tratamento até a recuperação							
	menos de 50			Atrasar o tratamento até a recuperação e reduzir a vinorelbina em 25% nos ciclos subsequentes							
Se o tratamento precisar ser adiado no Dia 8, ele deverá ser omitido em vez de adiado e o próximo tratamento planejado para a data originalmente agendada, caso seja recuperado.											
Insuficiência renal											
Não são necessárias modificações de dose											
Insuficiência hepática											
Disfunção hepática											
Leve			Reduzir a vinorelbina em 25%								
Moderado			Reduzir a vinorelbina em 50%								
Grave			Omitir vinorelbina								
Neuropatia periférica											
Segundo Grau que está presente no início do próximo ciclo			Reduzir a vinorelbina em 25%; se persistir, reduzir a vinorelbina em 50%								
Terceiro ou Quarto Grau			Omitir vinorelbina								
Referência:											
1. BC CANCER AGENCY.											

Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo
Vinorelbina Metronômica	1º.	Vinorelbina Cápsulas 20mg 30mg	60mg/m² por 3 semanas; Seguido de 80mg/m² (Dose Máx. 120mg)	V.O	1 vez ao dia	1 vez por semana	7 dias	T.L. P.D.	Moderado	Retirada 30 minutos
	Observações:									
	Esquema com 60mg/m² D1 e D8 de 21/21 dias poderão ser escalonados para pacientes frágeis ou mesmo de idade avançada ou com histórico de toxicidade hematológica.									
	Ajustes posológicos:									
	Toxicidade hematológica									
	Contagem Absoluta de Neutrófilos x 10⁹/L (exame de sangue pré-tratamento)									
	1.000 a menos de 1.500		O tratamento deve continuar se o paciente estiver clinicamente bem.							
	500 a menos de 1.000		Adiar o tratamento até a recuperação							
	menos de 500		Atrasar o tratamento até a recuperação e reduzir a vinorelbina em 25% nos ciclos subsequentes							
	Neutropenia febril ou atraso prévio para mielossupressão		Atrasar o tratamento até a recuperação e reduzir a vinorelbina em 25% nos ciclos subsequentes							
	Recuperação prolongada com atraso superior a duas semanas ou terceiro atraso para mielossupressão		Atrasar o tratamento até a recuperação e reduzir a vinorelbina em 50% nos ciclos subsequentes ou interromper							
	Plaquetas x 10⁹/L (exame de sangue pré-tratamento)									
	75 a menos de 100		A recomendação geral é adiar, porém se o paciente estiver clinicamente bem pode ser apropriado continuar o tratamento;							
	50 a menos de 75		Adiar o tratamento até a recuperação							
	menos de 50		Atrasar o tratamento até a recuperação e reduzir a vinorelbina em 25% nos ciclos subsequentes							
Se o tratamento precisar ser adiado no Dia 8, ele deverá ser omitido em vez de adiado e o próximo tratamento planejado para a data originalmente agendada, caso seja recuperado.										
Insuficiência renal										
Não são necessárias modificações de dose										
Insuficiência hepática										
Disfunção hepática										
Leve			Reduzir a vinorelbina em 25%							
Moderado			Reduzir a vinorelbina em 50%							
Grave			Omitir vinorelbina							
Neuropatia periférica										
Segundo Grau que está presente no início do próximo ciclo				Reduzir a vinorelbina em 25%; se persistir, reduzir a vinorelbina em 50%						
Terceiro ou Quarto Grau				Omitir vinorelbina						
Referência:										
1. BC CANCER AGENCY.										

Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo	
	1º.	Trastuzumabe	Ataque: 8mg/kg Manutenção: 6mg/kg	E.V S.F 0,9% 250mL	Ataque: 90 minutos Manutenção: 30 minutos	D1	21 dias	T.L. P.D.	Baixo	2:00	
	2º.	Dexametasona	20mg	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1, D8					
	3º.	Vinorelbina	25-30mg/m²	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1, D8					
	4º.	S.F 0,9%	1 Frasco	E.V S.F 0,9% 100mL	10 minutos	D1, D8					
Observações:											
Esquema com Vinorelbina Oral na dose 60mg/m² D1 e D8 de ou D1, D8, D15 ambos entre intervalo de 21/21 dias poderão ser escalonados para pacientes frágeis ou mesmo de idade avançada com o objetivo de ciclar 21/21 dias.											
Dose usual para Vinorelbina Oral 60mg/m² por 3 semanas, seguido de 80mg/m² (Dose Máx. 120mg) por dose.											
Ajustes posológicos:											
Vinorelbina Trastuzumabe	Toxicidade hematológica										
	Contagem Absoluta de Neutrófilos x 10³/L (exame de sangue pré-tratamento)										
	1.000 a menos de 1.500		O tratamento deve continuar se o paciente estiver clinicamente bem.								
	500 a menos de 1.000		Adiar o tratamento até a recuperação								
	menos de 500		Atrasar o tratamento até a recuperação e reduzir a vinorelbina em 25% nos ciclos subsequentes								
	Neutropenia febril ou atraso prévio para mielossupressão		Atrasar o tratamento até a recuperação e reduzir a vinorelbina em 25% nos ciclos subsequentes								
	Recuperação prolongada com atraso superior a duas semanas ou terceiro atraso para mielossupressão		Atrasar o tratamento até a recuperação e reduzir a vinorelbina em 50% nos ciclos subsequentes ou interromper								
	Plaquetas x 10³/L (exame de sangue pré-tratamento)										
	75 a menos de 100		A recomendação geral é adiar, porém se o paciente estiver clinicamente bem pode ser apropriado continuar o tratamento;								
	50 a menos de 75		Adiar o tratamento até a recuperação								
	menos de 50		Atrasar o tratamento até a recuperação e reduzir a vinorelbina em 25% nos ciclos subsequentes								
	Se o tratamento precisar ser adiado no Dia 8, ele deverá ser omitido em vez de adiado e o próximo tratamento planejado para a data originalmente agendada, caso seja recuperado.										
	Insuficiência renal										
	Não são necessárias modificações de dose										
	Insuficiência hepática										
	Disfunção hepática										
	Leve		Reduzir a vinorelbina em 25%								
	Moderado		Reduzir a vinorelbina em 50%								
	Grave		Omitir vinorelbina								
	Neuropatia periférica										
	Segundo Grau que está presente no início do próximo ciclo		Reduzir a vinorelbina em 25%; se persistir, reduzir a vinorelbina em 50%								
	Terceiro ou Quarto Grau		Omitir vinorelbina								
	Toxicidade cardíaca										
	Considere o encaminhamento a um cardiologista se ocorrer alguma das seguintes situações										
	Fração de Ejeção Ventricular 40% a 45% e/ou declínio de 10% ou mais em relação ao valor basal				Atrasar trastuzumabe. Repita a avaliação da Fração de Ejeção Ventricular dentro de 3 semanas. Considere descontinuar o tratamento se a Fração de Ejeção Ventricular não tiver recuperado dentro de 10% do valor basal						
	Fração de Ejeção Ventricular inferior a 40%				Atrasar trastuzumabe. Repita a avaliação da Fração de Ejeção Ventricular dentro de 3 semanas. Interromper o tratamento se for confirmada Fração de Ejeção Ventricular inferior a 40%						
	Insuficiência Cardíaca Congestiva Sintomática (ICC)				Descontinuar trastuzumabe						
	Doses perdidas de trastuzumabe										
Por 6 semanas ou menos		Não é necessária modificação de dose. Administre trastuzumabe o mais rapidamente possível, ou seja, não espere até ao próximo ciclo planeado.									
Por mais de 6 semanas		Recarregar trastuzumabe com dose de 8mg/kg. Doses subsequentes de 6mg/kg devem então ser administradas a cada 3 semanas, de acordo com o ciclo anterior.									
Referência: 1. BC CANCER AGENCY.											

7. ÓSSEO (ESQUEMAS DE PREVENÇÃO)

Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo
Ácido Zoledrônico	1º.	Ácido Zoledrônico	4mg	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1	30 dias ou 90 dias	T.L.	Mínimo	1:30
	2º.	S.F 0,9%	1 Frasco	E.V S.F 0,9% 100mL	10 minutos	D1		P.D.		
	Ajustes posológicos:									
	Recomendações de dosagem renal									
	Cl/Cr (mL/min/1,73m²)				Dose recomendada de Zoledrônico					
	≥60				4mg					
	50 a 60				3,5mg					
	40 a 49				3,3mg					
	30 a 39				3mg					
	<30				Não recomendado					
O tratamento deve ser suspenso em caso de deterioração da função renal, substituir por pamidronato se Cl/Cr <30mL/min. Não há ajustes para função hepática, os bifosfonatos não são metabolizados hepaticamente.										
Referência:										
1. FORNIER, M. Less intense dosing schedule for a bone-modifyingagent. JAMA Oncology; Nº. 3(7); Pages: 893-894; 2017.										
2. HORTOBAGYI, G,N; et al. Continued treatment effect of zoledronic aciddo sing every 12 vs 4 weeks in women with breast câncer metastatic to bone. The OPTIMIZE-2 randomized clinical Trial; JAMA Oncology; Nº. 3(7); Pages: 906-912; 2017.										

Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo
Denosumabe	1º.	Denosumabe	120mg	S.C Pronto para uso	15 minutos	D1	28 dias	T.L. P.D.	Mínimo	1:30
	Toxicidade Hematológica									
	Neutrófilos		Plaquetas		Ajustes no próximo ciclo					
	≥1.500/mm³		≥75.000/mm³		Manter Dose					
	<1.500/mm³		<75.000/mm³		Manter Dose					
	<1.000/mm³		<50.000/mm³		Atrasar e então reduzir para 75% da Dose					
	<500/mm³		<25.000/mm³		Atrasar e então reduzir para 50% da Dose					
	Toxicidade Não-Hematológica									
	Parâmetros					Ajustes				
	Primeiro Grau e 2					Manter Dose				
	Terceiro Grau e 4					Atrasar até recuperação para Segundo Grau e então reiniciar com redução de Dose				
	Referência:									
	1. Journal of Clinical Oncology; Nº. 28; Page: 5132; 2010.									

Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo
Pamidronato	1º.	Pamidronato	60mg	E.V S.F 0,9% 250mL [0,18-0,36mg/mL]	4 horas	D1	30 dias ou 90 dias	T.L. P.D.	Mínimo	60mg: 4:30
	2º.	Ou Pamidronato	90mg	E.V S.F 0,9% 480mL [0,18-0,36mg/mL]	6 horas	D1				90mg: 6:30
	3º.	S.F 0,9%	1 Frasco	E.V S.F 0,9% 100mL	10 minutos	D1				
	Não há ajustes para função hepática, os bifosfonatos não são metabolizados hepaticamente. Para Cl/Cr <90mL/min recomendado 60mg e infusão maior que 4 horas com o objetivo de evitar toxicidades. Referência: 1. BADROS, A.; et al; Journal of Clinical Oncology; Nº. 24; Page: 945-52; 2006. 2. SCHILCHER, J.; et al; New England Journal of Medicine; Nº. 364; Page: 1728; 2011. 3. VAN POZNAK, C. H.; et al; Journal of Clinical Oncology; Nº. 29(4); Page: 1221-7; 2011. 4. PFIZER canADA; Pamidronate disodium product monograph; Kirkland; Quebec; 2018.									

8. OVÁRIO

Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo
Anastrozol	1º.	Anastrozol Comprimido 1mg	1mg	V.O	1 vez ao dia	Contínuo	Contínuo	T.L. P.D.	Mínimo	Retirada 30 minutos
	Não há indicação de ajustes posológicos. Referência: 1. GARRETT, A.; Hormonal therapies and gynaecological CANCERS; Best Pract Res Clinical Obstetrical Gynaecology Nº. 22(2); Page: 407; 2008. 2. LI YF, H. W., Fu SQ, et al, Aromatase inhibitors in ovarian CANCER: is there a role; International Journal of Gynecology CANCER; Nº. 18; Page: 600; 2008.									

Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo
Bevacizumabe	1º.	Bevacizumabe	15mg/kg	E.V S.F 0,9% 100mL [1,4-16,5mg/mL]	1º: 90 min 2º: 60 min Demais: 30 minutos	D1	21 dias	T.L. P.D.	Mínimo	Primeira: 3:00 Segunda: 2:30 Demais: 2:00
	2º.	S.F 0,9%	1 Frasco	E.V S.F 0,9% 100mL	10 minutos	D1				
	Ajustes posológicos: Bevacizumabe: Interrompa o bevacizumabe se ocorrer qualquer um dos seguintes: Evento hemorrágico maior ou igual ao Terceiro Grau, embolia pulmonar, evento cerebrovascular ou insuficiência arterial, evento tromboembólico arterial, hipertensão Quarto Grau ou hipertensão Terceiro Grau persistente, síndrome nefrótica, perfuração gastrointestinal ou formação de fístula, episódio de síndrome de leucoencefalopatia posterior reversível. Referência: 1. AGHAJANIAN, C.; et al. OCEANS: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III Trial of chemotherapy with or without bevacizumab in patients with platinum-sensitive recurrent epithelial ovarian, primary peritoneal, orfallopian tube câncer; Journal of Clinical Oncology; Nº. 10; 30(17); Page: 2039; 2012. 2. BURGER, R. A.; et al. Incorporation of bevacizumab in the primary treatment of ovarian câncer; New England Journal Medicine; Nº. 365; Page: 2473; 2011. 3. PERREN, T. J.; et al. A phase 3 trial of bevacizumab in ovarian câncer; New England Journal of Medicine; Page: 365; Page: 2484; 2011. 4. PUJADE-LAURINE, E.; et al. Bevacizumab combined with chemotherapy for platinum-resistant recurrent ovarian CANCER: The AURELIA open-label randomized phase III trial; Journal of Clinical Oncology; Nº. 32(13); Page: 1302; 2014.									

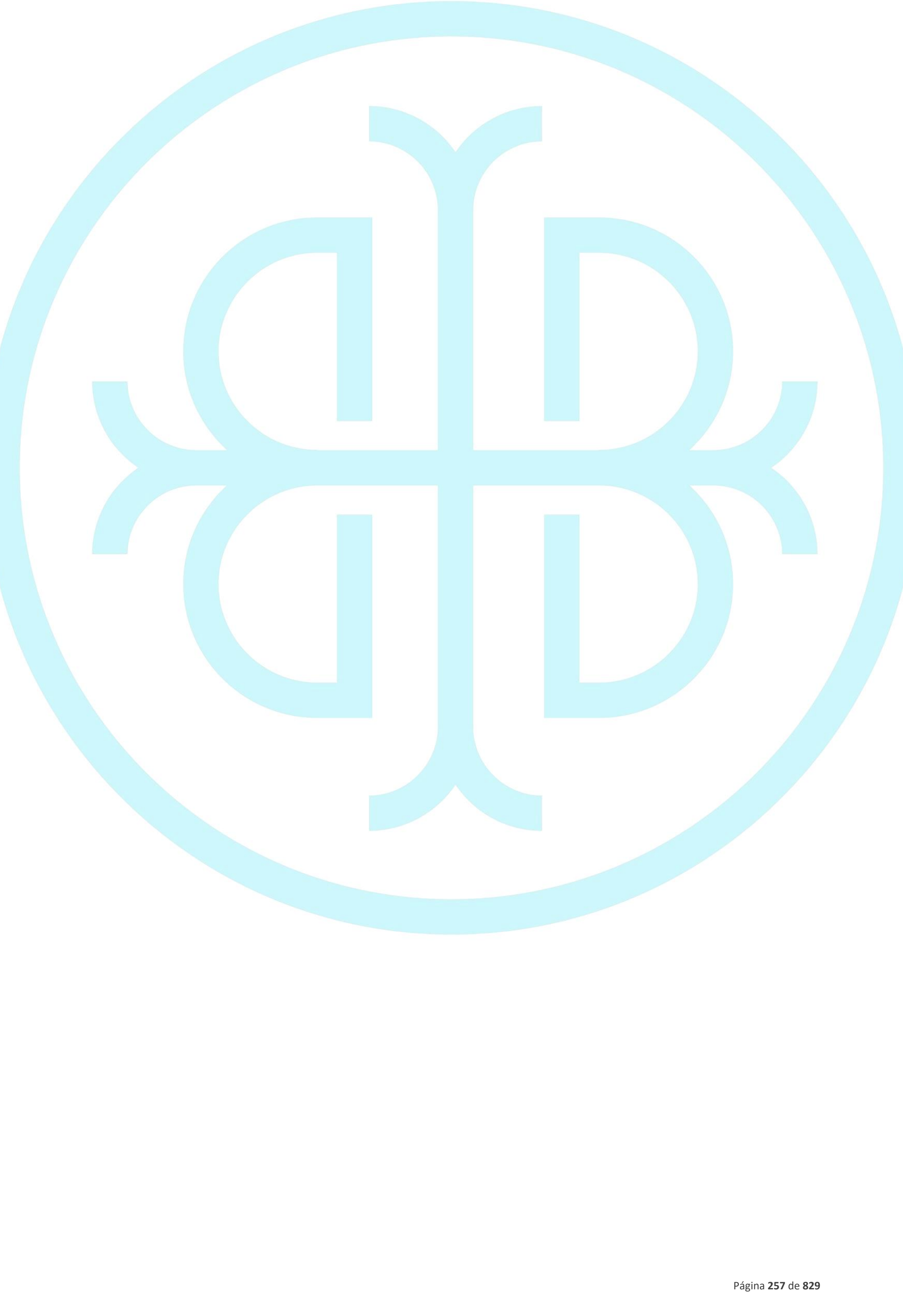
Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo
Bevacizumabe Carboplatina Docetaxel	1º.	Bevacizumabe	15mg/kg	E.V S.F 0,9% 100mL [1,4-16,5mg/mL]	1º: 90 min 2º: 60 min Demais: 30 minutos	D1	21 dias	T. L. P.D.	Alto	3:30
	2º.	Difenidramina	50mg	E.V S.F 0,9% 100mL	30 minutos	D1				
	3º.	Cimetidina	300mg	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1				
	4º.	Akynzeo 300mg/0,56mg (não SUS) Cápsula ou	1 Cápsula	V.O	N.A	D1				
		Ondansetrona	16mg	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1				
	5º.	Dexametasona	20mg							
	6º.	Docetaxel	75mg/m²	E.V S.F 0,9% 250mL [0,3-0,74mg/mL]	60 minutos	D1				
	7º.	Carboplatina	AUC 5-6	E.V S.G 5% 500mL [0,5-2mg/m]	60 minutos	D1				
	8º.	S.F 0,9%	1 Frasco	E.V S.F 0,9% 100mL	10 minutos	D1				
	9º.	Dexametasona Comprimido 4mg	4mg	V.O	N.A	D2-D4 12/12 horas				
	10º.	Ondansetrona Comprimido 8mg	8mg	V.O	N.A	D2-D4 12/12 horas SUS				
Ajustes posológicos:										
Toxicidade hematológica										
Contagem Absoluta de Neutrófilos x 10º/L (exame de sangue pré-tratamento)										
1.000 a menos de 1.500*			O tratamento deve continuar se o paciente estiver clinicamente bem.							
500 a menos de 1.000			Adiar o tratamento até a recuperação							
menos de 500			Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir o docetaxel e a carboplatina em 25% nos ciclos subsequentes							
Neutropenia febril			Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir o docetaxel e a carboplatina em 25% nos ciclos subsequentes							
Plaquetas x 10º/L (exame de sangue pré-tratamento)										
75 a menos de 100			Se o paciente estiver clinicamente bem pode ser apropriado continuar o tratamento							
50 a menos de 75			Adiar o tratamento até a recuperação							
menos de 50			Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir o docetaxel e a carboplatina em 25% nos ciclos subsequentes							
*Para pacientes muito pré-tratados ou pacientes tratados com intenção paliativa, considerar adiar o tratamento se a Contagem Absoluta de Neutrófilos for inferior a 1,5 x 10º/L.										
Insuficiência renal										
Recalcular a dose de carboplatina usando a fórmula de Calvert										
Insuficiência hepática										
Disfunção hepática										
Mínimo				Reduzir o docetaxel em 25%						
Leve				Reduzir o docetaxel em 50%						
Moderado/grave				Omitir docetaxel						
Neuropatia periférica										
Segundo Grau que está presente no início do próximo ciclo				Reduzir o docetaxel em 25%; Se persistir, reduzir o docetaxel em 50%						
Terceiro ou Quarto Grau				Omitir docetaxel						
Mucosite e estomatite										
Segundo Grau			Atrasar o tratamento até que a toxicidade seja resolvida para Primeiro Grau ou menos e reduzir as doses para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir docetaxel e carboplatina em 25% Terceira ocorrência: Reduzir docetaxel e carboplatina em 50% Quarta ocorrência: Omitir docetaxel e carboplatina							

	Terceiro ou Quarto Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade seja resolvida para Primeiro Grau ou menos e reduzir as doses para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir docetaxel e carboplatina em 50% Segunda ocorrência: Omitir docetaxel e carboplatina
Bevacizumabe: Interrompa o bevacizumabe se ocorrer qualquer um dos seguintes: Evento hemorrágico maior ou igual ao Terceiro Grau, embolia pulmonar, evento cerebrovascular ou insuficiência arterial, evento tromboembólico arterial, hipertensão Quarto Grau ou hipertensão Terceiro Grau persistente, síndrome nefrótica, perfuração gastrointestinal ou formação de fístula, episódio de síndrome de leucoencefalopatia posterior reversível.		
Referência: 1. VASEY, P. A; et al. Phase III randomized Trial of docetaxel-carboplatin versus paclitaxel-carboplatin as first-line chemotherapy for ovarian carcinoma; Journal National CANCER Institute; Nº. 17; Page: 1682; 2004. 2. VASEY, P. A; Role of docetaxel in the treatment of newly diagnosed advcaned ovarian câncer; Journal of Clinical Oncology; Nº. 21; Page: 136; 2003.		



Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo	
Bevacizumabe Carboplatina Doxorrubicina Lipossomal Peguilada	1º.	Akynzeo 300mg/0,56mg (não SUS) Cápsula ou	1 Cápsula	V.O	N.A	D1	21 dias	6-8 ciclos	Alto	Primeira: 5:30 Segunda: 4:30 Demais: 4:00	
		Ondansetrona	16mg	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1					
	2º.	Dexametasona	20mg								
	3º.	Bevacizumabe	15mg/kg	E.V S.F 0,9% 100mL [1,4-16,5mg/mL]	1º: 90 min 2º: 60 min Demais: 30 minutos	D1					
	4º.	Doxorrubicina Lipossomal Peguilada	30mg/m²	E.V <90mg S.G 5% 250mL >90mg S.G 5% 500mL	Primeira aplicação: 1mg/minuto Demais aplicações: 60 minutos	D1					
	5º.	Carboplatina	AUC 5-6	E.V S.G 5% 500mL [0,5-2mg/m]	60 minutos	D1					
	6º.	S.F 0,9%	1 Frasco	E.V S.F 0,9% 100mL	10 minutos	D1					
	7º.	Dexametasona Comprimido 4mg	4mg	V.O	N.A	D2-D4 12/12 horas					
	8º.	Ondansetrona Comprimido 8mg	8mg	V.O	N.A	D2-D4 12/12 horas SUS					
	Ajustes posológicos:										
	Toxicidade hematológica										
	Contagem Absoluta de Neutrófilos x 10³/L (exame de sangue pré-tratamento)										
	1.000 a menos de 1.500*			O tratamento deve continuar se o paciente estiver clinicamente bem							
	500 a menos de 1.000			Adiar o tratamento até a recuperação							
	menos de 500			Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir a doxorrubicina lipossomal e a carboplatina em 25% e nos ciclos subsequentes							
	Neutropenia febril ou atraso prévio para mielossupressão			Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir a doxorrubicina lipossomal e a carboplatina em 25% nos ciclos subsequentes							
	Recuperação prolongada com atraso superior a duas semanas ou terceiro atraso para mielossupressão			Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir a doxorrubicina lipossomal em 50% e a carboplatina em 25% nos ciclos subsequentes ou interrompa							
	Plaquetas x 10³/L (exame de sangue pré-tratamento)										
	75 a menos de 100			Se o paciente estiver clinicamente bem pode ser apropriado continuar o tratamento							
	50 a menos de 75			Adiar o tratamento até a recuperação							
	menos de 50			Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir a carboplatina e a doxorrubicina lipossomal em 25% nos ciclos subsequentes							
	Insuficiência renal										
	Não é necessária modificação de dose para doxorrubicina lipossomal e a Carboplatina Recalcular a dose usando a fórmula de Calvert.										
	Insuficiência hepática										
	Disfunção hepática										
	Leve			Reduzir a doxorrubicina lipossomal em 25%							
Moderado			Reduzir a doxorrubicina lipossomal em 50% e a carboplatina em 25%								
Grave			Omitir doxorrubicina lipossomal e reduzir a carboplatina em 50%								
Mucosite e estomatite											
Segundo Grau			Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir a doxorrubicina lipossomal e a carboplatina em 25% Terceira ocorrência: Reduzir a doxorrubicina lipossomal e a carboplatina em 50% Quarta ocorrência: Omitir doxorrubicina lipossomal e a carboplatina								
Terceiro ou Quarto Grau			Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir a carboplatina e a doxorrubicina lipossomal em 50% Segunda ocorrência: Omitir a doxorrubicina lipossomal e a carboplatina								
Síndrome mão-pé (ligação à síndrome mão-pé (eritrodissестesia palmar-plantar))											

	Segundo Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir a doxorubicina lipossomal em 25% Terceira ocorrência: Reduzir a doxorubicina lipossomal em 50% Quarta ocorrência: Omitir doxorubicina lipossomal
	Terceiro Grau	Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir a doxorubicina lipossomal em 50% Segunda ocorrência: Omitir a doxorubicina lipossomal
Bevacizumabe: Interrompa o bevacizumabe se ocorrer qualquer um dos seguintes: Evento hemorrágico maior ou igual ao Terceiro Grau, embolia pulmonar, evento cerebrovascular ou insuficiência arterial, evento tromboembólico arterial, hipertensão Quarto Grau ou hipertensão Terceiro Grau persistente, síndrome nefrótica, perfuração gastrointestinal ou formação de fístula, episódio de síndrome de leucoencefalopatia posterior reversível.		
Referência: 1. BC CANCER AGENCY. 2. PFISTERER, J.; et al. Bevacizumab and platinum-based combinations for recurrent ovarian CANCER: a randomised, open-label, phase 3 trial; Lancet Oncology; Nº. 21; Page: 699-709; 2020.		



Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo
Bevacizumabe Carboplatina Gemcitabina	1º.	Bevacizumabe	15mg/kg	E.V S.F 0,9% 100mL [1,4-16,5mg/mL]	1º: 90 min 2º: 60 min Demais: 30 minutos	D1	21 dias	6-8 ciclos	D1 Alto D8 Baixo	Primeira: 5:00 Segunda: 4:30 Demais: 4:00
		Ondansetrona	16mg	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1, D8				
	2º.	Dexametasona	D1 20mg							
	3º.	Akynzeo 300mg/0,56mg (não SUS) Cápsula	1 Cápsula	V.O	N.A	D1				
	4º.	Gemcitabina	800mg/m²	E.V S.F 0,9% 500mL [0,1-10mg/mL]	30 minutos	D1, D8				
	5º.	Carboplatina	AUC 5-6	E.V S.G 5% 500mL [0,5-2mg/m]	60 minutos	D1				
	6º.	S.F 0,9%	1 Frasco	E.V S.F 0,9% 100mL	10 minutos	D1, D8				
	7º.	Dexametasona Comprimido 4mg	4mg	V.O	N.A	D2-D4 12/12 horas				
	8º.	Ondansetrona Comprimido 8mg	8mg	V.O	N.A	D2-D4 D9-D11 12/12 horas SUS				
	Ajustes posológicos:									
	Toxicidade hematológica									
	Contagem Absoluta de Neutrófilos x 10 ⁹ /L (exame de sangue pré-tratamento)									
	1.000 a menos de 1.500			O tratamento deve continuar se o paciente estiver clinicamente bem						
	500 a menos de 1.000			Retardar o tratamento até a recuperação						
	menos de 500			Retardar o tratamento até a recuperação e reduzir a carboplatina e a gemcitabina em 25% para os ciclos subsequentes						
	Neutropenia febril ou atraso prévio para mielossupressão			Retardar o tratamento até a recuperação e reduzir a carboplatina e a gemcitabina em 25% para os ciclos subsequentes						
	Recuperação prolongada com mais de duas semanas de atraso ou três atrasos por mielossupressão			Retardar o tratamento até a recuperação e reduzir a carboplatina e a gemcitabina em 50% para ciclos subsequentes ou cessar						
	Plaquetas x 10 ⁹ /L (exame de sangue pré-tratamento)									
	75 a menos de 100			A recomendação geral é adiar, no entanto, se o paciente estiver clinicamente bem, pode ser apropriado continuar o tratamento;						
	50 a menos de 75			Retardar o tratamento até a recuperação						
	menos de 50			Retardar o tratamento até a recuperação e reduzir a carboplatina e a gemcitabina em 25% para os ciclos subsequentes						
Se o tratamento não ocorrer no dia 8, ele deve ser omitido em vez de adiado. O tratamento para o próximo ciclo deve prosseguir na data originalmente agendada e deve incorporar modificações da dose, conforme apropriado.										
Recomendações de dosagem renal										
Cl/Cr (mL/min/1,73m²)			Carboplatina				Gemcitabina			
≥60			AUC de destino usando a fórmula de Calvert				Dose completa			
45-59			AUC de destino usando a fórmula de Calvert				Dose completa			
30-44			Reduzir AUC de destino e recalcular dose usando a fórmula de Calvert				Dose completa			
15-29			Reduzir AUC de destino e recalcular dose usando a fórmula de Calvert Usualmente reduzir 25%				Dose completa			
<15 (sem terapia de substituição renal)			Fazer a menor AUC e avaliar tolerância. Usualmente reduzir 50%				Avaliar a tolerância			
Hemodiálise			Dose na hemodiálise: droga removida na HD. Existe a necessidade de doses suplementares. Em pacientes anúricos, a dose não deve exceder a 150mg/m² EV seguido por diálise dentro de 24-48 h de tratamento; HD: 150mg/m² IV; CAPD 75mg/m²; CRRT 200mg/m². HD: dose de carboplatina em mg = target AUC x 25; a hemodiálise deve ocorrer entre 12-24 h após a dose de carboplatina							
Comprometimento hepático										

	Disfunção hepática	
	Moderado	Reduzir a gemcitabina em 25%
	Grave	Não existem dados para a gemcitabina
	Mucosite e estomatite	
	Segundo Grau	Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir as doses para ciclos subsequentes da seguinte forma Primeira ocorrência: Sem redução da dose Segunda ocorrência: Reduzir carboplatina e gemcitabina em 25% Terceira ocorrência: Reduzir carboplatina e gemcitabina em 50% Quarta ocorrência: Omitir carboplatina e gemcitabina
	Terceiro ou Quarto Grau	Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir as doses para ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir carboplatina e gemcitabina em 50%; Segunda ocorrência: Omitir carboplatina e gemcitabina.
	Cessar a gemcitabina se uma das seguintes situações se desenvolver	
	Toxicidade pulmonar ou Síndrome hemolítico-urêmica (SHU).	
	Bevacizumabe: Interrompa o bevacizumabe se ocorrer qualquer um dos seguintes: Evento hemorrágico maior ou igual ao Terceiro Grau, embolia pulmonar, evento cerebrovascular ou insuficiência arterial, evento tromboembólico arterial, hipertensão Quarto Grau ou hipertensão Terceiro Grau persistente, síndrome nefrótica, perfuração gastrointestinal ou formação de fístula, episódio de síndrome de leucoencefalopatia posterior reversível.	
	Referência: 1. PFISTERER, J.; et al. Gemcitabine plus carboplatin compared with carboplatin in patients with platinum-sensitive recurrent ovarian CANCER: aninter group trial of the AGOOVAR, the NCIC CTG, and the EORTC GCG; Journal of Clinical Oncology; Nº. 24-29; Page: 4699; 2006. 2. PFISTERER, J.; et al. Bevacizumab and platinum-based combinations for recurrent ovarian CANCER: a randomised, open-label, phase 3 trial; Lancet Oncology; Nº. 21; Page: 699-709; 2020.	

Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo
Bevacizumabe Carboplatina Nab-Paclitaxel	1º.	Bevacizumabe	15mg/kg	E.V S.F 0,9% 100mL [1,4-16,5mg/mL]	1º: 90 min 2º: 60 min Demais: 30 minutos	D1	21 dias	6-8 ciclos	Alto	Primeira: 4:30 Segunda: 4:00 Demais: 3:30
	2º.	Ondansetrona	16mg	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1				
	3º.	Akynzeo 300mg/0,56mg (não SUS) Cápsula ou	1 Cápsula	V.O	N.A	D1				
	4º.	Difenidramina	50mg	E.V S.F 0,9% 100mL	30 minutos	D1				
	5º.	NAB-Paclitaxel	260mg/m²	Puro S/PVC	30 minutos	D1				
	6º.	Carboplatina	AUC 5-6	E.V S.G 5% 500mL [0,5-2mg/m]	60 minutos	D1				
	7º.	S.F 0,9%	1 Frasco	E.V S.F 0,9% 100mL	10 minutos	D1				
	8º.	Dexametasona Comprimido 4mg	4mg	V.O	N.A	D2-D4 12/12 horas				
	9º.	Ondansetrona Comprimido 8mg	8mg	V.O	N.A	D2-D4 12/12 horas				
Ajustes posológicos:										
Toxicidade hematológica										
Contagem Absoluta de Neutrófilos x 10º/L (exame de sangue pré-tratamento)										
1.000 a menos de 1.500*			O tratamento deve continuar se o paciente estiver clinicamente bem							
500 a menos de 1.000			Adiar o tratamento até a recuperação							
menos de 500			Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir o nab-paclitaxel e a carboplatina em 25% e nos ciclos subsequentes							
Neutropenia febril ou atraso prévio para mielossupressão			Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir o nab-paclitaxel e a carboplatina em 25% nos ciclos subsequentes							
Recuperação prolongada com atraso superior a duas semanas ou terceiro atraso para mielossupressão			Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir o nab-paclitaxel em 50% e a carboplatina em 25% nos ciclos subsequentes ou interrompa							
Plaquetas x 10º/L (exame de sangue pré-tratamento)										
75 a menos de 100			Se o paciente estiver clinicamente bem pode ser apropriado continuar o tratamento							
50 a menos de 75			Adiar o tratamento até a recuperação							
menos de 50			Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir a carboplatina e o nab-paclitaxel em 25% nos ciclos subsequentes							
Insuficiência renal										
Não é necessária modificação de dose do nab-paclitaxel e da Carboplatina Recalcular a dose usando a fórmula de Calvert.										
Insuficiência hepática										
Disfunção hepática										
Leve				Reduzir o nab-paclitaxel em 25%						
Moderado				Reduzir o nab-paclitaxel em 50% e a carboplatina em 25%						
Grave				Omitir nab-paclitaxel e reduzir a carboplatina em 50%						
Mucosite e estomatite										
Segundo Grau			Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir o nab-paclitaxel e a carboplatina em 25% Terceira ocorrência: Reduzir o nab-paclitaxel e a carboplatina em 50% Quarta ocorrência: Omitir o nab-paclitaxel e a carboplatina							
Terceiro ou Quarto Grau			Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir a carboplatina e o nab-paclitaxel em 50% Segunda ocorrência: Omitir o nab-paclitaxel e a carboplatina							
Bevacizumabe: Interrompa o bevacizumabe se ocorrer qualquer um dos seguintes: Evento hemorrágico maior ou igual ao Terceiro Grau, embolia pulmonar, evento cerebrovascular ou insuficiência arterial, evento tromboembólico arterial, hipertensão Quarto Grau ou hipertensão Terceiro Grau persistente, síndrome										

	nefrótica, perfuração gastrointestinal ou formação de fístula, episódio de síndrome de leucoencefalopatia posterior reversível. Referências: 1. ALBERTS, D. S.; et al. Phase II trialofnab-paclitaxel in the treat men to frecurrent or persistent advcaned cervix CANCER: a gynecologic oncology group study. 2. Gynecology Oncology; Nº. 127; Page: 451; 2012. 3. SRINIVASAN, K.N.; RAUTHAN, A.; GOPAL, R.; Combination therapy of albumin-bound paclitaxel and carboplatin as first line therapy in a patient with ovarian CANCER; Case Rep Oncology Medicine; 2014.



Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo	
Bevacizumabe Carboplatina Paclitaxel	1º.	Bevacizumabe	15mg/kg	E.V S.F 0,9% 100mL [1,4-16,5mg/mL]	1º: 90 min 2º: 60 min Demais: 30 minutos	D1	21 dias	6 -8 ciclos	Alto	Primeira: 6:30 Segunda: 6:00 Demais: 5:30	
	2º.	Difenidramina	50mg	E.V S.F 0,9% 100mL	30 minutos	D1					
	3º.	Cimetidina	300mg	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1					
	4º.	Akynzeo 300mg/0,56mg (não SUS) Cápsula ou	1 Cápsula	V.O	N.A	D1					
		Ondansetrona	16mg	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1					
	5º.	Dexametasona	20mg	E.V S.F 0,9% 500mL S/PVC [0,3-1,2mg/mL]	180 minutos	D1					
	6º.	Paclitaxel	175mg/m²	E.V S.G 5% 500mL [0,5-2mg/m]	60 minutos	D1					
	7º.	Carboplatina	AUC 5-6	E.V S.F 0,9% 100mL	10 minutos	D1					
	8º.	S.F 0,9%	1 Frasco	V.O	N.A	D2-D4 12/12 horas					
	9º.	Dexametasona Comprimido 4mg	4mg	V.O	N.A	D2-D4 12/12 horas SUS					
	10º.	Ondansetrona Comprimido 8mg	8mg								
	Ajustes posológicos:										
	Toxicidade hematológica										
	Contagem Absoluta de Neutrófilos x 10º/L (exame de sangue pré-tratamento)										
	1.000 a menos de 1.500*			O tratamento deve continuar se o paciente estiver clinicamente bem							
	500 a menos de 1.000			Adiar o tratamento até a recuperação							
	menos de 500			Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir o paclitaxel e a carboplatina em 25% nos ciclos subsequentes							
	Neutropenia febril ou atraso prévio para mielossupressão			Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir o paclitaxel e a carboplatina em 25% nos ciclos subsequentes							
	Recuperação prolongada com atraso superior a duas semanas ou terceiro atraso para mielossupressão			Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir o paclitaxel e a carboplatina em 50% nos ciclos subsequentes ou interrompa							
	Plaquetas x 10º/L (exame de sangue pré-tratamento)										
	75 a menos de 100			A recomendação geral é adiar, porém se o paciente estiver clinicamente bem pode ser apropriado continuar o tratamento							
	50 a menos de 75			Adiar o tratamento até a recuperação							
	menos de 50			Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir o paclitaxel e a carboplatina em 25% nos ciclos subsequentes							
	* Para pacientes muito pré-tratados ou pacientes tratados com intenção paliativa, considerar adiar o tratamento se a Contagem Absoluta de Neutrófilos for inferior a 1.500 (1,5 x 10º/L).										
Cl/Cr (mL/min/1,73m²)		Carboplatina					Paclitaxel				
≥60		Recalcular a dose usando a fórmula de Calvert					Dose completa				
45-59		Recalcular a dose usando a fórmula de Calvert					Dose completa				
30-44		Recalcular a dose usando a fórmula de Calvert					Dose completa				
15-29		Recalcular a dose usando a fórmula de Calvert					Dose completa				
<15 (sem terapia de substituição renal)		Redução 25%					Dose completa Potencial para aumento do risco de eventos adversos				
* Aumento do risco de eventos adversos hematológicos, especialmente em pacientes com baixo desempenho, tratamento anticâncer prévio extenso ou exposição concomitante a medicamentos nefrotóxicos.											
Insuficiência hepática											
Disfunção hepática											

	<table><tr><td>Leve</td><td>Reduzir o paclitaxel em 25%</td></tr><tr><td>Moderado</td><td>Reduzir o paclitaxel em 50%</td></tr><tr><td>Grave</td><td>Omitir paclitaxel</td></tr></table>	Leve	Reduzir o paclitaxel em 25%	Moderado	Reduzir o paclitaxel em 50%	Grave	Omitir paclitaxel
Leve	Reduzir o paclitaxel em 25%						
Moderado	Reduzir o paclitaxel em 50%						
Grave	Omitir paclitaxel						
	<table><tr><td colspan="2">Neuropatia periférica</td></tr><tr><td>Segundo Grau que está presente no início do próximo ciclo</td><td>Reduzir o paclitaxel em 25%; Se persistir, reduzir o paclitaxel em 50%</td></tr><tr><td>Terceiro ou Quarto Grau</td><td>Omitir paclitaxel</td></tr></table>	Neuropatia periférica		Segundo Grau que está presente no início do próximo ciclo	Reduzir o paclitaxel em 25%; Se persistir, reduzir o paclitaxel em 50%	Terceiro ou Quarto Grau	Omitir paclitaxel
Neuropatia periférica							
Segundo Grau que está presente no início do próximo ciclo	Reduzir o paclitaxel em 25%; Se persistir, reduzir o paclitaxel em 50%						
Terceiro ou Quarto Grau	Omitir paclitaxel						
	<table><tr><td colspan="2">Mucosite e estomatite</td></tr><tr><td>Segundo Grau</td><td>Atrasar o tratamento até que a toxicidade seja resolvida para Primeiro Grau ou menos e reduzir as doses para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir paclitaxel e carboplatina em 25% Terceira ocorrência: Reduzir paclitaxel e carboplatina em 50% Quarta ocorrência: Omitir paclitaxel e carboplatina</td></tr><tr><td>Terceiro ou Quarto Grau</td><td>Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir as doses para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir paclitaxel e carboplatina em 50% Segunda ocorrência: Omitir paclitaxel e carboplatina</td></tr></table>	Mucosite e estomatite		Segundo Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade seja resolvida para Primeiro Grau ou menos e reduzir as doses para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir paclitaxel e carboplatina em 25% Terceira ocorrência: Reduzir paclitaxel e carboplatina em 50% Quarta ocorrência: Omitir paclitaxel e carboplatina	Terceiro ou Quarto Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir as doses para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir paclitaxel e carboplatina em 50% Segunda ocorrência: Omitir paclitaxel e carboplatina
Mucosite e estomatite							
Segundo Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade seja resolvida para Primeiro Grau ou menos e reduzir as doses para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir paclitaxel e carboplatina em 25% Terceira ocorrência: Reduzir paclitaxel e carboplatina em 50% Quarta ocorrência: Omitir paclitaxel e carboplatina						
Terceiro ou Quarto Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir as doses para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir paclitaxel e carboplatina em 50% Segunda ocorrência: Omitir paclitaxel e carboplatina						
	Bevacizumabe: Interrompa o bevacizumabe se ocorrer qualquer um dos seguintes: Evento hemorrágico maior ou igual ao Terceiro Grau, embolia pulmonar, evento cerebrovascular ou insuficiência arterial, evento tromboembólico arterial, hipertensão Quarto Grau ou hipertensão Terceiro Grau persistente, síndrome nefrótica, perfuração gastrointestinal ou formação de fístula, episódio de síndrome de leucoencefalopatia posterior reversível. Referência: 1. BELL, J.; et al. Randomized phase III Trial of three versus six cycles of adjuvant carboplatin and paclitaxel in early stage epithelial ovarian carcinoma: a Gynecologic Oncology Group Study; Gynecology Oncology; Nº. 102; Page: 432; 2006. 2. COLEMAN, R. L.; et al. Bevacizumab and paclitaxel-carboplatin chemotherapy and second arcyto reduction in recurrent, platinum-sensitive ovarian CANCER (NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group study GOG-0213): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial; Lancet Oncology; Nº. 18; Page: 779; 2017. 3. PFISTERER, J.; et al. Bevacizumab and platinum-based combinations for recurrent ovarian CANCER: a randomised, open-label, phase 3 trial; Lancet Oncology; Nº. 21; Page: 699-709; 2020.						

Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo	
Bevacizumabe Olaparibe	1º.	Bevacizumabe	15mg/kg	E.V S.F 0,9% 100mL [1,4-16,5mg/mL]	1º: 90 min 2º: 60 min Demais: 30 minutos	D1	21 dias	Por 15 meses	Mínimo	Primeira: 3:00 Segunda: 2:30 Demais: 2:00	
	2º.	S.F 0,9%	1 Frasco	E.V S.F 0,9% 100mL	10 minutos	D1					
	3º.	Olaparibe Comprimidos 100mg 150mg	300mg	V.O	12/12 horas	Contínuo	Contínuo	Por 24 meses			
	Ajustes posológicos:										
	Toxicidade hematológica										
	Contagem Absoluta de Neutrófilos x 10³/L (em qualquer fase do ciclo)										
	menos de 1,0		Adie o tratamento até a recuperação e considere reiniciar o olaparibe da seguinte forma: Primeira ocorrência: reiniciar olaparibe 300mg duas vezes ao dia Segunda ocorrência: reiniciar olaparibe 250mg duas vezes ao dia Terceira ocorrência: reiniciar olaparibe 200mg duas vezes ao dia Quarta ocorrência: cessar olaparibe								
	Neutropenia febril		Adie o tratamento até a recuperação e considere reiniciar o olaparibe da seguinte forma: Primeira ocorrência: reiniciar olaparibe 300mg duas vezes ao dia Segunda ocorrência: reiniciar olaparibe 250mg duas vezes ao dia Terceira ocorrência: reiniciar olaparibe 200mg duas vezes ao dia Quarta ocorrência: cessar olaparibe Para neutropenia febril de Quarto Grau, considerar reiniciar olaparibe com redução de dose de dois níveis de dose								
	Plaquetas x 10³/L (em qualquer fase do ciclo)										
	menos de 75		Adie o tratamento até a recuperação e considere reiniciar o olaparibe da seguinte forma: Primeira ocorrência: reiniciar olaparibe 300mg duas vezes ao dia Segunda ocorrência: reiniciar olaparibe 250mg duas vezes ao dia Terceira ocorrência: reiniciar olaparibe 200mg duas vezes ao dia Quarta ocorrência: cessar olaparibe								
	Anemia										
	Primeiro ou Segundo Grau		Continue o tratamento. Investigar e tratar quaisquer causas tratáveis de anemia, por exemplo, deficiências de ferro, vitamina B12 ou ácido fólico								
	Terceiro ou Quarto Grau		Adie o tratamento até a recuperação da hemoglobina para >9 g/dL e considere reiniciar o olaparibe da seguinte forma: Primeira ocorrência: reiniciar olaparibe 300mg duas vezes ao dia Segunda ocorrência: reiniciar olaparibe 250mg duas vezes ao dia Terceira ocorrência: reiniciar olaparibe a 200mg duas vezes ao dia Quarta ocorrência: cessar olaparibe								
	Insuficiência renal										
	Depuração de creatinina (mL/min)										
	Leve (maior que 50)				Não são necessárias modificações de dose. Monitore a função renal e eventos adversos.						
	Moderado (31 a 50)				Reduzir o olaparibe para 200mg duas vezes ao dia e monitorar a toxicidade						
	Grave (menor ou igual a 30)				Não recomendado devido a dados clínicos limitados. Segurança e eficácia não foram estabelecidas						
	Insuficiência hepática										
	Disfunção hepática										
	Leve ou moderado				Não são necessárias modificações de dose. Monitore a função hepática e eventos adversos.						
	Grave				Não recomendado devido a dados clínicos limitados. Segurança e eficácia não foram estabelecidas						
	Fadiga										
	A fadiga é comum, especialmente no(s) primeiro(s) mês(es) de tratamento e geralmente melhora com a continuação da terapia. Explicações alternativas de fadiga devem ser excluídas ou tratadas de forma adequada. O exercício gradual é recomendado como estratégia de manejo. Para fadiga grave e persistente, considere uma breve interrupção do tratamento e/ou uma redução da dose se persistir apesar das interrupções do tratamento.										
	Primeiro ou Segundo Grau			Continuar com o tratamento							
	Terceiro Grau			Adie o tratamento até a recuperação e considere reiniciar o olaparibe da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reiniciar olaparibe 250mg duas vezes ao dia Segunda ocorrência: Reiniciar olaparibe 200mg duas vezes ao dia Terceira ocorrência: Cessar olaparibe							
	Diarréia										
	Primeiro ou Segundo Grau			Continuar com o tratamento							

	Terceiro ou Quarto Grau	Adie o tratamento até a recuperação e considere reiniciar o olaparibe da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reiniciar olaparibe 250mg duas vezes ao dia Segunda ocorrência: Reiniciar olaparibe 200mg duas vezes ao dia Terceira ocorrência: Cessar olaparibe
	Náusea e vomito	
	Náusea e vomito	Pode ser moderada no(s) primeiro(s) mês(es) após o início do tratamento, no entanto, normalmente não são necessárias modificações na dose. Antieméticos, por exemplo. A pré-dosagem de metoclopramida e a garantia de que os efeitos colaterais diminuirão com o tempo são normalmente suficientes. Se não se contentar com cuidados de
Bevacizumabe: Interrompa o bevacizumabe se ocorrer qualquer um dos seguintes: Evento hemorrágico maior ou igual ao Terceiro Grau, embolia pulmonar, evento cerebrovascular ou insuficiência arterial, evento tromboembólico arterial, hipertensão Quarto Grau ou hipertensão Terceiro Grau persistente, síndrome nefrótica, perfuração gastrointestinal ou formação de fístula, episódio de síndrome de leucoencefalopatia posterior reversível.		
Referência: 1. RAY-COQUARD, I.; et al. Olaparib plus Bevacizumab as First-Line Maintencane in Ovarian CANCER; New England Journal of Medicine; Nº. 381; Page: 2416; 2019.		



Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo																																																																																																																																														
BEP	1º.	Ondansetrona	16mg	E.V	15 minutos	D1-D5	21 dias	3 Ciclos Baixo Risco ou 4 Ciclos Para Demais Riscos	Alto	D1, D3, D4, D5: 7:00 D2: 7:30 D9; D16: 2:00																																																																																																																																														
		Dexametasona	10mg	S.F 0,9% 100mL																																																																																																																																																				
	2º.	Ondansetrona	8mg	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D9, D16																																																																																																																																																		
	3º.	Bleomicina	30UI	E.V S.F 0,9% 100mL	20 minutos	D1, D8, D15																																																																																																																																																		
	4º.	Etoposídeo	100mg/m²	E.V S.F 0,9% 500mL S/PVC [0,2-0,4mg/mL]	60 minutos	D1-D5																																																																																																																																																		
	5º.	Sulfato de Magnésio 10% 1000mg	1 Ampola	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1-D5																																																																																																																																																		
	6º.	Cisplatina	20mg/m²	E.V S.F 0,9% 500mL	60 minutos	D1-D5																																																																																																																																																		
	7º.	Hidratação	1 Frasco	E.V S.F 0,9% 500mL	30 minutos	D1-D5																																																																																																																																																		
	8º.	S.F 0,9%	1 Frasco	E.V S.F 0,9% 100mL	10 minutos	D9, D16																																																																																																																																																		
	9º.	Ondansetrona Comprimido 8mg	8mg	V.O	N.A	D7-D9 12/12 horas																																																																																																																																																		
	10º.	Granulokine ou	300mcg	S.C Pronto para uso	N.A	D6, D7 D9-D14																																																																																																																																																		
	11º.	Pegfilgrastim	6mg	S.C Pronto p/ uso	N.A	D6																																																																																																																																																		
Bleomicina Etoposídeo Cisplatina	Ajustes posológicos:																																																																																																																																																							
	<table><tr><td colspan="11">Toxicidade hematológica</td></tr><tr><td colspan="11">Atrasos e reduções de dose não são recomendados, pois a eficácia deste tratamento pode ser bastante comprometida</td></tr><tr><td colspan="11">Insuficiência renal</td></tr><tr><td colspan="11">Cr/Cl (mL/min)</td></tr><tr><td colspan="3">maior ou igual a 70</td><td colspan="8">Não são necessárias modificações de dose</td></tr><tr><td colspan="3">50 a menos de 70</td><td colspan="8">Reduzir a cisplatina em 25%</td></tr><tr><td colspan="3">30 a menos de 50</td><td colspan="8">Reduzir a bleomicina e o etoposídeo em 25% e a cisplatina em 50%</td></tr><tr><td colspan="3">menos de 30</td><td colspan="8">Considere um regime alternativo</td></tr><tr><td colspan="11">Insuficiência hepática</td></tr><tr><td colspan="11">Disfunção hepática</td></tr><tr><td colspan="3">Leve</td><td colspan="8">Reduzir o etoposídeo em 25%</td></tr><tr><td colspan="3">Moderado</td><td colspan="8">Reduzir o etoposídeo em 50%</td></tr><tr><td colspan="3">Grave</td><td colspan="8">Omitir etoposídeo</td></tr></table>										Toxicidade hematológica											Atrasos e reduções de dose não são recomendados, pois a eficácia deste tratamento pode ser bastante comprometida											Insuficiência renal											Cr/Cl (mL/min)											maior ou igual a 70			Não são necessárias modificações de dose								50 a menos de 70			Reduzir a cisplatina em 25%								30 a menos de 50			Reduzir a bleomicina e o etoposídeo em 25% e a cisplatina em 50%								menos de 30			Considere um regime alternativo								Insuficiência hepática											Disfunção hepática											Leve			Reduzir o etoposídeo em 25%								Moderado			Reduzir o etoposídeo em 50%								Grave			Omitir etoposídeo						
Toxicidade hematológica																																																																																																																																																								
Atrasos e reduções de dose não são recomendados, pois a eficácia deste tratamento pode ser bastante comprometida																																																																																																																																																								
Insuficiência renal																																																																																																																																																								
Cr/Cl (mL/min)																																																																																																																																																								
maior ou igual a 70			Não são necessárias modificações de dose																																																																																																																																																					
50 a menos de 70			Reduzir a cisplatina em 25%																																																																																																																																																					
30 a menos de 50			Reduzir a bleomicina e o etoposídeo em 25% e a cisplatina em 50%																																																																																																																																																					
menos de 30			Considere um regime alternativo																																																																																																																																																					
Insuficiência hepática																																																																																																																																																								
Disfunção hepática																																																																																																																																																								
Leve			Reduzir o etoposídeo em 25%																																																																																																																																																					
Moderado			Reduzir o etoposídeo em 50%																																																																																																																																																					
Grave			Omitir etoposídeo																																																																																																																																																					
Referência:																																																																																																																																																								
1. Australian Medicines Handbook Pty Ltd. January 2011 Edition																																																																																																																																																								
2. Aapro, M. S., J. Bohlius, D. A. Cameron, et al. 2011. "2010 update of EORTC guidelines for the use of granulocyte-colony stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia in adult patients with lymphoproliferative disorders and solid tumours." Eur J Cancer 47(1):8-32.																																																																																																																																																								
3. Williams, S. D., J. A. Blessing, K. D. Hatch, et al. 1991. "Chemotherapy of advanced dysgerminoma: trials of the Gynecologic Oncology Group." J Clin Oncol 9(11):1950-1955.																																																																																																																																																								
4. Segelov, E., J. Campbell, M. Ng, et al. 1994. "Cisplatin-based chemotherapy for ovarian germ cell malignancies: the Australian experience." J Clin Oncol. 12(2):378-384.																																																																																																																																																								

Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo
Carboplatina	1º.	Akynzeo 300mg/0,56mg (não SUS) Cápsula ou	1 Cápsula	V.O	N.A	D1	28 dias	T.L. P.D.	Alto	3:00
		Ondansetrona	16mg	E.V S.F 0,9% 10mL	15 minutos	D1				
	2º.	Dexametasona	20mg							
	3º.	Carboplatina	AUC 5-6	E.V S.G 5% 500mL [0,5-2mg/m]	60 minutos	D1				
	4º.	S.F 0,9%	1 Frasco	E.V S.F 0,9% 100mL	10 minutos	D1				
	5º.	Dexametasona Comprimido 4mg	4mg	V.O	N.A	D2-D4 12/12 horas				
	6º.	Ondansetrona Comprimido 8mg	8mg	V.O	N.A	D2-D4 12/12 horas SUS				
	Ajustes posológicos:									
	Toxicidade hematológica									
	Contagem Absoluta de Neutrófilos x 10 ⁹ /L (exame de sangue pré-tratamento)									
	500 a menos de 1.000			Adiar o tratamento até a recuperação						
	menos de 500			Adiar o tratamento até a recuperação e considere reduzir a carboplatina em 25% nos ciclos subsequentes						
	Neutropenia febril			Adiar o tratamento até a recuperação e considere reduzir a carboplatina em 25% nos ciclos subsequentes						
Plaquetas x 10 ⁹ /L (exame de sangue pré-tratamento)										
75 a menos de 100			O tratamento deve continuar se o paciente estiver clinicamente bem.							
50 a menos de 75			Adiar o tratamento até a recuperação							
menos de 50			Adiar o tratamento até a recuperação e considere reduzir a carboplatina em 25% nos ciclos subsequentes							
Insuficiência renal										
Recalcular a dose de carboplatina usando a fórmula de Calvert										
Insuficiência hepática										
Não é necessária modificação de dose										
Mucosite e estomatite										
A mucosite é comum com este protocolo; recomenda-se discussão com os médicos responsáveis pelo tratamento, incluindo oncologistas de radiação, antes da modificação da dose										
Referência:										
1. MARKMAN, M.; et al. Clinical features of hypersensitivity reactions to carboplatin; Journal of Clinical Oncology; Nº. 17; Page: 1141; 1999.										

Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo
Carboplatina Docetaxel	1º.	Difenidramina	50mg	E.V S.F 0,9% 100mL	30 minutos	D1	21 dias	T. L. P.D.	Alto	3:30
	2º.	Cimetidina	300mg	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1				
	3º.	Akynzeo 300mg/0,56mg (não SUS) Cápsula ou	1 Cápsula	V.O	N.A	D1				
		Ondansetrona	16mg	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1				
	4º.	Dexametasona	20mg							
	5º.	Docetaxel	75mg/m²	E.V S.F 0,9% 250mL [0,3-0,74mg/mL]	60 minutos	D1				
	6º.	Carboplatina	AUC 5-6	E.V S.G 5% 500mL [0,5-2mg/m]	60 minutos	D1				
	7º.	S.F 0,9%	1 Frasco	E.V S.F 0,9% 100mL	10 minutos	D1				
	8º.	Dexametasona Comprimido 4mg	4mg	V.O	N.A	D2-D4 12/12 horas				
	9º.	Ondansetrona Comprimido 8mg	8mg	V.O	N.A	D2-D4 12/12 horas SUS				
Ajustes posológicos:										
Toxicidade hematológica										
Contagem Absoluta de Neutrófilos x 10º/L (exame de sangue pré-tratamento)										
1.000 a menos de 1.500*			O tratamento deve continuar se o paciente estiver clinicamente bem.							
500 a menos de 1.000			Adiar o tratamento até a recuperação							
menos de 500			Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir o docetaxel e a carboplatina em 25% nos ciclos subsequentes							
Neutropenia febril			Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir o docetaxel e a carboplatina em 25% nos ciclos subsequentes							
Plaquetas x 10º/L (exame de sangue pré-tratamento)										
75 a menos de 100			Se o paciente estiver clinicamente bem pode ser apropriado continuar o tratamento							
50 a menos de 75			Adiar o tratamento até a recuperação							
menos de 50			Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir o docetaxel e a carboplatina em 25% nos ciclos subsequentes							
*Para pacientes muito pré-tratados ou pacientes tratados com intenção paliativa, considerar adiar o tratamento se a Contagem Absoluta de Neutrófilos for inferior a 1,5 x 10º/L.										
Insuficiência renal										
Recalcular a dose de carboplatina usando a fórmula de Calvert										
Insuficiência hepática										
Disfunção hepática										
Mínimo				Reduzir o docetaxel em 25%						
Leve				Reduzir o docetaxel em 50%						
Moderado/grave				Omitir docetaxel						
Neuropatia periférica										
Segundo Grau que está presente no início do próximo ciclo				Reduzir o docetaxel em 25%; Se persistir, reduzir o docetaxel em 50%						
Terceiro ou Quarto Grau				Omitir docetaxel						
Mucosite e estomatite										
Segundo Grau				Atrasar o tratamento até que a toxicidade seja resolvida para Primeiro Grau ou menos e reduzir as doses para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir docetaxel e carboplatina em 25% Terceira ocorrência: Reduzir docetaxel e carboplatina em 50% Quarta ocorrência: Omitir docetaxel e carboplatina						
Terceiro ou Quarto Grau				Atrasar o tratamento até que a toxicidade seja resolvida para Primeiro Grau ou menos e reduzir as doses para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir docetaxel e carboplatina em 50% Segunda ocorrência: Omitir docetaxel e carboplatina						
Referência: 1. VASEY, P. A; et al. Phase III randomized Trial of docetaxel-carboplatin versus paclitaxel-carboplatin as first-line chemotherapy for ovarian carcinoma; Journal National CANCER Institute; Nº. 17; Page: 1682; 2004.										

Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo					
	1º.	Akynzeo 300mg/0,56mg (não SUS) Cápsula ou	1 Cápsula	V.O	N.A	D1	28 dias	T.L. P.D.	Alto	Primeira Infusão: 4:00 Demais Infusões: 3:30					
		Ondansetrona	16mg	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1									
	2º.	Dexametasona	10mg												
	3º.	Doxorrubicina Lipossomal Peguilada	30mg/m²	E.V <90mg S.G 5% 250mL >90mg S.G 5% 500mL	Primeira aplicação: 1mg/minuto Demais aplicações: 60 minutos	D1									
	4º.	Carboplatina	AUC 5-6	E.V S.G 5% 500mL [0,5-2mg/m]	60 minutos	D1									
	5º.	S.F 0,9%	1 Frasco	E.V S.F 0,9% 100mL	10 minutos	D1									
	6º.	Dexametasona Comprimido 4mg	4mg	V.O	N.A	D2-D4 12/12 horas									
	7º.	Ondansetrona Comprimido 8mg	8mg	V.O	N.A	D2-D4 12/12 horas SUS									
	Ajustes posológicos:														
	Carboplatina Doxorrubicina Lipossomal Peguilada	Toxicidade hematológica													
Contagem Absoluta de Neutrófilos x 10 ⁹ /L (exame de sangue pré-tratamento)															
1.000 a menos de 1.500		O tratamento deve continuar se o paciente estiver clinicamente bem.													
500 a menos de 1.000		Adiar o tratamento até a recuperação e considere reduzir a carboplatina em 25% nos ciclos subsequentes													
menos de 500		Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir a doxorrubicina lipossomal e a carboplatina em 25% nos ciclos subsequentes													
Neutropenia febril		Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir a doxorrubicina lipossomal e a carboplatina em 25% nos ciclos subsequentes													
Plaquetas x 10 ⁹ /L (exame de sangue pré-tratamento)															
75 a menos de 100		A recomendação geral é adiar, porém se o paciente estiver clinicamente bem pode ser apropriado continuar o tratamento;													
50 a menos de 75		Adiar o tratamento até a recuperação													
menos de 50		Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir a doxorrubicina lipossomal e a carboplatina em 25% nos ciclos subsequentes													
Insuficiência renal															
Recalcular a dose de carboplatina usando a fórmula de Calvert															
Insuficiência hepática															
Disfunção hepática															
Leve			Reduzir a doxorrubicina lipossomal em 25%												
Moderado			Reduzir a doxorrubicina lipossomal em 50%												
Grave			Omitir doxorrubicina lipossomal												
Mucosite e estomatite															
Segundo Grau			Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir a doxorrubicina lipossomal em 25% Terceira ocorrência: Reduzir a doxorrubicina lipossomal em 50% Quarta ocorrência: Omitir doxorrubicina lipossomal												
Terceiro ou Quarto Grau			Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir a doxorrubicina lipossomal em 50% Segunda ocorrência: Omitir a doxorrubicina lipossomal												
Síndrome mão-pé (ligação à síndrome mão-pé) (eritrodisestesia palmar-plantar)															
Segundo Grau			Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir a doxorrubicina lipossomal em 25% Terceira ocorrência: Reduzir a doxorrubicina lipossomal em 50% Quarta ocorrência: Omitir doxorrubicina lipossomal												

	Terceiro Grau	Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir a doxorubicina lipossomal em 50% Segunda ocorrência: Omitir a doxorubicina lipossomal
	Referência: 1. BC CANCER AGENCY.	



Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo	
Carboplatina Gemcitabina	1º.	Akynzeo 300mg/0,56mg (não SUS) Cápsula ou	1 Cápsula	V.O	N.A	D1	21 dias	T.L. P.D.	D1 Alto D8 Baixo	3:00	
		Ondansetrona	16mg	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1					
	2º.	Dexametasona	20mg								
	3º.	Ondansetrona	8mg	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D8					
	4º.	Gemcitabina	800mg/m²	E.V S.F 0,9% 500mL [0,1-10mg/mL]	30 minutos	D1, D8					
	5º.	Carboplatina	AUC 5-6	E.V S.G 5% 500mL [0,5-2mg/m]	60 minutos	D1					
	6º.	S.F 0,9%	1 Frasco	E.V S.F 0,9% 100mL	10 minutos	D1, D8					
	7º.	Dexametasona Comprimido 4mg	4mg	V.O	N.A	D2-D4 12/12 horas					
	8º.	Ondansetrona Comprimido 8mg	8mg	V.O	N.A	D2-D4 D9-D11 12/12 horas SUS					
	Ajustes posológicos:										
	Toxicidade hematológica										
	Contagem Absoluta de Neutrófilos x 10 ⁹ /L (exame de sangue pré-tratamento)										
	1.000 a menos de 1.500			O tratamento deve continuar se o paciente estiver clinicamente bem							
	500 a menos de 1.000			Retardar o tratamento até a recuperação							
	menos de 500			Retardar o tratamento até a recuperação e reduzir a carboplatina e a gemcitabina em 25% para os ciclos subsequentes							
	Neutropenia febril ou atraso prévio para mielossupressão			Retardar o tratamento até a recuperação e reduzir a carboplatina e a gemcitabina em 25% para os ciclos subsequentes							
	Recuperação prolongada com mais de duas semanas de atraso ou três atrasos para mielossupressão			Retardar o tratamento até a recuperação e reduzir a carboplatina e a gemcitabina em 50% para ciclos subsequentes ou cessar							
	Plaquetas x 10 ⁹ /L (exame de sangue pré-tratamento)										
	75 a menos de 100			A recomendação geral é adiar, no entanto, se o paciente estiver clinicamente bem, pode ser apropriado continuar o tratamento;							
	50 a menos de 75			Retardar o tratamento até a recuperação							
	menos de 50			Retardar o tratamento até a recuperação e reduzir a carboplatina e a gemcitabina em 25% para os ciclos subsequentes							
	Se o tratamento não ocorrer no dia 8, ele deve ser omitido em vez de adiado. O tratamento para o próximo ciclo deve prosseguir na data originalmente agendada e deve incorporar modificações da dose, conforme apropriado.										
	Recomendações de dosagem renal										
	Cl/Cr (mL/min/1,73m²)			Carboplatina				Gemcitabina			
	≥60			AUC de destino usando a fórmula de Calvert				Dose completa			
	45-59			AUC de destino usando a fórmula de Calvert				Dose completa			
	30-44			Reduzir AUC de destino e recalcular dose usando a fórmula de Calvert				Dose completa			
	15-29			Reduzir AUC de destino e recalcular dose usando a fórmula de Calvert Usualmente reduzir 25%				Dose completa			
	<15 (sem terapia de substituição renal)			Fazer a menor AUC e avaliar tolerância. Usualmente reduzir 50%				Avaliar a tolerância			
	Hemodiálise			Dose na hemodiálise: droga removida na HD. Existe a necessidade de doses suplementares. Em pacientes anúricos, a dose não deve exceder a 150mg/m² EV seguido por diálise dentro de 24-48 h de tratamento; HD: 150mg/m² IV; CAPD 75mg/m²; CRRT 200mg/m². HD: dose de carboplatina em mg = target AUC x 25; a hemodiálise deve ocorrer entre 12-24 h após a dose de carboplatina							
	Comprometimento hepático										

	Disfunção hepática	
	Moderado	Reduzir a gemcitabina em 25%
	Grave	Não existem dados para a gemcitabina
	Mucosite e estomatite	
	Segundo Grau	Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir as doses para ciclos subsequentes da seguinte forma Primeira ocorrência: Sem redução da dose Segunda ocorrência: Reduzir carboplatina e gemcitabina em 25% Terceira ocorrência: Reduzir carboplatina e gemcitabina em 50% Quarta ocorrência: Omitir carboplatina e gemcitabina
	Terceiro ou Quarto Grau	Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir as doses para ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir carboplatina e gemcitabina em 50%; Segunda ocorrência: Omitir carboplatina e gemcitabina.
	Cessar a gemcitabina se uma das seguintes situações se desenvolver	
	Toxicidade pulmonar ou Síndrome hemolítico-urêmica (SHU).	
	Referência:	
	1. PFISTERER, J.; et al. Gemcitabine plus carboplatin compared with carboplatin in patients with platinum-sensitive recurrent ovarian CANCER: an inter group trial of the AGOVAR, the NCIC CTG, and the EORTC GCG; Journal of Clinical Oncology; Nº. 24-29; Page: 4699; 2006.	

Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo	
Carboplatina NAB-Paclitaxel	1º.	Difenidramina	50mg	E.V S.F 0,9% 100mL	30 minutos	D1	21 dias	6 -8 ciclos	Alto	3:30	
	2º.	Cimetidina	300mg	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1					
	3º.	Akynzeo 300mg/0,56mg (não SUS) Cápsula ou	1 Cápsula	V.O	N.A	D1					
		Ondansetrona	16mg	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1					
	4º.	Dexametasona	20mg								
	5º.	NAB-Paclitaxel	260mg/m²	Puro S/PVC	30 minutos	D1					
	6º.	Carboplatina	AUC 5-6	E.V S.G 5% 500mL [0,5-2mg/m]	60 minutos	D1					
	7º.	S.F 0,9%	1 Frasco	E.V S.F 0,9% 100mL	10 minutos	D1					
	8º.	Dexametasona Comprimido 4mg	4mg	V.O	N.A	D2-D4					
	9º.	Ondansetrona Comprimido 8mg	8mg	V.O	N.A	D2-D4 12/12 horas					
	Ajustes posológicos:										
	Toxicidade hematológica										
	Contagem Absoluta de Neutrófilos x 10 ⁹ /L (exame de sangue pré-tratamento)										
	1.000 a menos de 1.500*			O tratamento deve continuar se o paciente estiver clinicamente bem							
	500 a menos de 1.000			Adiar o tratamento até a recuperação							
	menos de 500			Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir o nab-paclitaxel e a carboplatina em 25% e nos ciclos subsequentes							
	Neutropenia febril ou atraso prévio para mielossupressão			Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir o nab-paclitaxel e a carboplatina em 25% nos ciclos subsequentes							
	Recuperação prolongada com atraso superior a duas semanas ou terceiro atraso para mielossupressão			Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir o nab-paclitaxel em 50% e a carboplatina em 25% nos ciclos subsequentes ou interrompa							
	Plaquetas x 10 ⁹ /L (exa e de sangue pré-tratamento)										
	75 a menos de 100			Se o paciente estiver clinicamente bem pode ser apropriado continuar o tratamento							
	50 a menos de 75			Adiar o tratamento até a recuperação							
	menos de 50			Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir a carboplatina e o nab-paclitaxel em 25% nos ciclos subsequentes							
Insuficiência renal											
Não é necessária modificação de dose do nab-paclitaxel e da Carboplatina Recalcular a dose usando a fórmula de Calvert.											
Insuficiência hepática											
Disfunção hepática											
Leve				Reduzir o nab-paclitaxel em 25%							
Moderado				Reduzir o nab-paclitaxel em 50% e a carboplatina em 25%							
Grave				Omitir nab-paclitaxel e reduzir a carboplatina em 50%							
Mucosite e estomatite											
Segundo Grau			Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir o nab-paclitaxel e a carboplatina em 25% Terceira ocorrência: Reduzir o nab-paclitaxel e a carboplatina em 50% Quarta ocorrência: Omitir o nab-paclitaxel e a carboplatina								
Terceiro ou Quarto Grau			Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir a carboplatina e o nab-paclitaxel em 50% Segunda ocorrência: Omitir o nab-paclitaxel e a carboplatina								

	Referência: 1. ALBERTS, D. S.; et al. Phase II trialofnab-paclitaxel in the treat men to frecurrent or persistent advcaned cervix CANCER: a gynecologic oncology group study. Gynecology Oncology; Nº. 127; Page: 451; 2012. 2. SRINIVASAN, K.N.; RAUTHAN, A.; GOPAL, R.; Combination therapy of albumin-bound paclitaxel and carboplatin as first line therapy in a patient with ovarian CANCER; Case Rep Oncology Medicine; 2014.



Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo	
Carboplatina Paclitaxel	1º.	Difenidramina	50mg	E.V S.F 0,9% 100mL	30 minutos	D1	21 dias	6-8 Ciclos	Alto	5:30	
	2º.	Cimetidina	300mg	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1					
	3º.	Akynzeo 300mg/0,56mg (não SUS) Cápsula ou	1 Cápsula	V.O	N.A	D1					
		Ondansetrona	16mg	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1					
	4º.	Dexametasona	20mg								
	5º.	Paclitaxel	175mg/m²	E.V S.F 0,9% 500mL S/PVC [0,3-1,2mg/mL]	180 minutos	D1					
	6º.	Carboplatina	AUC 5-6	E.V S.G 5% 500mL [0,5-2mg/m]	60 minutos	D1					
	7º.	S.F 0,9%	1 Frasco	E.V S.F 0,9% 100mL	10 minutos	D1					
	8º.	Dexametasona Comprimido 4mg	4mg	V.O	N.A	D2-D4 12/12 horas					
	9º.	Ondansetrona Comprimido 8mg	8mg	V.O	N.A	D2-D4 12/12 horas SUS					
	Ajustes posológicos:										
	Toxicidade hematológica										
	Contagem Absoluta de Neutrófilos x 10º/L (exame de sangue pré-tratamento)										
	1.000 a menos de 1.500*		O tratamento deve continuar se o paciente estiver clinicamente bem								
	500 a menos de 1.000		Adiar o tratamento até a recuperação								
	menos de 500		Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir o paclitaxel e a carboplatina em 25% nos ciclos subsequentes								
	Neutropenia febril ou atraso prévio para mielossupressão		Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir o paclitaxel e a carboplatina em 25% nos ciclos subsequentes								
	Recuperação prolongada com atraso superior a duas semanas ou terceiro atraso para mielossupressão		Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir o paclitaxel e a carboplatina em 50% nos ciclos subsequentes ou interrompa								
	Plaquetas x 10º/L (exame de sangue pré-tratamento)										
	75 a menos de 100		A recomendação geral é adiar, porém se o paciente estiver clinicamente bem pode ser apropriado continuar o tratamento								
	50 a menos de 75		Adiar o tratamento até a recuperação								
menos de 50		Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir o paclitaxel e a carboplatina em 25% nos ciclos subsequentes									
* Para pacientes muito pré-tratados ou pacientes tratados com intenção paliativa, considerar adiar o tratamento se a Contagem Absoluta de Neutrófilos for inferior a 1.500 (1,5 x 10º/L).											
Cl/Cr (mL/min/1,73m²)		Carboplatina				Paclitaxel					
≥60		Recalcular a dose usando a fórmula de Calvert				Dose completa					
45-59		Recalcular a dose usando a fórmula de Calvert				Dose completa					
30-44		Recalcular a dose usando a fórmula de Calvert				Dose completa					
15-29		Recalcular a dose usando a fórmula de Calvert				Dose completa					
<15 (sem terapia de substituição renal)		Redução 25%				Dose completa Potencial para aumento do risco de eventos adversos					
* Aumento do risco de eventos adversos hematológicos, especialmente em pacientes com baixo desempenho, tratamento anticâncer prévio extenso ou exposição concomitante a medicamentos nefrotóxicos.											
Insuficiência hepática											
Disfunção hepática											
Leve			Reduzir o paclitaxel em 25%								
Moderado			Reduzir o paclitaxel em 50%								
Grave			Omitir paclitaxel								

	Neuropatia periférica	
	Segundo Grau que está presente no início do próximo ciclo	Reduzir o paclitaxel em 25%; Se persistir, reduzir o paclitaxel em 50%
	Terceiro ou Quarto Grau	Omitir paclitaxel
	Mucosite e estomatite	
	Segundo Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade seja resolvida para Primeiro Grau ou menos e reduzir as doses para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir paclitaxel e carboplatina em 25% Terceira ocorrência: Reduzir paclitaxel e carboplatina em 50% Quarta ocorrência: Omitir paclitaxel e carboplatina
	Terceiro ou Quarto Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir as doses para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir paclitaxel e carboplatina em 50% Segunda ocorrência: Omitir paclitaxel e carboplatina
Referência:		
1. BELL, J.; et al. Randomized phase III Trial of three versus six cycles of adjuvant carboplatin and paclitaxel in early stage epithelial ovarian carcinoma: a Gynecologic Oncology Group Study; Gynecology Oncology; Nº. 102; Page: 432; 2006.		

Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo
Ciclofosfamida Metronômica	1º.	Ciclofosfamida Comprimido 50mg	50mg	V.O	1 vez ao dia	Contínuo	Contínuo	T.L. P.D.	Moderado	Retirada 30 minutos
	Ajustes posológicos:									
	Toxicidade hematológica									
	Contagem Absoluta de Neutrófilos x 10 ⁹ /L (exame de sangue pré-tratamento)									
	1.000 a menos de 1.500		O tratamento deve continuar se o paciente estiver clinicamente bem							
	500 a menos de 1.000		Adiar o tratamento até a recuperação							
	menos de 500		Atrasar o tratamento até a recuperação e reduzir a ciclofosfamida em 25% nos ciclos subsequentes							
	Neutropenia febril		Atrasar o tratamento até a recuperação e reduzir a ciclofosfamida em 25% nos ciclos subsequentes							
	Plaquetas x 10 ⁹ /L (exame de sangue pré-tratamento)									
	75 a menos de 100		Se o paciente estiver clinicamente bem pode ser apropriado continuar o tratamento							
	50 a menos de 75		Adiar o tratamento até a recuperação							
	menos de 50		Atrasar o tratamento até a recuperação e reduzir a ciclofosfamida em 25% nos ciclos subsequentes							
	Recomendações de dosagem renal									
	Cl/Cr (mL/min/1,73m²)			Ciclofosfamida						
	≥60			Nenhum ajuste necessário						
	45-59			Nenhum ajuste necessário						
	30-44			Redução de 25% da dose da ciclofosfamida						
	15-29			Redução de 50% da dose da ciclofosfamida						
	<15 (sem terapia de substituição renal)			Omitir ciclofosfamida						
	Insuficiência hepática									
	Disfunção hepática									
	Leve			Nenhum ajuste necessário						
	Moderado			Nenhum ajuste necessário						
	Grave			Nenhum ajuste necessário						
	Referência:									
	1. ANDRE, N.; Metronomics: towards personalized chemotherapy; National Revist Clinical Oncology; Nº. 11; Pages: 413-431; 2014.									
	2. FERRANDINA, G.; et al. Metronomic oral cyclophosphamide (MOC) in the salvage therapy of heavily treated recurrent ovarian câncer patients: a retrospective, multicenter study; BMC CANCER; Nº. 14; Pages: 947-954; 2014.									
	3. PERROUD, H.; et al. Clinical response in patients with ovarian câncer treated with metronomic chemotherapy; CANCER Medical Science; Nº. 11; Page: 723; 2017.									
	4. SÁNCHEZ-MUÑOZ, A.; et al. Bevacizumab plus low Dose metronomic oral cyclophosphamide in heavily pretreated patients with recurrent ovarian câncer; Oncology; Nº. 79; Pages: 98-104; 2010.									

Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão Frequência	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo	
Cisplatina Paclitaxel	1º.	Difenidramina	50mg	E.V S.F 0,9% 100mL	30 minutos	D1	21 dias	6-8 ciclos	Alto	9:30	
	2º.	Cimetidina	300mg	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1					
	3º.	Akynzeo 300mg/0,56mg (não SUS) Cápsula ou	1 Cápsula	V.O	1 hora antes da infusão	D1					
		Ondansetrona	16mg	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1					
	4º.	Dexametasona	20mg								
	5º.	Paclitaxel	175mg/m²	E.V S.F 0,9% 500mL S/PVC [0,3-1,2mg/mL]	180 minutos	D1					
	6º.	Cloreto de Potássio 19,1%	1 Ampola	E.V S.F 0,9% 1000mL	90 minutos	D1					
		Sulfato de Magnésio 10% 1000mg	1 Ampola								
	7º.	Cisplatina	75mg/m²	E.V S.F 0,9% 500mL	120 minutos.	D1					
	7º.	Manitol 20%	1 Frasco	250mL	120 minutos.	D1					
	8º.	Hidratação	1 Frasco	E.V S.F 0,9% 1000mL	50 minutos	D1					
	9º.	Dexametasona Comprimido 4mg	4mg	V.O	N.A	D2-D4 12/12 horas					
	10º.	Ondansetrona Comprimido 8mg	8mg	V.O	N.A	D2-D4 12/12 horas SUS					
	Ajustes posológicos:										
	Toxicidade hematológica										
	Contagem Absoluta de Neutrófilos x 10 ⁹ /L (exame de sangue pré-tratamento)										
	1.000 a menos de 1.500			O tratamento deve continuar se o paciente estiver clinicamente bem							
	500 a menos de 1.000			Retardar o tratamento até a recuperação e considerar a redução da cisplatina em 25% para os ciclos subsequentes							
	menos de 500			Retardar o tratamento até a recuperação e reduzir o paclitaxel em 25% para os ciclos subsequentes e considerar a redução da cisplatina em 25% para os ciclos subsequentes							
	Neutropenia febril ou atraso prévio para mielossupressão			Retardar o tratamento até a recuperação e reduzir a cisplatina e o paclitaxel em 25% para os ciclos subsequentes							
	Recuperação prolongada com mais de duas semanas de atraso ou três atrasos para mielossupressão			Retardar o tratamento até a recuperação e reduzir a cisplatina e o paclitaxel em 50% para ciclos subsequentes ou cessar							
Plaquetas x 10 ⁹ /L (exame de sangue pré-tratamento)											
75 a menos de 100			A recomendação geral é adiar, no entanto, se o paciente estiver clinicamente bem, pode ser apropriado continuar o tratamento								
50 a menos de 75			Retardar o tratamento até a recuperação								
menos de 50			Retardar o tratamento até a recuperação e reduzir a cisplatina e o paclitaxel em 25% para os ciclos subsequentes								
Recomendações de dosagem renal											
Cl/Cr (mL/min/1,73m²)			Cisplatina				Paclitaxel				
≥60			100% da dose.				Dose completa				
45-59			Reduzir a cisplatina em 25%				Dose completa				
30-44			Reduzir a cisplatina em 50%				Reduzir em 25%				
15-29			Omitir cisplatina				Reduzir em 25%				
<15 (sem terapia de substituição renal)			Omitir cisplatina				Reduzir em 25%				
Hemodiálise			Cisplatina HDI: dialisável; administrar 50% da dose após HD nos dias de diálise; DP: administrar 50% da dose; CRRT: administrar 75% da dose normal; HD: 37,5-50mg/m² a cada 3-4 semanas (50% de redução na dose); CAPD: 37,5-50mg/m² a cada 3-4 semanas (50% de redução na dose); CRRT: 60-75mg/m² a cada 3-4 semanas (25% de redução na dose)								

Comprometimento hepático	
Disfunção hepática	
Leve	Reduzir o paclitaxel em 25%
Moderado	Reduzir a cisplatina e o paclitaxel em 25%
Grave	Reduzir o paclitaxel em 50%

Mucosite e estomatite	
Segundo Grau	Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir as doses para ciclos subsequentes da seguinte forma Primeira ocorrência: Sem redução da dose Segunda ocorrência: Reduzir cisplatina e paclitaxel em 25% Terceira ocorrência: Reduzir cisplatina e paclitaxel em 50% Quarta ocorrência: Omitir cisplatina e paclitaxel
Terceiro ou Quarto Grau	Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir as doses para ciclos subsequentes da seguinte forma Primeira ocorrência: Reduzir cisplatina e paclitaxel em 50% Segunda ocorrência: Omitir cisplatina e paclitaxel

Referência:
1. OZOLS, R. F.; et al. Phase III Trial of carboplatin and paclitaxel compared with cisplatin and paclitaxel in patients with optimally resected stage III ovarian CANCER: a Gynecologic Oncology Group Study; Journal Clinical of Oncology; Nº. 21; Page: 3194; 2003.

Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão Frequência	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo	
Doxorrubicina Lipossomal Peguilada	1º.	Dexametasona	20mg	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1	28 dias	T.L. P.D.	Baixo	Primeira aplicação: 3:00 Demais aplicações: 2:00	
	2º.	Doxorrubicina Lipossomal Peguilada	35-40mg/m²	E.V <90mg S.G 5% 250mL >90mg S.G 5% 500mL	Primeira aplicação: 1mg/minuto Demais aplicações: 60 minutos	D1					
	3º.	S.F 0,9%	1 Frasco	E.V S.F 0,9% 100mL	10 minutos	D1					
	Ajustes posológicos:										
	Toxicidade hematológica										
	Contagem Absoluta de Neutrófilos x 10º/L (exame de sangue pré-tratamento)										
	1.000 a menos de 1.500		O tratamento deve continuar se o paciente estiver clinicamente bem.								
	500 a menos de 1.000		Adiar o tratamento até a recuperação								
	menos de 500		Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir a doxorrubicina lipossomal em 25% nos ciclos subsequentes								
	Neutropenia febril		Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir a doxorrubicina lipossomal em 25% nos ciclos subsequentes								
	Plaquetas x 10º/L (exame de sangue pré-tratamento)										
	75 a menos de 100		A recomendação geral é adiar, porém se o paciente estiver clinicamente bem pode ser apropriado continuar o tratamento;								
	50 a menos de 75		Adiar o tratamento até a recuperação								
	menos de 50		Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir a doxorrubicina lipossomal em 25% nos ciclos subsequentes								
	Insuficiência renal										
	Não é necessária modificação de dose										
	Insuficiência hepática										
Disfunção hepática											
Leve			Reduzir a doxorrubicina lipossomal em 25%								
Moderado			Reduzir a doxorrubicina lipossomal em 50%								
Grave			Omitir doxorrubicina lipossomal								
Mucosite e estomatite											
Segundo Grau			Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir a doxorrubicina lipossomal em 25% Terceira ocorrência: Reduzir a doxorrubicina lipossomal em 50% Quarta ocorrência: Omitir doxorrubicina lipossomal								
Terceiro ou Quarto Grau			Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir a doxorrubicina lipossomal em 50% Segunda ocorrência: Omitir a doxorrubicina lipossomal								
Síndrome mão-pé (ligação à síndrome mão-pé) (eritrodisestesia palmar-plantar)											
Segundo Grau			Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir a doxorrubicina lipossomal em 25% Terceira ocorrência: Reduzir a doxorrubicina lipossomal em 50% Quarta ocorrência: Omitir doxorrubicina lipossomal								
Terceiro Grau			Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir a doxorrubicina lipossomal em 50% Segunda ocorrência: Omitir a doxorrubicina lipossomal								
Referência:											
1. PUJADE-LAURINE, E.; et al. Bevacizumab combined with chemotherapy for platinum-resistant recurrent ovarian CANCER: the AURELIA open-label randomized phase III Trial; Journal of Clinical Oncology; Nº. 32; Page: 1302; 2014.											

Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão Frequência	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo
Etoposídeo Oral	1º.	Etoposídeo	50mg	V.O SF 0,9% 2,5mL por seringa. [10mg/mL]	Tomada 1 vez ao dia	D1-D14	21 dias	T. L P.D.	Mínimo	Retirada 2:00
	Ajustes posológicos:									
	Toxicidade hematológica									
	Contagem Absoluta de Neutrófilos x 10³/L (exame de sangue pré-tratamento)									
	1.000 a menos de 1.500		O tratamento deve continuar se o paciente estiver clinicamente bem.							
	500 a menos de 1.000		Adiar o tratamento até a recuperação							
	menos de 500		Atrasar o tratamento até a recuperação e reduzir o etoposídeo em 25% nos ciclos subsequentes							
	Neutropenia febril		Atrasar o tratamento até a recuperação e reduzir o etoposídeo em 25% nos ciclos subsequentes							
	Plaquetas x 10³/L (exame de sangue pré-tratamento)									
	75 a menos de 100		Se o paciente estiver clinicamente bem pode ser apropriado continuar o tratamento							
	50 a menos de 75		Adiar o tratamento até a recuperação							
	menos de 50		Atrasar o tratamento até a recuperação e reduzir o etoposídeo em 25% nos ciclos subsequentes							
	Insuficiência renal									
	Depuração de creatinina (mL/min)									
	30 a 50		Reduzir o etoposídeo em 25%							
	menos de 30		Reduzir o etoposídeo em 50%							
	Insuficiência hepática									
	Disfunção hepática									
	Leve		Reduzir o etoposídeo em 25%							
	Moderado		Reduzir o etoposídeo em 50%							
	Grave		Omitir etoposídeo							
	Mucosite e estomatite									
	Segundo Grau		Atrasar o tratamento até que a toxicidade seja resolvida para Primeiro Grau ou menos e reduzir as doses para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir etoposídeo em 25% Terceira ocorrência: Reduzir etoposídeo em 50% Quarta ocorrência: Omitir etoposídeo							
	Terceiro ou Quarto Grau		Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir as doses para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir etoposídeo em 50% Segunda ocorrência: Omitir etoposídeo							
Observações:										
O Medicamento é manipulado pela farmácia da quimioterapia, foi descontinuada a apresentação comprimido.										
A estabilidade após preparo é de 10 dias sob refrigeração 2º. à 8°C;										
Devem ser agendadas duas retiradas no D1, D7 devido à estabilidade.										
O paciente deverá misturar o medicamento com suco de laranja para ingeri-lo.										
Referência:										
1. BC CANCER AGENCY.										

Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão Frequência	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo	
	1º.	Ondansetrona	8mg	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1, D8, D15	28 dias	T.L. P.D.	Baixo	2:30	
	2º.	Gemcitabina	1000mg/m²	E.V S.F 0,9% 500mL [0,1-10mg/mL]	30 minutos	D1, D8, D15					
	3º.	S.F 0,9%	1 Frasco	E.V S.F 0,9% 100mL	10 minutos	D1, D8, D15					
	4º.	Ondansetrona Comprimido 8mg	8mg	V.O	N.A	D2-D4 D9-D11 D16-D18 12/12 horas SUS					
Ajustes posológicos:											
Gemcitabina	Toxicidade hematológica										
	Dia 1										
	Contagem Absoluta de Neutrófilos x 10³/L (exame de sangue pré-tratamento)										
	500 a menos de 1.000			Adiar o tratamento até a recuperação							
	menos de 500			Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir a gemcitabina em 25% nos ciclos subsequentes							
	Neutropenia febril ou atraso prévio para mielossupressão			Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir a gemcitabina em 25% nos ciclos subsequentes							
	Recuperação prolongada com atraso superior a duas semanas ou terceiro atraso para mielossupressão			Adie o tratamento até a recuperação, considere reduzir a gemcitabina em 50% nos ciclos subsequentes ou interrompa							
	Plaquetas x 10³/L (exame de sangue pré-tratamento)										
	75 a menos de 100			O tratamento deve continuar se o paciente estiver clinicamente bem							
	50 a menos de 75			Adiar o tratamento até a recuperação							
	menos de 50			Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir a gemcitabina em 25% nos ciclos subsequentes							
	Dia 8 e 15										
	Contagem Absoluta de Neutrófilos x 10³/L (exame de sangue pré-tratamento)										
	500 a menos de 1.000			Considere reduzir a gemcitabina em 25% e prossiga com o tratamento.							
	menos de 500			Omitir dose							
	Plaquetas x 10³/L (exame de sangue pré-tratamento)										
	50 a menos de 100			Considere reduzir a gemcitabina em 25% e prossiga com o tratamento.							
	menos de 50			Omitir dose							
	*Omitir a dose e prosseguir com o próximo tratamento na data agendada se estiver recuperado										
	Recomendações de dosagem renal										
	Cl/Cr (mL/min/1,73m²)				Gemcitabina						
	≥60				Dose completa						
	45-59				Dose completa Potencial para aumento do risco de eventos adversos						
	30-44				Dose completa Potencial para aumento do risco de eventos adversos						
	15-29				Dose completa Potencial para aumento do risco de eventos adversos						
	<15 (sem terapia e substituição renal)				Redução 25-50% da dose.						
	Insuficiência hepática										
	Disfunção hepática										
	Moderado				Reduzir a gemcitabina em 25%						
	Grave				Não há dados para gemcitabina						
	Mucosite e estomatite										
	Segundo Grau			Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir a gemcitabina em 25% Terceira ocorrência: Reduzir a gemcitabina em 50%							

		Quarta ocorrência: Omitir gemcitabina
	Terceiro ou Quarto Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir a gemcitabina em 50% Segunda ocorrência: Omitir a gemcitabina
	Interrompa a gemcitabina se ocorrer algum dos seguintes sintomas:	
	Toxicidade pulmonar Síndrome hemolítica urêmica	
	Referência: 1. BC CANCER AGENCY.	

Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo
Letrozol	1º.	Letrozol Comprimido 2,5mg	2,5mg	V.O	1 vez ao dia	Contínuo	Contínuo	T.L. P.D.	Mínimo	Retirada 30 minutos
	Não há ajustes posológicos. Referência: 1. GARRETT, A.; Hormonal therapies and gynaecological CANCERs; Best Pract Res Clinical Obstetrical Gynaecology Nº. 22(2); Page: 407; 2008. 2. LI YF, H. W., Fu SQ, et al, Aromatase inhibitors in ovarian CANCER: is there a role; International Journal of Gynecology CANCER; Nº. 18; Page: 600; 2008.									

Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo
Olaparibe	1º.	Olaparibe Comprimido 100mg 150mg	300mg	V.O	12/12 horas	Contínuo	Contínuo	T.L. P.D.	Mínimo	Retirada 30 minutos
	Ajustes posológicos:									
	Toxicidade hematológica									
	Contagem Absoluta de Neutrófilos x 10º/L (em qualquer fase do ciclo)									
	menos de 1,0	Adie o tratamento até a recuperação e considere reiniciar o olaparibe da seguinte forma: Primeira ocorrência: reiniciar olaparibe 300mg duas vezes ao dia Segunda ocorrência: reiniciar olaparibe 250mg duas vezes ao dia Terceira ocorrência: reiniciar olaparibe 200mg duas vezes ao dia Quarta ocorrência: cessar olaparibe								
	Neutropenia febril	Adie o tratamento até a recuperação e considere reiniciar o olaparibe da seguinte forma: Primeira ocorrência: reiniciar olaparibe 300mg duas vezes ao dia Segunda ocorrência: reiniciar olaparibe 250mg duas vezes ao dia Terceira ocorrência: reiniciar olaparibe 200mg duas vezes ao dia Quarta ocorrência: cessar olaparibe Para neutropenia febril de Quarto Grau, considerar reiniciar olaparibe com redução de dose de dois níveis de dose								
	Plaquetas x 10º/L (em qualquer fase do ciclo)									
	menos de 75	Adie o tratamento até a recuperação e considere reiniciar o olaparibe da seguinte forma: Primeira ocorrência: reiniciar olaparibe 300mg duas vezes ao dia Segunda ocorrência: reiniciar olaparibe 250mg duas vezes ao dia Terceira ocorrência: reiniciar olaparibe 200mg duas vezes ao dia Quarta ocorrência: cessar olaparibe								
	Anemia									
	Primeiro ou Segundo Grau	Continue o tratamento. Investigar e tratar quaisquer causas tratáveis de anemia, por exemplo, deficiências de ferro, vitamina B12 ou ácido fólico								
	Terceiro ou Quarto Grau	Adie o tratamento até a recuperação da hemoglobina para >9 g/dL e considere reiniciar o olaparibe da seguinte forma: Primeira ocorrência: reiniciar olaparibe 300mg duas vezes ao dia Segunda ocorrência: reiniciar olaparibe 250mg duas vezes ao dia Terceira ocorrência: reiniciar olaparibe a 200mg duas vezes ao dia Quarta ocorrência: cessar olaparibe								
	Insuficiência renal									
	Depuração de creatinina (mL/min)									
	Leve (maior que 50)	Não são necessárias modificações de dose. Monitore a função renal e eventos adversos.								
	Moderado (31 a 50)	Reduzir o olaparibe para 200mg duas vezes ao dia e monitorar a toxicidade								
	Grave (menor ou igual a 30)	Não recomendado devido a dados clínicos limitados. Segurança e eficácia não foram estabelecidas								
	Insuficiência hepática									
	Disfunção hepática									
	Leve ou moderado	Não são necessárias modificações de dose. Monitore a função hepática e eventos adversos.								
	Grave	Não recomendado devido a dados clínicos limitados. Segurança e eficácia não foram estabelecidas								
	Fadiga									
	A fadiga é comum, especialmente no(s) primeiro(s) mês(es) de tratamento e geralmente melhora com a continuação da terapia. Explicações alternativas de fadiga devem ser excluídas ou tratadas de forma adequada. O exercício gradual é recomendado como estratégia de manejo. Para fadiga grave e persistente, considere uma breve interrupção do tratamento e/ou uma redução da dose se persistir apesar das interrupções do tratamento.									
	Primeiro ou Segundo Grau	Continuar com o tratamento								
	Terceiro Grau	Adie o tratamento até a recuperação e considere reiniciar o olaparibe da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reiniciar olaparibe 250mg duas vezes ao dia Segunda ocorrência: Reiniciar olaparibe 200mg duas vezes ao dia Terceira ocorrência: Cessar olaparibe								
	Diarréia									
	Primeiro ou Segundo Grau	Continuar com o tratamento								
	Terceiro ou Quarto Grau	Adie o tratamento até a recuperação e considere reiniciar o olaparibe da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reiniciar olaparibe 250mg duas vezes ao dia Segunda ocorrência: Reiniciar olaparibe 200mg duas vezes ao dia Terceira ocorrência: Cessar olaparibe								
	Náusea e vomito									
	Náusea e vomito	Pode ser moderada no(s) primeiro(s) mês(es) após o início do tratamento, no entanto, normalmente não são necessárias modificações na dose. Antieméticos, por exemplo. A pré-dosagem de metoclopramida e a garantia de que os efeitos colaterais								

		diminuirão com o tempo são normalmente suficientes.
Referência: 1. KAUFMAN B.; et al. Olaparib monotherapy in patients with advcaned CANCER and a germline BRCA1/2 mutation; Journal of Clinical Oncology; Nº. 20; 33(3); Page: 244; 2015. 2. LEDERMANN J.; et al. Olaparib Maintencane Therapy in Platinum-Sensitive Relapsed Ovarian CANCER; New England Journal of Medicine; Nº. 366; Page: 1382; 2012. 3. MOORE K.; et al. Maintencane Olaparib in Patients with Newly Diagnosed Advcaned Ovarian CANCER; New England Journal of Medicine; Nº. 379; Page: 2495; 2018. 4. POVEDA A.; et al. Final overall survival (OS) results from SOLO2/ENGOT-ov21: A phase III Trial assessing maintencane olaparib in patients (pts) with platinum-sensitive, relapsed ovarian CANCER and a BRCA mutation; Journal of Clinical Oncology; Nº. 38; Pages: 6002; 2020. 5. PUJADE-LAURINE E.; et al. Olaparib tablets as maintencane therapy in patients with platinum-sensitive, relapsed ovarian câncer and a BRCA1/2 mutation (SOLO2/ ENGOT-Ov21): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial; Lancet Oncology; Nº. 18; Page: 1274; 2017.		



Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo
	1º.	Dexametasona	20mg	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1	21 dias	T. L. P.D.	Baixo	5:00
	2º.	Difenidramina	50mg	E.V S.F 0,9% 100mL	30 minutos	D1				
	3º.	Cimetidina	300mg	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1				
	4º.	Paclitaxel	175mg/m²	E.V S.F 0,9% 500mL S/PVC [0,3-1,2mg/mL]	180 minutos	D1				
	5º.	S.F 0,9%	1 Frasco	E.V S.F 0,9% 100mL	10 minutos	D1				
Paclitaxel	Ajustes posológicos:									
	Toxicidade hematológica									
	Contagem Absoluta de Neutrófilos x 10 ⁹ /L (exame de sangue pré-tratamento)									
	1.000 a menos de 1.500		O tratamento deve continuar se o paciente estiver clinicamente bem							
	500 a menos de 1.000		Retardar o tratamento até a recuperação							
	menos de 500		Atrasar o tratamento até a recuperação e considerar a redução do paclitaxel em 25% para os ciclos subsequentes							
	Neutropenia febril		Atrasar o tratamento até a recuperação e considerar a redução do paclitaxel em 25% para os ciclos subsequentes							
	Plaquetas x 10 ⁹ /L (exame de sangue pré-tratamento)									
	75 a menos de 100		A recomendação geral é adiar, no entanto, se o paciente estiver clinicamente bem, pode ser apropriado continuar o tratamento							
	50 a menos de 75		Retardar o tratamento até a recuperação							
	menos de 50		Atrasar o tratamento até a recuperação e considerar a redução do paclitaxel em 25% para os ciclos subsequentes							
	Recomendações de dosagem renal									
	Cl/Cr (mL/min/1,73m²)		Paclitaxel							
	≥60		Dose completa							
	45-59		Dose completa							
	15-44		Dose completa							
	<15 (sem terapia de substituição renal)		Dose completa Potencial para aumento do risco de eventos adversos							
	Comprometimento hepático									
	Disfunção hepática									
	Moderada		Reduzir o paclitaxel em 25%							
	Moderado		Reduzir o paclitaxel em 50%							
	Grave		Omitir paclitaxel							
	Neuropatia periférica									
	Segundo Grau que está presente no início do próximo ciclo		Reduzir o paclitaxel em 25% Se persistente, reduzir o paclitaxel em 50%							
	Terceiro ou Quarto Grau		Omitir paclitaxel							
	Mucosite e estomatite									
	Segundo Grau		Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução da dose Segunda ocorrência: Reduzir o paclitaxel em 25% Terceira ocorrência: Reduzir o paclitaxel em 50% Quarta ocorrência: Omitir paclitaxel							
	Terceiro ou Quarto Grau		Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir o paclitaxel em 50% Segunda ocorrência: Omitir paclitaxel							
	Referência:									
	1. BC CANCER AGENCY.									

Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo
	1º.	Tamoxifeno Comprimido 20mg	20mg	V.O	1 vez ao dia	Contínuo	Contínuo	T. L. P. D.	Mínimo	Retirada 30 minutos
Tamoxifeno	Não há ajustes posológicos. Referência: 1. BOWMAN, A.; et al. CA125 response in associated with estrogen receptor expression in a phase II Trial of letrozole in ovarian CANCER: identification ofanendocrine-sensitive subgroup; Clinical CANCER Resert; Nº. 8; Page: 2233; 2002. 2. HASAN, J.; et al. Phase II Trial of tamoxifen and goserelin in recurrent epithelial ovarian CANCER; Brazilian Journal CANCER; Nº. 93; Pages: 647-651; 2005. 3. HATCH, K. D.; et al. Responsiveness of patients with advcaned ovarian carcinoma totamoxifen; A Gynecologic Oncology Group Study of second-line therapy in 105 patients; CANCER; Nº. 68; Page: 269; 1991. 4. MARKMAN, M.; et al. Tamoxifen in platinum-refractory ovarian CANCER: a Gynecologic Oncology Group canillary Report; Gynecology Oncology; Nº. 62; Pages: 4-6; 1996. 5. WILLIAMS, C. J.; SIMERA, I.; Tamoxifen for relapse of ovarian câncer; The Cochrane Database of Systematic Reviews; 2001.									



Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo	
Topotecano	1º.	Ondansetrona	8mg	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1-D5	21 dias	T.L. P.D.	Baixo	2:00	
	2º.	Topotecano	1,25mg/m²	E.V S.F 0,9% 100mL	30 minutos	D1-D5					
	3º.	S.F 0,9%	1 Frasco	E.V S.F 0,9% 100mL	10 minutos	D1-D5					
	Ajustes posológicos:										
	Toxicidade hematológica										
	Contagem Absoluta de Neutrófilos x 10 ⁹ /L (exame de sangue pré-tratamento)										
	1.000 a menos de 1.500			O tratamento deve continuar se o paciente estiver clinicamente bem.							
	500 a menos de 1.000			Adiar o tratamento até a recuperação							
	menos de 500			Atrasar o tratamento até a recuperação e reduzir o topotecano em 25% nos ciclos subsequentes							
	Neutropenia febril			Atrasar o tratamento até a recuperação e reduzir o topotecano em 25% nos ciclos subsequentes							
	Plaquetas x 10 ⁹ /L (exame de sangue pré-tratamento)										
	75 a menos de 100			A recomendação geral é adiar, porém se o paciente estiver clinicamente bem pode ser apropriado continuar o tratamento;							
	50 a menos de 75			Adiar o tratamento até a recuperação							
menos de 50			Atrasar o tratamento até a recuperação e reduzir o topotecano em 25% nos ciclos subsequentes								
Insuficiência renal											
Depuração de creatinina (mL/min)											
30 a 50			Reduzir o topotecano em 50%								
menos de 30			Omitir topotecano								
Insuficiência hepática											
Não são necessárias modificações de dose											
Referência:											
1. BC CANCER AGENCY.											

Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo
Veliparibe	1º.	Veliparibe Comprimido 100mg 150mg	300-400mg	V.O	12/12 horas	Contínuo	Contínuo	T.L. P.D.	Mínimo	Retirada 30 minutos
	Ajustes posológicos: O tratamento pode ser interrompido para tratar reações adversas ou toxicidade hematológica e uma redução da dose pode ser considerada. A redução de dose recomendada é de 250mg, duas vezes ao dia (equivalente a um total diário de 500mg). Se uma redução adicional de dose for necessária, recomenda-se uma redução para 200mg, duas vezes ao dia (equivalente a um total diário de 400mg). Idosos (>65 anos): não é requerido ajuste da dose inicial para pacientes idosos. Insuficiência Renal: para pacientes com insuficiência renal moderada (depuração da creatinina <50mL/min), a dose recomendada é de 200mg duas vezes ao dia. Insuficiência Hepática: pode ser administrado em pacientes com insuficiência hepática leve ou moderada sem ajuste de dose. Referência: 1. COLEMAN, R. L.; et al. Veliparib with First-Line Chemotherapy and as Maintencane Therapy in Ovarian CANCER; New England Journal of Medicine; Nº. 381(25); Page: 2403; 2019.									



Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo	
Vinorelbina	1º.	Dexametasona	20mg	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1, D8	21 dias	T.L. P.D.	Baixo	2:00	
	2º.	Vinorelbina	25mg/m²	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1, D8					
	3º.	S.F 0,9%	1 Frasco	E.V S.F 0,9% 100mL	10 minutos	D1, D8					
	Ajustes posológicos:										
	Toxicidade hematológica										
	Contagem Absoluta de Neutrófilos x 10³/L (exame de sangue pré-tratamento)										
	1.000 a menos de 1.500			O tratamento deve continuar se o paciente estiver clinicamente bem.							
	500 a menos de 1.000			Adiar o tratamento até a recuperação							
	menos de 500			Atrasar o tratamento até a recuperação e reduzir a vinorelbina em 25% nos ciclos subsequentes							
	Neutropenia febril ou atraso prévio para mielossupressão			Atrasar o tratamento até a recuperação e reduzir a vinorelbina em 25% nos ciclos subsequentes							
	Recuperação prolongada com atraso superior a duas semanas ou terceiro atraso para mielossupressão			Atrasar o tratamento até a recuperação e reduzir a vinorelbina em 50% nos ciclos subsequentes ou interromper							
	Plaquetas x 10³/L (exame de sangue pré-tratamento)										
	75 a menos de 100			A recomendação geral é adiar, porém se o paciente estiver clinicamente bem pode ser apropriado continuar o tratamento;							
	50 a menos de 75			Adiar o tratamento até a recuperação							
	menos de 50			Atrasar o tratamento até a recuperação e reduzir a vinorelbina em 25% nos ciclos subsequentes							
Se o tratamento precisar ser adiado no Dia 8, ele deverá ser omitido em vez de adiado e o próximo tratamento planejado para a data originalmente agendada, caso seja recuperado.											
Insuficiência renal											
Não são necessárias modificações de dose											
Insuficiência hepática											
Disfunção hepática											
Leve			Reduzir a vinorelbina em 25%								
Moderado			Reduzir a vinorelbina em 50%								
Grave			Omitir vinorelbina								
Neuropatia periférica											
Segundo Grau que está presente no início do próximo ciclo			Reduzir a vinorelbina em 25%; se persistir, reduzir a vinorelbina em 50%								
Terceiro ou Quarto Grau			Omitir vinorelbina								
Referência:											
1. BC CANCER AGENCY.											

9.1 Carcinoma Basocelular

Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo
	1º.	Difenidramina	50mg	E.V S.F 0,9% 100mL	30 minutos	D1	14 dias	T.L. P.D.	Mínimo	2:30
	2º.	Cimetidina	300mg	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1				
	3º	Paracetamol 750mg	750mg	V.O	N.A	D1				
	4º.	Avelumabe	10mg/kg ou 800mg (dose plana)	E.V S.F 0,9% 250mL	60 minutos	D1				
	5º.	S.F 0,9%	1 Frasco	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1				
Observações: Uso de pré medicação no estudo foi realizada nos 4 primeiros ciclos se não houver RAM podem ser omitidos nos ciclos subsequentes. Nos primeiros meses após o início da imunoterapia, alguns pacientes podem apresentar exacerbação tumoral transitória (denominada "pseudo progressão" ou resposta imune). Isto pode manifestar-se como crescimento de lesões existentes ou desenvolvimento de novas lesões antes da posterior regressão do tumor. Embora isso seja raro (5%), pode-se considerar continuar o tratamento e realizar um segundo exame 4 a 6 semanas depois para confirmar a progressão, principalmente se o paciente permanecer bem.										
Avelumabe (Merkel)	Toxicidade Gravidade Modificação do tratamento									
	Pneumonite imunomediada				Segundo Grau Devem administrar-se corticosteroides no caso de acontecimentos de Segundo Grau (dose inicial de 1-2mg/kg/dia de prednisona ou equivalente, seguida de redução progressiva do corticosteroide). Deve ser suspenso no caso de pneumonite imunomediada de Segundo Grau até à sua resolução. Terceiro ou Quarto Grau Deve ser descontinuado permanentemente no caso de pneumonite imunomediada de Terceiro Grau, Quarto Grau ou de Segundo Grau recorrentes					
	Hepatite imunomediada				Segundo Grau Devem administrar-se corticosteroides no caso de acontecimentos de Segundo Grau (dose inicial de 1-2mg/kg/dia de prednisona ou equivalente, seguida de redução progressiva do corticosteroide). Deve ser suspenso no caso de hepatite imunomediada de Segundo Grau até à sua resolução. Terceiro ou Quarto Grau Deve ser descontinuado permanentemente no caso de hepatite imunomediada de Terceiro ou Quarto Grau					
	Colite imunomediada				Segundo Grau Devem administrar-se corticosteroides no caso de acontecimentos de Segundo Grau (dose inicial de 1-2mg/kg/dia de prednisona ou equivalente, seguida de redução progressiva do corticosteroide). Deve ser suspenso no caso de colite imunomediada de Segundo Grau ou Terceiro Grau até à sua resolução. Terceiro ou Quarto Grau Deve ser descontinuado permanentemente no caso de colite imunomediada de Quarto Grau ou de Terceiro Grau recorrentes					
	Hipotireoidismo ou hipertireoidismo Sintomático				Monitorizados para detecção de alterações da função tiroideia (no início do tratamento, periodicamente durante o tratamento e conforme indicado com base na avaliação clínica) e de sinais clínicos e sintomas de perturbações da tiroide. O hipotireoidismo deve ser tratado com terapêutica de substituição e o hipertireoidismo com um medicamento antitiroidiano, conforme necessário. O avelumabe deve ser suspenso no caso de perturbações da tiroide de Terceiro Grau ou Grau					
	Insuficiência Suprarrenal Sintomática				Devem ser monitorizados para deteção de sinais e sintomas de insuficiência suprarrenal durante e após o tratamento. No caso de insuficiência suprarrenal de Maior ou igual ao Terceiro Grau, devem administrar se corticosteroides (1-2mg/kg/dia de prednisona por via intravenosa ou equivalente por via oral), seguindo-se uma redução progressiva até ser atingida uma dose igual ou inferior a 10mg/dia. Deve ser suspenso no caso de insuficiência suprarrenal sintomática de Terceiro ou Quarto Grau					
	Nefrite e disfunção renal imunomediada				Segundo Grau Devem administrar-se corticosteroides (dose inicial de 1-2mg/kg/dia de prednisona ou equivalente, seguida de redução progressiva do corticosteroide) no caso de nefrite de Segundo Grau. O avelumabe deve ser suspenso no caso de nefrite de Segundo Grau ou Terceiro Grau até à sua resolução para ≤Primeiro Grau, e descontinuado permanentemente no caso de befrite Quarto Grau					
	Diabetes mellitus				Tipo 1: Hiperglicemia Terceiro ou Quarto Grau (glicose em jejum >250mg/dL ou 13,9mmol/L) Pode causar diabetes mellitus Tipo 1, incluindo cetoacidose diabética, devem ser monitorizados para hiperglicemia ou de outros sinais e sintomas de diabetes. Iniciar o tratamento com insulina para a diabetes mellitus Tipo 1. Deve ser suspenso e devem administrar-se anti-hiperglicemiantes em doentes com hiperglicemia de Maior ou igual ao Terceiro Grau. O tratamento deve ser reiniciado quando se tiver atingido o controle metabólico com a terapêutica de substituição com insulina					
Referência: 1. POWLES, et al. Avelumab Maintencane Therapy for Advcaned or Metastatic Urothelial Carcinoma. New England Journal of Medicine; Nº. 383; Page: 1218-30; 2020.										

Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo
Cemiplimabe	1º.	Difenidramina	50mg	E.V S.F 0,9% 100mL	30 minutos	D1	21 dias	Máximo de 96 semanas	Mínimo	3:00
	2º.	Cemiplimabe	350mg	E.V S.F 0,9% 100mL [1-20mg/mL]	30 minutos	D1				
	3º.	S.F 0,9%	1 Frasco	E.V S.F 0,9% 100mL	10 minutos	D1				
	Não é necessário ajuste de dose em idosos, com insuficiência renal leve ou moderada ou com insuficiência hepática. Referência: 1. LIBTAYO; Cemiplimab-rwlc injection, for intravenous use, prescribing information, Regeneron Pharmaceuticals, Inc/sanofi-aventis U.S; LLC; 2021.									

Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo
Itraconazol	1º.	Itraconazol Cápsula 100mg	200mg	V.O	1 vez ao dia	Contínuo	Contínuo	T.L. P.D.	Mínimo	Retirada 30 minutos
	Não é necessário ajuste de dose em idosos, com insuficiência renal leve ou moderada ou com insuficiência hepática. Referência: 1. KIM, D. J.; et al. Open-label, exploratory phase II trial of oral itraconazole for the treatment of basal cell carcinoma; Journal of Clinical Oncology; Nº. 32; Page: 745; 2014.									

Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo
Sonidegibe	1º.	Sonidegibe Cápsula 150mg	150mg	V.O	1 vez ao dia	Contínuo	Contínuo	T.L. P.D.	Mínimo	Retirada 30 minutos
	Ajustes posológicos:									
	Elevação da creatina fosfoquinase (CK) e efeitos adversos musculoesqueléticos									
	- Para todos os efeitos adversos suspeitos, monitore os níveis de CK e os sintomas musculares semanalmente até a resolução dos valores basais e, a partir de então, os níveis de CK mensalmente - Se a creatinina sérica estiver elevada, verifique regularmente a função renal e certifique-se de que os pacientes estejam bem hidratados									
	Primeiro Grau		Não são necessárias modificações de dose							
	Segundo Grau		Adiar até a resolução da linha de base e retomar o tratamento com o mesmo nível de dose. Se os sintomas reaparecerem, suspender o tratamento até a resolução do valor basal e recomeçar com 200mg por dia em dias alternados. Se os sintomas persistirem, considere interromper o tratamento.							
	Terceiro Grau ou Insuficiência Renal		Adiar até a resolução dos valores basais e retomar o tratamento com 200mg por dia em dias alternados. Os níveis de CK devem ser medidos semanalmente durante 2 meses após o reinício do sonidegibe e mensalmente a partir de então.							
	Segundo Grau ou Insuficiência Renal		Suspender o tratamento e garantir que o paciente esteja bem hidratado. Monitore a CK e a creatinina sérica semanalmente até a resolução dos valores basais. Uma vez resolvido o valor inicial, considere recomeçar o tratamento com 200mg por dia em dias alternados enquanto monitoriza os níveis de CK semanalmente durante 2 meses e mensalmente a partir de então; ou de outra forma interromper o tratamento permanentemente.							
	Insuficiência renal									
	Não é necessária modificação de dose. Estão disponíveis dados muito limitados em doentes com compromisso renal; estes doentes devem ser monitorizados cuidadosamente quanto a efeitos adversos.									
Insuficiência hepática										
Não são necessárias modificações de dose em pacientes com insuficiência hepática.										
Referência:										
1. Dreno, B., R. Kunstfeld, A. Hauschild, et al. 2017. "Two intermittent vismodegib dosing regimens in patients with multiple basal-cell carcinomas (MIKIE): a randomised, regimen-controlled, double-blind, phase 2 trial." Lancet Oncol 18(3):404-412.										
2. Lear, J. T., M. R. Migden, K. D. Lewis, et al. 2018. "Long-term efficacy and safety of sonidegib in patients with locally advanced and metastatic basal cell carcinoma: 30-month analysis of the randomized phase 2 BOLT study." J Eur Acad Dermatol Venereol 32(3):372-381.										

Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo
Vismodegibe	1º.	Vismodegibe Cápsula 150mg	150mg	V.O	1 vez ao dia	Contínuo	Contínuo	T.L. P.D.	Mínimo	Retirada 30 minutos
	Não é necessário ajuste de dose em idosos, com insuficiência renal leve ou moderada ou com insuficiência hepática.									
	Referência: 1. SEKULIC; et al. Efficacy and Safety of Vismodegib in Advcaned Basal-Cell Carcinoma; NEJM; 2012.									

Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo
	1º.	Pembrolizumabe	200mg	E.V S.F 0,9% 100mL [1-10mg/mL]	30 minutos	D1	21 dias	Máximo de 2 anos	Mínimo	2:00
	2º.	S.F 0,9%	1 Frasco	E.V S.F 0,9% 100mL	10 minutos	D1				
Redução da dose não é recomendada.										
Não é necessário ajuste de dose em idosos, insuficiência renal leve ou moderada ou insuficiência hepática leve.										
Pode ser considerado um esquema posológico alternativo de 400mg a cada 42 dias.										
Hepatite imunitária: Os doentes devem ser monitorizados quanto a alterações da função hepática (no início do tratamento, periodicamente durante o tratamento e conforme indicado com base na avaliação clínica) e sintomas de hepatite e devem ser excluídas outras causas. Devem ser administrados corticosteroides (dose inicial de 0,5-1mg/kg/dia (para acontecimentos de Segundo Grau) e de 1-2mg/kg/dia (para acontecimentos de Maior ou igual ao Terceiro Grau) de Prednisona ou equivalente seguido de redução lenta) e, com base na gravidade do aumento das enzimas hepáticas, o Pembrolizumabe deve ser suspenso ou interrompido definitivamente.										
Nefrite imunitária: Os doentes devem ser monitorizados quanto a alterações da função renal e devem ser excluídas outras causas de disfunção renal. Devem ser administrados corticosteroides para acontecimentos de Segundo Grau (dose inicial de 1-2mg/kg/dia de Prednisona ou equivalente seguido de redução lenta) e, com base na gravidade do aumento da creatinina, o Pembrolizumabe deve ser suspenso para nefrite de Segundo Grau e interrompido definitivamente para nefrite de Terceiro ou Quarto Grau.										
Pneumonite imunitária: A suspeita de pneumonite deve ser confirmada através de exames imagiológicos e devem ser excluídas outras causas. Devem ser administrados corticosteroides para acontecimentos de Segundo Grau (dose inicial de 1-2mg/kg/dia de Prednisona ou equivalente, seguido de redução lenta); Pembrolizumabe deve ser suspenso para pneumonite de Segundo Grau, e interrompido definitivamente para pneumonite de Terceiro Grau, Quarto Grau ou Segundo Grau recorrente.										
Endocrinopatias imunomediada: Relatou-se hipofisite. Monitorar os pacientes quanto a sinais e sintomas de hipofisite (incluindo hipopituitarismo e insuficiência adrenal secundária) e excluir outras causas. Administrar corticosteroides para tratar insuficiência adrenal secundária e reposição hormonal adicional conforme indicado clinicamente, suspender em caso de hipofisite moderada (Segundo Grau), suspender ou descontinuar em caso de hipofisite grave (Terceiro Grau) ou com risco de morte. (Quarto Grau).Relatou-se diabetes mellitus tipo 1, incluindo cetoacidose diabética. Monitorar os pacientes quanto a hiperglicemia ou outros sinais e sintomas de diabetes. Administrar insulina em caso de diabetes tipo 1 e suspender em caso de hiperglicemia grave até atingir o controle metabólico. Distúrbios tireoideanos foram relatados, e podem ocorrer a qualquer momento no tratamento; portanto, monitorar os pacientes quanto a alterações na função tireoidiana (no início do tratamento, periodicamente durante o tratamento e conforme indicado com base na avaliação clínica) e sinais e sintomas clínicos de distúrbios tireoideanos. O hipotireoidismo pode ser controlado com terapia de reposição sem interrupção do tratamento e sem corticosteroides. O hipertireoidismo pode ser controlado sintomaticamente. Suspender ou descontinuar em caso de hipertireoidismo grave (Terceiro Grau) ou com risco de morte (Quarto Grau).										
Reações graves de pele: Reações graves de pele imunomediadas foram reportadas. Pacientes com suspeita de reações graves de pele devem ser monitorados e outras causas devem ser excluídas. Baseada na gravidade da reação adversa, suspender ou descontinuar permanentemente o tratamento e administrar corticosteróides. Foram reportados casos de síndrome de Stevens-Johnson (SJS) e necrólise epidérmica tóxica (NET), alguns casos com desfechos fatais, em pacientes tratados. Em caso de sinais ou sintomas de SJS ou NET, suspender o tratamento e encaminhar o paciente para atendimento especializado para avaliação e tratamento. Em caso de confirmação de SJS ou NET, descontinuar permanentemente o tratamento com Pembrolizumabe.										
Reações relacionadas com a infusão: Reações graves à infusão, incluindo hipersensibilidade e anafilaxia, foram relatadas. Em caso de reações graves à infusão, parar a infusão e descontinuar permanentemente. Os pacientes com reação leve ou moderada à infusão podem continuar a receber Pembrolizumabe desde que mantidos sob cuidadosa observação; pode-se considerar a pré-medicação com antipirético e anti-histamínico.										
Outras reações adversas imunomediada: As seguintes reações adversas imunomediadas clinicamente significantes adicionais foram relatadas em menos de 1% de pacientes tratados: uveíte, miosite, síndrome de Guillain-Barré e pancreatite. Têm sido relatados casos dessas reações adversas imunomediadas, alguns dos quais graves, em estudos clínicos ou no uso pós-comercialização. A seguinte reação adversa foi reportada em outros estudos clínicos ou em uso pós comercialização: miocardite. Rejeição de transplante de órgãos sólidos foi relatada no uso pós-comercialização em pacientes tratados. O tratamento pode aumentar o risco de rejeição em receptores de transplante de órgãos sólidos. Considere o benefício do tratamento com Pembrolizumabe versus o risco da possibilidade de rejeição de órgãos nesses pacientes.										
Pembrolizumabe	Referência:									
	1. Merck Sharp and Dohme (Australia) Pty Ltd. Pembrolizumab product information. 2020 2. Lala, M., M. Li, V. Sinha, et al. 2018. "A six-weekly (Q6W) dosing schedule for pembrolizumab based on an exposure-response (E-R) evaluation using modeling and simulation." J Clin Oncol 36(15_suppl):3062-3062. 3. Burtness, B., K. J. Harrington, R. Greil, et al. 2019. "Pembrolizumab alone or with chemotherapy versus cetuximab with chemotherapy for recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (KEYNOTE-048): a randomised, open-label, phase 3 study." Lancet 394(10212):1915-1928. 4. Hanna, N. H., B. J. Schneider, S. Temin, et al. 2020. "Therapy for Stage IV Non-Small-Cell Lung Cancer Without Driver Alterations: ASCO and OH (CCO) Joint Guideline Update." J Clin Oncol 38(14):1608-1632. 5. Freshwater, T., A. Kondic, M. Ahamadi, et al. 2017. "Evaluation of dosing strategy for pembrolizumab for oncology indications." J Immunother Cancer 5:43. 6. Plimack, E.R., J. Bellmunt, S. Gupta, et al. 2017. "Safety and activity of pembrolizumab in patients with locally advanced or metastatic urothelial cancer (KEYNOTE-012): a non-randomised, open-label, phase 1b study." Lancet Oncol 18(2):212-220. 7. Balar, A.V., D. Castellano, P.H. O'Donnell, et al. 2017. "First-line pembrolizumab in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and unresectable or metastatic urothelial cancer (KEYNOTE-052): a multicentre, single-arm, phase 2 study." Lancet Oncol 18(11):1483-1492. 8. Bellmunt, J., R. de Wit, D.J. Vaughn, et al. 2017. "Pembrolizumab as Second-Line Therapy for Advanced Urothelial Carcinoma." N Engl J Med 376(11):1015-1026. 9. Balar, A.V., D. Castellano, P. Grivas, et al. 2023. "Efficacy and safety of pembrolizumab in metastatic urothelial carcinoma: results from KEYNOTE-045 and KEYNOTE-052 after up to 5 years of follow-up." Ann Oncol 34(3):289-299. 10. Andre, T., K. K. Shiu, T. W. Kim, et al. 2020. "Pembrolizumab in Microsatellite-Instability-High Advanced Colorectal Cancer." N Engl J Med 383(23):2207-2218. 11. Andre, T., M. Amonkar, J. M. Norquist, et al. 2021. "Health-related quality of life in patients with microsatellite instability-high or mismatch repair deficient metastatic colorectal cancer treated with first-line pembrolizumab versus chemotherapy (KEYNOTE-177): an open-label, randomised, phase 3 trial." Lancet Oncol 22(5):665-677. 12. Hughes, B. G. M., E. Munoz-Couselo, L. Mortier, et al. 2021. "Pembrolizumab for locally advanced and recurrent/metastatic cutaneous squamous cell carcinoma (KEYNOTE-629 study): an open-label, nonrandomized, multicenter, phase II trial." Ann Oncol 32(10):1276-1285. 13. Maubec, E., M. Boubaya, P. Petrow, et al. 2020. "Phase II Study of Pembrolizumab As First-Line, Single-Drug Therapy for Patients With Unresectable Cutaneous Squamous Cell Carcinomas." J Clin Oncol 38(26):3051-3061. 14. Robert, C., J. Schachter, G. V. Long, et al. 2015. "Pembrolizumab versus Ipilimumab in Advanced Melanoma." N Engl J Med 372(26):2521-2532. 15. Robert, C., A. Ribas, J. D. Wolchok, et al. 2014. "Anti-programmed-death-receptor-1 treatment with pembrolizumab in ipilimumab-refractory advanced melanoma: a randomised dose-comparison cohort of a phase 1 trial." Lancet 384(9948):1109-1117. 16. Schachter, J., A. Ribas, G. V. Long, et al. 2017. "Pembrolizumab versus ipilimumab for advanced melanoma: final overall survival results of a multicentre, randomised, open-label phase 3 study (KEYNOTE-006)." Lancet 390(10105):1853-1862. 17. Robert, C., A. Ribas, J. Schachter, et al. 2019. "Pembrolizumab versus ipilimumab in advanced melanoma (KEYNOTE-006): post-hoc 5-year results from an open-label, multicentre, randomised, controlled, phase 3 study." Lancet Oncol 20(9):1239-1251. 18. Reck, M., D. Rodriguez-Abreu, A. G. Robinson, et al. 2016. "Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer." N Engl J Med 375(19):1823-1833. 19. Mok, T., Y-L. Wu, I. Kudaba, et al. 2019. "Pembrolizumab versus chemotherapy for previously untreated, PD-L1-expressing, locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-042): a randomised, open-label, controlled, phase 3 trial." Lancet 393:1819-1830. 20. Herbst, R. S., P. Baas, D. W. Kim, et al. 2016. "Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial." Lancet 387(10027):1540-1550.									

	21. Reck, M., D. Rodriguez-Abreu, A. G. Robinson, et al. 2021. "Five-Year Outcomes With Pembrolizumab Versus Chemotherapy for Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer With PD-L1 Tumor Proportion Score $\geq$ 50." J Clin Oncol 39(21):2339-2349. 22. Brahmer J.R., D. Rodriguez-Abreu, A.G. Robinson, et al. Health-related quality-of-life results for pembrolizumab versus chemotherapy in advanced, PD-L1-positive NSCLC (KEYNOTE-024): a multicentre, international, randomised, open-label phase 3 trial. Lancet Oncology 2017;18:1600-09. 23. Herbst, R. S., E. B. Garon, D. W. Kim, et al. 2021. "Five Year Survival Update From KEYNOTE-010: Pembrolizumab Versus Docetaxel for Previously Treated, Programmed Death-Ligand 1-Positive Advanced NSCLC." J Thorac Oncol 16(10):1718-1732.



Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo
	1º.	Difenidramina	50mg	E.V S.F 0,9% 100mL	30 minutos	D1	14 dias	T.L. P.D.	Mínimo	3:00
	2º.	Cimetidina	300mg	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1				
	3º.	Ondansetrona	8mg	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1				
	4º.	Cetuximabe	Primeira: 400mg/m² Subsequentes: 250mg/m²	E.V S.F 0,9% 400mL	120 minutos	D1				
	5º.	S.F 0,9%	1 Frasco	E.V S.F 0,9% 100mL	10 minutos	D1				
Ajustes posológicos:										
Cetuximabe	Insuficiência renal									
	Não é necessária modificação de dose									
	Insuficiência hepática									
	Não é necessária modificação de dose									
	Toxicidade hematológica									
	Contagem Absoluta de Neutrófilos x 10 ⁹ /L (exame de sangue pré-tratamento)									
	1.000 a menos de 1.500	O tratamento deve continuar se o paciente estiver clinicamente bem								
	500 a menos de 1.000	Adiar o tratamento até a recuperação								
	menos de 500	Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir em 25% nos ciclos subsequentes								
	Neutropenia febril	Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir em 25% nos ciclos subsequentes								
	Plaquetas x 10 ⁹ /L (exame de sangue pré-tratamento)									
	75 a menos de 100	A recomendação geral é adiar, porém se o paciente estiver clinicamente bem pode ser apropriado continuar o tratamento								
	50 a menos de 75	Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir em 25% nos ciclos subsequentes								
	menos de 50	Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir em 25% nos ciclos subsequentes								
	Erupção cutânea acneiforme									
	Terceiro Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Segundo Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir o cetuximabe em 25% Terceira ocorrência: Reduzir o cetuximabe em 50% Quarta ocorrência: Omitir cetuximabe								
Referência:										
1. MAUBEC, et al. Phase II study of cetuximab as first-line single-drug therapy in patients with unresectable squamouscell carcinoma of the skin.										

Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo	
Binimetinibe Encorafenibe	1º.	Binimetinibe Comprimido 15mg	45mg	V.O	1 vez ao dia	Contínuo	Contínuo	T.L. P.D.	Mínimo	Retirada 30 minutos	
	2º.	Encorafenibe Cápsula 50mg Cápsula 75mg	450mg	V.O	1 vez ao dia						
	Modificação de dose para eventos adversos										
	Medicamento			Dose recomendada		Primeira redução da dose		Redução da segunda dose			
	Binimetinibe			45mg duas vezes ao dia		30mg duas vezes ao dia*		N/D			
	Encorafenibe			450mg uma vez por dia		300mg uma vez por dia		200mg uma vez por dia**			
	*Descontinuar binimetinibe se não conseguir tolerar 30mg uma vez por dia.										
	**Descontinuar o encorafenibe se não conseguir tolerar 200mg uma vez por dia.										
	Insuficiência renal										
	Depuração de creatinina (mL/min)										
30 a 90			Não são necessárias modificações de dose								
menos de 30			Nenhuma modificação de dose necessária para binimetinibe. Não existem dados clínicos para encorafenibe na insuficiência renal grave								
Insuficiência hepática											
Disfunção hepática (no início)											
Leve		Reduza o encorafenibe para 300mg uma vez ao dia Nenhuma modificação de dose necessária para binimetinibe									
Moderado ou grave		Binimetinibe e encorafenibe não recomendados									
Hepatotoxicidade (durante o tratamento)											
Segundo Grau (AST e/ou ALT > 3 a 5 x LSN)		Continuar binimetinibe e encorafenibe na dose atual Se não houver melhora em 2 semanas, suspender binimetinibe e reduzir encorafenibe para 300mg uma vez ao dia até que a toxicidade seja resolvida para Primeiro Grau ou menos ou até o valor basal, então retomar binimetinibe na mesma dose e aumentar encorafenibe para 450mg uma vez ao dia Se não houver melhora no prazo de 4 semanas, suspender o encorafenibe até que a toxicidade tenha sido resolvida para Primeiro Grau ou inferior ou para o valor basal e, em seguida, retomar o encorafenibe na mesma dose									
Terceiro Grau (AST e/ou ALT > 5 x LSN e bilirrubina > 2 x LSN)		Suspender binimetinibe e encorafenibe por até 4 semanas Se melhorar para Primeiro Grau ou menos ou para o valor basal, retomar binimetinibe e encorafenibe no nível de dose imediatamente inferior Se não houver melhora, descontinuar binimetinibe e encorafenibe									
Quarto Grau (AST e/ou ALT > 20 x LSN)		Cessar binimetinibe e encorafenibe ou Suspender binimetinibe e encorafenibe por até 4 semanas Se melhorar para Primeiro Grau ou menos ou para o valor basal, retomar binimetinibe e encorafenibe no nível de dose imediatamente inferior Se não houver melhora, descontinuar binimetinibe e encorafenibe									
Grau recorrente 3 (AST e/ou ALT > 5 x LSN e bilirrubina > 2 x LSN)		Considere descontinuar binimetinibe e encorafenibe									
Grau recorrente 4 (AST e/ou ALT > 20 x LSN)		Descontinuar binimetinibe e encorafenibe									
Novas malignidades primárias											
Novas malignidades cutâneas primárias			Não são necessárias modificações de dose								
Novas malignidades primárias não cutâneas positivas para mutação RAS			Considere descontinuar binimetinibe e encorafenibe								
Prolongamento do intervalo QT											
QTc > 500ms e alteração do valor pré-tratamento ≤ 60ms			Suspender o encorafenibe até que o QTc diminua para < 500ms e, em seguida, retomar o encorafenibe no próximo nível de dose mais baixo Considere descontinuar o encorafenibe em caso de recorrência								
QTc > 500ms e alteração do valor pré-tratamento > 60ms			Descontinuar encorafenibe								
Redução da fração de ejeção do ventrículo esquerdo (Fração de Ejeção Ventricular)/disfunção ventricular esquerda (DVE)											
Diminuição de Segundo Grau na Fração de Ejeção Ventricular ou diminuição absoluta assintomática de 10% ou mais em relação ao valor basal e abaixo do LIN					Suspender o binimetinibe e avaliar a Fração de Ejeção Ventricular a cada 2 semanas Se melhorar dentro de 4 semanas para LIN ou acima e a diminuição absoluta em relação ao valor basal for de 10% ou menos, retomar binimetinibe no nível de dose imediatamente inferior						

Página 207 de 820

		Se não houver melhora em 4 semanas, descontinuar binimetinibe
Diminuição de Terceiro Grau ou grau 4 na Fração de Ejeção Ventricular ou DVE sintomática		Descontinuar o binimetinibe e avaliar a Fração de Ejeção Ventricular a cada 2 semanas até a recuperação
Distúrbios oculares (incluindo uveíte)		
Uveíte Primeiro ou Segundo Grau que não responde à terapia ocular, ou Terceiro Grau	Suspender encorafenibe e repetir monitorização oftalmológica dentro de 2 semanas Se for Primeiro Grau e melhorar para Grau 0, retomar encorafenibe na mesma dose Se for Segundo Grau ou Terceiro Grau e melhorar para Primeiro Grau ou menos, retomar encorafenibe no próximo nível de dose mais baixo Se não houver melhora em 6 semanas, descontinuar o encorafenibe e repetir o monitoramento oftalmológico	
RPED Sintomático Segundo Grau ou Terceiro Grau	Suspender o binimetinibe por até 2 semanas e repetir o monitoramento oftalmológico. Se melhorar para Primeiro Grau ou menos, retomar binimetinibe na mesma dose Se melhorar para Segundo Grau, retomar binimetinibe no próximo nível de dose mais baixo Se não houver melhora para Segundo Grau ou menos, descontinuar binimetinibe	
Uveíte ou RPED sintomático Quarto Grau, ou RVO	Descontinuar binimetinibe e encorafenibe e acompanhar imediatamente com monitoramento oftalmológico	
Erupção cutânea maculopapular/erupção acneiforme (link para toxicidades cutâneas associadas a inibidores BRAF e MEK)		
Primeiro Grau	Continue com o tratamento com binimetinibe e encorafenibe. Iniciar o tratamento profilático e monitorar de perto	
Segundo Grau	Continuar binimetinibe e encorafenibe Se a erupção cutânea piorar ou não houver melhora dentro de 2 semanas de tratamento, suspender binimetinibe e encorafenibe até melhorar para Primeiro Grau ou menos, depois retomar encorafenibe na mesma dose e binimetinibe da seguinte forma: Primeira ocorrência: Retomar na mesma dose Segunda ocorrência: Retomar no próximo nível de dose mais baixo Nota: Para erupção cutânea com dermatite acneiforme, o tratamento pode continuar se a erupção não estiver relacionada ao tratamento. Se não houver melhora em 8 dias, suspender binimetinibe e encorafenibe	
Terceiro Grau	Suspender binimetinibe e encorafenibe até melhora para Primeiro Grau ou menos, depois retomar binimetinibe e encorafenibe da seguinte forma: Primeira ocorrência: Retomar na mesma dose Segunda ocorrência: Retomar no próximo nível de dose mais baixo Considere o encaminhamento para um dermatologista	
Quarto Grau	Descontinuar binimetinibe e encorafenibe	
Eritrodisestesia palmar-plantar (EPP)-síndrome mão-pé		
Primeiro Grau	Continuar com binimetinibe e encorafenibe. Iniciar medidas de suporte, como terapia tópica para alívio sintomático	
Segundo Grau	Continuar binimetinibe e encorafenibe e iniciar terapia de suporte Se não houver melhora no prazo de 2 semanas, suspender o encorafenibe até melhorar para Primeiro Grau ou menos e, em seguida, retomar o tratamento com a mesma dose ou com o nível de dose imediatamente inferior	
Terceiro Grau	Suspender binimetinibe e encorafenibe e iniciar terapia de suporte Se melhorar para Primeiro Grau ou menos, retomar o tratamento na mesma dose ou no próximo nível de dose mais baixo Considere a descontinuação do encorafenibe se ocorrerem mais de 3 recorrências. Considere o encaminhamento para um dermatologista	
Doença pulmonar intersticial (DPI)/ pneumonite		
Segundo Grau	Suspender binimetinibe por até 4 semanas Se melhorar para Primeiro Grau ou menos, retomar no próximo nível de dose mais baixo Se não houver melhora em 4 semanas, descontinuar binimetinibe	
Terceiro e Quarto Grau	Descontinuar binimetinibe	
Rabdomiólise/elevação de creatina fosfoquinase (CK)		
Terceiro Grau (CK > 5 a 10 x LSN) assintomático	Continuar binimetinibe e encorafenibe e garantir hidratação adequada	
Quarto Grau (CK > 5 x LSN) assintomático	Suspender o binimetinibe até melhorar para Primeiro Grau ou menos e garantir hidratação adequada	
Terceiro e Quarto Grau (CK > 5 x LSN) com sintomas musculares ou insuficiência renal	Suspender o binimetinibe até melhorar para Primeiro Grau ou menos. Se melhorar dentro de 4 semanas, retomar binimetinibe no próximo nível de dose mais baixo OU descontinuar binimetinibe	
Outros		
Reações adversas de Segundo Grau recorrentes ou intoleráveis ou Primeira ocorrência de reações adversas de Terceiro Grau	Suspender binimetinibe e encorafenibe por até 4 semanas Se melhorar para Primeiro Grau ou menos ou para o nível basal, retomar binimetinibe e encorafenibe no próximo nível de dose mais baixo Se não houver melhora, descontinuar binimetinibe e encorafenibe	
Primeira ocorrência de reações adversas de Quarto Grau	Descontinuar binimetinibe e encorafenibe OU Suspender binimetinibe e encorafenibe por até 4 semanas	

		Se melhorar para Primeiro Grau ou menos ou para níveis basais, retomar binimetinibe e encorafenibe no próximo nível de dose mais baixo Se não houver melhora, descontinuar binimetinibe e encorafenibe
	Reações adversas recorrentes de Terceiro Grau	Considere descontinuar binimetinibe e encorafenibe
	Reações adversas recorrentes de grau 4	Descontinuar binimetinibe e encorafenibe

Referência:

1. Long, G. V., D. Stroyakovskiy, H. Gogas, et al. 2014. "Combined BRAF and MEK inhibition versus BRAF inhibition alone in melanoma." N Engl J Med 371(20):1877-1888.

2. Robert, C., B. Karaszewska, J. Schachter, et al. 2014. "Improved Overall Survival in Melanoma with Combined Dabrafenib and Trametinib." N Engl J Med. Read abstract

3. Larkin, J., P. A. Ascierto, B. Dreno, et al. 2014. "Combined vemurafenib and cobimetinib in BRAF-mutated melanoma." N Engl J Med 371(20):1867-1876. Read abstract

4. Dummer, R., P. A. Ascierto, H. J. Gogas, et al. 2018. "Encorafenib plus binimetinib versus vemurafenib or encorafenib in patients with BRAF-mutant melanoma (COLUMBUS): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial." The Lancet Oncology 19(5):603-615. Read abstract

5. Dummer, R., P. A. Ascierto, H. J. Gogas, et al. 2018. "Overall survival in patients with BRAF-mutant melanoma receiving encorafenib plus binimetinib versus vemurafenib or encorafenib (COLUMBUS): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial." The Lancet Oncology 19(10):1315-1327. Read abstract

6. Ascierto, P. A., R. Dummer, H. J. Gogas, et al. 2020. "Update on tolerability and overall survival in COLUMBUS: landmark analysis of a randomised phase 3 trial of encorafenib plus binimetinib vs vemurafenib or encorafenib in patients with BRAF V600-mutant melanoma." Eur J Cancer 126:33-44.

Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo
	1º.	Akynzeo 300mg/0,56mg (não SUS) Cápsula ou	1 Cápsula	V.O	N.A	D1	21 dias	T.L. P.D.	Alto	3:30
		Ondansetrona	16mg	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1				
	2º.	Dexametasona	20mg	E.V S.F 0,9% 900mL [<10mg/mL]	120 minutos	D1				
	3º.	Dacarbazina	1000mg/m²	E.V S.F 0,9% 900mL [<10mg/mL]	120 minutos	D1				
	4º.	S.F 0,9%	1 Frasco	E.V S.F 0,9% 100mL	10 minutos	D1				
	5º.	Dexametasona Comprimido 4mg	4mg	V.O	N.A	D2-D4 12/12 horas				
	6º.	Ondansetrona Comprimido 8mg	8mg	V.O	N.A	D2-D4 12/12 horas SUS				
Ajustes posológicos:										
Dacarbazina	Toxicidade hematológica									
	Contagem Absoluta de Neutrófilos x 10 ⁹ /L, Plaquetas x 10 ⁹ /L (exame de sangue pré-tratamento)									
	Contagem Absoluta de Neutrófilos menor que 1,0 e/ou plaquetas menor que 75			O tratamento deve continuar se o paciente estiver clinicamente bem e/ou optar por retardar o tratamento até a recuperação. Considere adicionar G-CSF						
	menos de 500			Atrasar o tratamento até a recuperação e considerar a redução da dacarbazina em 25% para os ciclos subsequentes						
	Neutropenia febril			Atrasar o tratamento até a recuperação e considerar a redução da dacarbazina em 25% para os ciclos subsequentes						
	Comprometimento renal									
	Depuração do Clearance de Creatinina (mL/min)									
	10 a 50			Reduzir dacarbazina em 50%						
	menos de 10			Omitir dacarbazina						
	Comprometimento hepático									
	Disfunção hepática									
	Leve					Reduzir a dacarbazina em 25%				
	Moderado.					Reduzir a dacarbazina em 50%				
	Grave					Omitir dacarbazina				
	Referência:									
1. CHAPMAN; et al. Vemurafenib in patients with BRAFV600 mutation positive metastatic melanoma: final overall survive results of the randomized BRIM-3 study; Ann Oncology; 2017.										

Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo
Dabrafenibe	1º.	Dabrafenibe Cápsula 50mg 75mg	150mg	V.O	12/12 horas	Contínuo	Contínuo	T.L. P.D.	Mínimo	Retirada 30 minutos
	Ajustes posológicos: Não são recomendadas reduções da dose de dabrafenibe que resultem numa dose inferior a 50mg duas vezes por dia. Se os acontecimentos adversos forem geridos de forma eficaz, o novo escalonamento da dose seguindo as mesmas etapas de dosagem do escalonamento pode ser considerado. Modificações ou interrupções de dose não são recomendadas para carcinoma espinocelular cutâneo (CCEC) ou novo melanoma primário.									
	Insuficiência renal									
	Depuração de creatinina (mL/min)									
	30 a 50			Não são necessárias modificações de dose						
	menos de 30			Sem dados clínicos; a necessidade de modificações de dose não pode ser determinada						
	Insuficiência hepática									
	Disfunção hepática									
	Leve		Não são necessárias modificações de dose							
	Moderado e grave		Tanto o dabrafenibe e os seus metabolitos são eliminados pelo metabolismo hepático e pela secreção biliar; pacientes com insuficiência hepática moderada a grave podem ter exposição aumentada que podem sugerir uma redução de 25% da dose							
	Febre e síndrome febril									
	Interromper imediatamente o tratamento com dabrafenibe ao primeiro sinal de febre ou sintomas associados (por exemplo, arrepios, calafrios, suores), independentemente da medição da temperatura corporal. Avalie com hemograma completo, função renal, testes de função hepática e avalie a fonte de infecção conforme indicado Paracetamol ou ibuprofeno e tratamento sintomático. No entanto, o paracetamol profilático ou os AINEs são ineficazes e não recomendados. O uso rotineiro de antibióticos não é apropriado para pacientes com síndrome de pirexia; eles só devem ser usados quando a presença de uma infecção for confirmada ou houver alta suspeita, ou quando a sepse não puder ser excluída.									
	Qualquer febre, particularmente com sinais e sintomas de calafrios, desidratação, hipotensão, tontura ou fraqueza		Primeira ocorrência: Suspender dabrafenibe; reiniciar dabrafenibe 150mg duas vezes ao dia, 24 horas após a resolução da febre e dos sintomas. Segunda ocorrência: Suspender dabrafenibe; prednisolona oral pode ser considerada dependendo da gravidade da síndrome. Quando a febre/sintomas desaparecerem, reinicie dabrafenibe com 150mg duas vezes ao dia. Terceira ocorrência: Suspender dabrafenibe; iniciar prednisolona oral 10 a 25mg/dia quando a infecção for excluída e reintroduzir a terapia em dose completa ou considerar um regime de dosagem intermitente. Se estiver iniciando esteróides, desmame lentamente a prednisolona ao longo de 2 meses. Existem evidências limitadas que indicam que as reduções da dose de dabrafenibe não reduzem a frequência da febre. 3 Se ocorrerem novos episódios de febre, considere prednisolona de manutenção indefinida e/ou um regime posológico intermitente. Podem ser consideradas reduções da dose de dabrafenibe para 100mg duas vezes por dia (ou tão baixo quanto 50mg duas vezes por dia.							
	Fadiga									
	O regime intermitente (por exemplo, 5 dias com tratamento e 2 dias sem tratamento por semana) pode beneficiar pacientes com qualidade de vida gravemente afetada Outras causas de fadiga, como progressão da doença, infecção e anemia, devem ser descartadas									
	Primeiro Grau		Não são necessárias modificações de dose							
	Segundo Grau e Terceiro Grau		Adiar o tratamento até que a toxicidade seja resolvida para Primeiro Grau ou menos e reduzir as doses da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir dabrafenibe para 100mg duas vezes ao dia Segunda ocorrência: Reduzir dabrafenibe para 75mg duas vezes ao dia Terceira ocorrência: Reduzir dabrafenibe para 50mg duas vezes por dia Quarta ocorrência: Cessar dabrafenibe							
	Novas malignidades primárias									
	Novas malignidades cutâneas primárias			Não são necessárias modificações de dose						
	Novas malignidades não cutâneas primárias (por exemplo, câncer do cólon 4 e câncer adeno-pancreático)			Descontinuar permanentemente o dabrafenibe em doentes que desenvolvam neoplasias não cutâneas positivas para mutação RAS.						
	Redução da fração de ejeção ventricular esquerda (Fração de Ejeção Ventricular) disfunção ventricular esquerda									
	Assintomático, diminuição absoluta de 10% ou mais em relação ao valor basal e abaixo do limite inferior do normal			Dabrafenibe pode ser continuado na mesma dose						
	Disfunção ventricular esquerda sintomática ou se a Fração de Ejeção Ventricular não se recuperar			Considerar descontinuar dabrafenibe até recuperação da função cardíaca						
	Oclusão da veia retiniana (RVO) e retinopatia serosa central (CSR)									
	RVO			Continuar com dabrafenibe na mesma dose						
	CSR Primeiro Grau			Continuar o tratamento, com avaliação retiniana mensal até resolução. Se a RSC piorar						

	(assintomático)	
	CSR Segundo Grau ou Terceiro Grau	Suspender dabrafenibe
	Toxicidades cutâneas	
	A prevalência de toxicidade cutânea com tratamento combinado é baixa e geralmente é tratada sintomaticamente sem modificações de dose.	
	Referência: 1. Rompoti, N., B. Schilling, E. Livingstone, et al. 2013. "Combination of BRAF Inhibitors and Brain Radiotherapy in Patients With Metastatic Melanoma Shows Minimal Acute Toxicity." J Clin Oncol 31(30):3844-3845. 2. Gaudy-Marqueste, C., R. Carron, C. Delsanti, et al. 2014. "On demand Gamma-Knife strategy can be safely combined with BRAF inhibitors for the treatment of melanoma brain metastases." Ann Oncol 25(10):2086-2091. 3. Lee, C. I., A. M. Menzies, L. E. Haydu, et al. 2014. "Features and management of pyrexia with combined dabrafenib and trametinib in metastatic melanoma." Melanoma Res 24(5):468-74. 4. Andrews, M. C., A. Behren, F. Chionh, et al. 2013. "BRAF inhibitor-driven tumor proliferation in a KRAS-mutated colon carcinoma is not overcome by MEK1/2 inhibition." J Clin Oncol 31(35):e448-451. 5. Carlino, M. S., V. Kwan, D. K. Miller, et al. 2015. "New RAS-Mutant Pancreatic Adenocarcinoma With Combined BRAF and MEK Inhibition for Metastatic Melanoma." J Clin Oncol 33(11):e52-e56. 6. Hauschild, A., J. J. Grob, L. V. Demidov, et al. 2012. "Dabrafenib in BRAF-mutated metastatic melanoma: a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial." Lancet 380(9839):358-365. 7. Chapman, P.B., P. Ascierto, D. Schadendorf, et al. 2017. "Updated 5-y landmark analyses of phase 2 (BREAK-2) and phase 3 (BREAK-3) studies evaluating dabrafenib monotherapy in patients with BRAF V600-mutant melanoma." J Clin Oncol 35 (15suppl):9526 8. Long, G. V., U. Trefzer, M. A. Davies, et al. 2012. "Dabrafenib in patients with Val600Glu or Val600Lys BRAF-mutant melanoma metastatic to the brain (BREAK-MB): a multicentre, open-label, phase 2 trial." Lancet Oncol 13(11):1087-1095. 9. Klein, O., A. Clements, A. M. Menzies, et al. 2013. "BRAF inhibitor activity in V600R metastatic melanoma." Eur J Cancer 49(5):1073-1079. 10. Ascierto, P. A., D. Minor, A. Ribas, et al. 2013. "Phase II trial (BREAK-2) of the BRAF inhibitor dabrafenib (GSK2118436) in patients with metastatic melanoma." J Clin Oncol 31(26):3205-3211. 11. Hauschild, A., J. J. Grob, L. V. Demidov, et al. 2013. "An update on BREAK-3, a phase III, randomized trial: Dabrafenib (DAB) versus dacarbazine (DTIC) in patients with BRAF V600E-positive mutation metastatic melanoma (MM)." J Clin Oncol (Meeting Abstract 9013)	

Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo
	1º.	Dabrafenibe Cápsula 50mg 75mg	150mg	V.O	12/12 horas	Contínuo	Contínuo	T.L. P.D.	Mínimo	Retirada 30 minutos
	2º.	Trametinibe Comprimido 0,5mg 2mg	2mg	V.O	1 vez ao dia	Contínuo	Contínuo	T.L. P.D.	Mínimo	
Ajustes posológicos: Não são recomendadas reduções da dose de dabrafenibe que resultem numa dose inferior a 50mg duas vezes por dia. Não são recomendadas reduções da dose de trametinibe que resultem numa dose inferior a 1mg por dia. Se os acontecimentos adversos forem geridos de forma eficaz, o novo escalonamento da dose seguindo as mesmas etapas de dosagem do escalonamento pode ser considerado. Modificações ou interrupções de dose não são recomendadas para carcinoma espinocelular cutâneo (CCEC) ou novo melanoma primário.										
Dabrafenibe Trametinibe	Insuficiência renal									
	Depuração de creatinina (mL/min)									
	30 a 50			Não são necessárias modificações de dose						
	menos de 30			Sem dados clínicos; a necessidade de modificações de dose não pode ser determinada						
	Insuficiência hepática									
	Disfunção hepática									
	Leve		Não são necessárias modificações de dose							
	Moderado e grave		Tanto o dabrafenibe como o trametinibe e os seus metabolitos são eliminados pelo metabolismo hepático e pela secreção biliar; pacientes com insuficiência hepática moderada a grave podem ter exposição aumentada que podem sugerir uma redução de 25% da dose							
	Febre e síndrome febril									
	Interromper imediatamente o tratamento com dabrafenibe e trametinibe ao primeiro sinal de febre ou sintomas associados (por exemplo, arrepios, calafrios, suores), independentemente da medição da temperatura corporal. Avalie com hemograma completo, função renal, testes de função hepática e avalie a fonte de infecção conforme indicado Paracetamol ou ibuprofeno e tratamento sintomático. No entanto, o paracetamol profilático ou os AINEs são ineficazes e não recomendados. O uso rotineiro de antibióticos não é apropriado para pacientes com síndrome de pirexia; eles só devem ser usados quando a presença de uma infecção for confirmada ou houver alta suspeita, ou quando a sepse não puder ser excluída.									
	Qualquer febre, particularmente com sinais e sintomas de calafrios, desidratação, hipotensão, tontura ou fraqueza		Primeira ocorrência: Suspender dabrafenibe e trametinibe; reiniciar dabrafenibe 150mg duas vezes ao dia e trametinibe 2mg uma vez ao dia, 24 horas após a resolução da febre e dos sintomas. Segunda ocorrência: Suspender dabrafenibe e trametinibe; prednisolona oral pode ser considerada dependendo da gravidade da síndrome. Quando a febre/sintomas desaparecerem, reinicie dabrafenibe com 150mg duas vezes ao dia e trametinibe com2mg uma vez ao dia. Terceira ocorrência: Suspender dabrafenibe e trametinibe ; iniciar prednisolona oral 10 a 25mg/dia quando a infecção for excluída e reintroduzir a terapia em dose completa ou considerar um regime de dosagem intermitente. Se estiver iniciando esteróides, desmame lentamente a prednisolona ao longo de 2 meses. Existem evidências limitadas que indicam que as reduções da dose de dabrafenibe não reduzem a frequência da febre. 3 Se ocorrerem novos episódios de febre, considere prednisolona de manutenção indefinida e/ou um regime posológico intermitente. Podem ser consideradas reduções da dose de dabrafenibe para 100mg duas vezes por dia (ou tão baixo quanto 50mg duas vezes por dia) ou trametinibe (para 1mg por dia), se clinicamente indicado.							
	Fadiga									
	O regime intermitente (por exemplo, 5 dias com tratamento e 2 dias sem tratamento por semana) pode beneficiar pacientes com qualidade de vida gravemente afetada Outras causas de fadiga, como progressão da doença, infecção e anemia, devem ser descartadas 2 , 3									
	Primeiro Grau		Não são necessárias modificações de dose							
	Segundo Grau e Terceiro Grau		Adiar o tratamento até que a toxicidade seja resolvida para Primeiro Grau ou menos e reduzir as doses da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir dabrafenibe para 100mg duas vezes ao dia e trametinibe para 1,5mg uma vez ao dia Segunda ocorrência: Reduzir dabrafenibe para 75mg duas vezes ao dia e trametinibe para 1mg uma vez por dia Terceira ocorrência: Reduzir dabrafenibe para 50mg duas vezes por dia e cessar trametinibe Quarta ocorrência: Cessar dabrafenibe							
Novas malignidades primárias										
Novas malignidades cutâneas primárias			Não são necessárias modificações de dose							
Novas malignidades não cutâneas primárias (por exemplo, ccanro do cólon 4 e ccanro adeno- pcanreático 5)			Descontinuar permanentemente o dabrafenibe em doentes que desenvolvam neoplasias não cutâneas positivas para mutação RAS. Não é necessária modificação de dose para trametinibe.							
Redução da fração de ejeção ventricular esquerda (Fração de Ejeção Ventricular)/disfunção ventricular esquerda										
Assintomático, diminuição absoluta de 10% ou mais em relação ao valor basal e abaixo do limite inferior do normal			Trametinibe deve ser interrompido e solicitada opinião do cardiológico Dabrafenibe pode ser continuado na mesma dose Se a função cardíaca recuperar, trametinibe pode ser reiniciado na mesma dose com monitorização cuidadosa +/- medicamentos cardíacos Alternativamente, trametinibe pode ser reiniciado numa dose reduzida da seguinte forma:							

	Primeira ocorrência: Reduzir trametinibe para 1,5mg uma vez por dia com monitorização cuidadosa Segunda ocorrência: Reduzir trametinibe para 1mg uma vez por dia com monitorização cuidadosa
Disfunção ventricular esquerda sintomática ou se a Fração de Ejeção Ventricular não se recuperar	Descontinuar permanentemente trametinibe Considerar descontinuar dabrafenibe até recuperação da função cardíaca
Oclusão da veia retiniana (RVO) e retinopatia serosa central (CSR)	
RVO	Descontinuar permanentemente o trametinibe Continuar com dabrafenibe na mesma dose
CSR Primeiro Grau (assintomático)	Continuar o tratamento, com avaliação retiniana mensal até resolução. Se a RSC piorar, siga as instruções abaixo e suspenda o trametinibe por até 3 semanas.
CSR Segundo Grau ou Terceiro Grau	Suspender trametinibe por até 3 semanas Se a CSR melhorar para Primeiro Grau, retomar o trametinibe e reduzir a dose em 0,5mg Se a CSR não melhorar em 3 semanas, descontinuar permanentemente o trametinibe
Toxicidades cutâneas	
A prevalência de toxicidade cutânea com tratamento combinado é baixa e geralmente é tratada sintomaticamente sem modificações de dose.	
Referência: 1. ROBERT; et al. Improved Overall Survival in Melanoma with Combined Dabrafenib and Trametinib; New England Journal of Medicine; Nº. 372; Page: 372; 2015.	

Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo
Fotemustina (Indução)	1º.	Akynzeo 300mg/0,56mg (não SUS) Cápsula ou	1 Cápsula	V.O	N.A	D1	7 dias	3 semanas seguido por um intervalo de 5 semanas, depois fotemustina 3 terapia de manutenção semanal	Moderado	2:30
		Ondansetrona	16mg	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1				
	2º.	Dexametasona	10mg	E.V S.G 5% 250mL [0,2-2mg/mL]	60 minutos	D1				
	3º.	Fotemustina	100mg/m²	E.V S.F 0,9% 100mL	10 minutos	D1				
	4º.	S.F 0,9%	1 Frasco	V.O	N.A	D2-D4 12/12 horas				
	5º.	Dexametasona Comprimido 4mg	4mg	V.O	N.A	D2-D4 12/12 horas SUS				
	6º.	Ondansetrona Comprimido 8mg	8mg	V.O	N.A					
	Ajustes posológicos:									
	Toxicidade hematológica									
	Contagem Absoluta de Neutrófilos x 10³/L (no dia da quimioterapia)									
	1.5 até 2.0			Retardar o tratamento até a recuperação e reduzir a fotemustina em 25% para os ciclos subsequentes						
	1.000 a menos de 1.500			Retardar o tratamento até a recuperação e reduzir a fotemustina em 50% para os ciclos subsequentes						
	menos de 1,0			Atrasar o tratamento e a revisão						
Neutropenia febril			Atrasar o tratamento até a recuperação e considerar a redução da fotemustina em 50% para os ciclos subsequentes							
Plaquetas x 10³/L (em qualquer fase do ciclo)										
80 a menos de 100			Retardar o tratamento até a recuperação e reduzir a fotemustina em 25% para os ciclos subsequentes							
menos de 80			Atrasar o tratamento e a revisão							
Comprometimento renal										
Depuração do Clearance de Creatinina (mL/min)										
10 a 50			Reduzir fotemustina em 10%							
menos de 10			Omitir fotemustina							
Comprometimento hepático										
Disfunção hepática										
Leve					Reduzir a fotemustina em 10%					
Moderado.					Reduzir a fotemustina em 25% ou o espaçamento das dosagens de fotemustina.					
Grave					Omitir fotemustina					
Referência:										
1. Avril, M. F., S. Aamdal, J. J. Grob, et al. 2004. "Fotemustine compared with dacarbazine in patients with disseminated malignant melanoma: a phase III study." J.Clin Oncol 22(6):1118-1125.										

Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo	
Fotemustina (Manutenção)	1º.	Akynzeo 300mg/0,56mg (não SUS) Cápsula ou	1 Cápsula	V.O	N.A	D1	21 dias	Contínuo até progressão da doença ou toxicidade inaceitável (esta é a parte 2ª. do tratamento que segue a parte 1 após um intervalo de 5 semanas)	Moderado	2:30	
		Ondansetrona	16mg	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1					
	2º.	Dexametasona	10mg								
	3º.	Fotemustina	100mg/m²	E.V S.G 5% 250mL [0,2-2mg/mL]	60 minutos	D1					
	4º.	S.F 0,9%	1 Frasco	E.V S.F 0,9% 100mL	10 minutos	D1					
	5º.	Dexametasona Comprimido 4mg	4mg	V.O	N.A	D2-D4 12/12 horas					
	6º.	Ondansetrona Comprimido 8mg	8mg	V.O	N.A	D2-D4 12/12 horas SUS					
	Ajustes posológicos:										
	Toxicidade hematológica										
	Contagem Absoluta de Neutrófilos x 10³/L (no dia da quimioterapia)										
	1.5 até 2.0			Retardar o tratamento até a recuperação e reduzir a fotemustina em 25% para os ciclos subsequentes							
	1.000 a menos de 1.500			Retardar o tratamento até a recuperação e reduzir a fotemustina em 50% para os ciclos subsequentes							
	menos de 1,0			Atrasar o tratamento e a revisão							
Neutropenia febril			Atrasar o tratamento até a recuperação e considerar a redução da fotemustina em 50% para os ciclos subsequentes								
Plaquetas x 10³/L (em qualquer fase do ciclo)											
80 a menos de 100			Retardar o tratamento até a recuperação e reduzir a fotemustina em 25% para os ciclos subsequentes								
menos de 80			Atrasar o tratamento e a revisão								
Comprometimento renal											
Depuração do Clearance de Creatinina (mL/min)											
10 a 50			Reduzir fotemustina em 10%								
menos de 10			Omitir fotemustina								
Comprometimento hepático											
Disfunção hepática											
Leve					Reduzir a fotemustina em 10%						
Moderado.					Reduzir a fotemustina em 25% ou o espaçamento das dosagens de fotemustina.						
Grave					Omitir fotemustina						
Referência:											
1. Avril, M. F., S. Aamdal, J. J. Grob, et al. 2004. "Fotemustine compared with dacarbazine in patients with disseminated malignant melanoma: a phase III study." J.Clin Oncol 22(6):1118-1125.											

Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo
Ipilimumabe	1º.	Ipilimumabe	3mg/kg	E.V S.F 0,9% 100mL [1-4mg/mL]	90 minutos	D1	21 dias	4 ciclos	Mínimo	2:00
	2º.	S.F 0,9%	1 Frasco	E.V S.F 0,9% 100mL	10 minutos	D1				
	A redução da dose não é recomendada. Não é necessário ajuste de dose em idosos, com insuficiência renal leve ou moderada ou com insuficiência hepática leve. Pacientes que apresentam novas lesões ou progridem, mas o status de desempenho do ECOG permanece estável devem receber todo o regime de indução (4 doses). Pacientes com progressão dramática e deterioração significativa do status de desempenho ECOG podem necessitar de descontinuação do tratamento. Revise as toxicidades a cada 3 semanas, antes do vencimento da dose. É muito importante que o paciente seja educado para relatar imediatamente quaisquer sinais ou sintomas importantes à equipe oncológica responsável pelo tratamento. As avaliações da resposta tumoral devem ser realizadas somente após a conclusão da terapia de indução. A reindução com 4 doses adicionais de ipilimumabe pode ser considerada para pacientes que desenvolvem doença progressiva após resposta completa ou resposta parcial ou após doença estável por pelo menos 3 meses de duração após a semana 12. Referência: 1. WOLCHOK; et al. CheckMate 067: 6.5-year outcomes in patients (pts) with advcaned melanoma; Journal of Clinical Oncology; Nº. 39; Page: 9506; 2021.									

Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo
Nivolumabe Manutenção (2w)	1º.	Nivolumabe	3mg/kg ou 240mg	E.V S.F 0,9% 100mL [1-10mg/mL]	30 minutos	D1	14 dias	T.L. P.D.	Mínimo	2:00
	2º.	S.F 0,9%	1 Frasco	E.V S.F 0,9% 100mL	10 minutos	D1				
	Observações: Volume total da infusão não deve exceder 160mL, para pacientes com peso corporal <40kg o volume total de infusão não deve exceder 4mL/kg. A redução da dose não é recomendada. Não é necessário ajuste de dose em idosos, com insuficiência renal leve ou moderada ou com insuficiência hepática leve. Nivolumabe: Elevações de AST, ALT ou bilirrubina total: Segundo Grau Suspende a(s)dose(s) até que os valores laboratoriais retornem aos valores da linha basal e o tratamento com corticosteroides, se necessário, seja concluído. Terceiro ou Quarto Grau Descontinuar o tratamento permanentemente. Diarreia ou colite: Segundo Ou Terceiro Grau Suspende a(s) dose(s) até que os sintomas sejam resolvidos e o tratamento com corticosteroides seja concluído. Quarto Grau Descontinuar o tratamento permanentemente. Pneumonite: Segundo Grau Suspende a(s) dose(s)até que os sintomas sejam resolvidos, as anormalidades radiográficas melhorem, e o tratamento com corticosteroides seja concluído. Terceiro ou Quarto Grau Descontinuar o tratamento permanentemente. Hipotireoidismo, hipertireoidismo, hipofisite, insuficiência adrenal, diabetes: Segundo Ou Terceiro Grau Suspende a(s) dose(s) até que os sintomas sejam resolvidos e o tratamento com corticosteroides (se necessário para os sintomas de inflamação aguda) seja concluído. O tratamento deve ser mantido na presença de terapia de reposição hormonal, contanto que nenhum sintoma esteja presente. Quarto Grau Descontinuar o tratamento permanentemente. Erupção cutânea: Terceiro Grau Suspende a(s) dose(s) até que os sintomas estejam resolvidos e o tratamento com corticosteroides seja concluído. Quarto Grau Descontinuar o tratamento permanentemente. Toxicidade renal: Segundo Ou Terceiro Grau Suspende a(s) dose(s) até que os valores de creatinina retornem aos valores da linha basal e o tratamento com corticosteroides seja concluído. Quarto Grau Descontinuar o tratamento permanentemente.									
	Referência: 1. WOLCHOK; et al. Check Mate 067: 6.5-year outcomes in patients (pts) with advcaned melanoma; Journal of Clinical Oncology; Nº. 39; Page: 9506; 2021.									

Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo
Nivolumabe Manutenção (4w)	1º.	Nivolumabe	6mg/kg ou 480mg	E.V S.F 0,9% 100mL [1-10mg/mL]	30 minutos	D1	28 dias	T.L. P.D.	Mínimo	2:00
	2º.	S.F 0,9%	1 Frasco	E.V S.F 0,9% 100mL	10 minutos	D1				
	Observações: Volume total da infusão não deve exceder 160mL, para pacientes com peso corporal <40kg o volume total de infusão não deve exceder 4mL/kg. A redução da dose não é recomendada. Não é necessário ajuste de dose em idosos, com insuficiência renal leve ou moderada ou com insuficiência hepática leve. Nivolumabe: Elevações de AST, ALT ou bilirrubina total: Segundo Grau Suspende a(s)dose(s) até que os valores laboratoriais retornem aos valores da linha basal e o tratamento com corticosteroides, se necessário, seja concluído. Terceiro ou Quarto Grau Descontinuar o tratamento permanentemente. Diarreia ou colite: Segundo Ou Terceiro Grau Suspende a(s) dose(s) até que os sintomas sejam resolvidos e o tratamento com corticosteroides seja concluído. Quarto Grau Descontinuar o tratamento permanentemente. Pneumonite: Segundo Grau Suspende a(s) dose(s)até que os sintomas sejam resolvidos, as anormalidades radiográficas melhorem, e o tratamento com corticosteroides seja concluído. Terceiro ou Quarto Grau Descontinuar o tratamento permanentemente. Hipotireoidismo, hipertireoidismo, hipofisite, insuficiência adrenal, diabetes: Segundo Ou Terceiro Grau Suspende a(s) dose(s) até que os sintomas sejam resolvidos e o tratamento com corticosteroides (se necessário para os sintomas de inflamação aguda) seja concluído. O tratamento deve ser mantido na presença de terapia de reposição hormonal, contanto que nenhum sintoma esteja presente. Quarto Grau Descontinuar o tratamento permanentemente. Erupção cutânea: Terceiro Grau Suspende a(s) dose(s) até que os sintomas estejam resolvidos e o tratamento com corticosteroides seja concluído. Quarto Grau Descontinuar o tratamento permanentemente. Toxicidade renal: Segundo Ou Terceiro Grau Suspende a(s) dose(s) até que os valores de creatinina retornem aos valores da linha basal e o tratamento com corticosteroides seja concluído. Quarto Grau Descontinuar o tratamento permanentemente.									
	Referência: 1. WOLCHOK; et al. Check Mate 067: 6.5-year outcomes in patients (pts) with advcaned melanoma; Journal of Clinical Oncology; Nº. 39; Page: 9506; 2021.									

Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo
Nivolumabe 1 Ipilimumabe 3	1º.	Nivolumabe	1mg/kg	E.V S.F 0,9% 100mL [1-10mg/mL]	30 minutos	D1	14 dias	4 ciclos Seguido de manutenção	Mínimo	Primeira vez: 3:30
	2º.	Ipilimumabe	3mg/kg	E.V S.F 0,9% 100mL [1-4mg/mL]	90 minutos	D1	42 dias			Nivolumabe: 2:00
	3º.	S.F 0,9%	1 Frasco	E.V S.F 0,9% 100mL	10 minutos	D1	14, 42 dias			Ipilimumabe: 3:00
	Observações: Quando aplicados no mesmo dia aguardar 30 minutos após o término da infusão do Nivolumabe antes de iniciar o Ipilimumabe. Nivolumabe: Volume total da infusão não deve exceder 160mL, para pacientes com peso corporal <40kg o volume total de infusão não deve exceder 4mL/kg. A redução da dose não é recomendada. Não é necessário ajuste de dose em idosos, com insuficiência renal leve ou moderada ou com insuficiência hepática leve.									
	Notas: - Nos ensaios clínicos, os pacientes poderiam ser tratados após a progressão, desde que apresentassem um benefício clínico e não apresentassem efeitos adversos substanciais, conforme avaliado pelo investigador. - Os doentes devem ser avaliados relativamente à resposta tumoral após 12 semanas, ou seja, após o tratamento de indução com a combinação de ipilimumab e nivolumab. - Nos primeiros meses após o início da imunoterapia, alguns pacientes podem apresentar exacerbação tumoral transitória (denominada "pseudo progressão" ou resposta imune). Isto pode manifestar-se como crescimento de lesões existentes ou desenvolvimento de novas lesões antes da posterior regressão do tumor. Embora isso seja raro (5%), pode-se considerar continuar o tratamento e realizar um segundo exame 4 a 6 semanas depois para confirmar a progressão, principalmente se o paciente permanecer bem. - Foi observado recall de radiação com inibidores PD1; deve-se considerar o momento de início deste tratamento após um curso prolongado de radioterapia.									
	Ajustes Posológicos: Nivolumabe: Elevações de AST, ALT ou bilirrubina total: Segundo Grau Suspende a(s)dose(s) até que os valores laboratoriais retornem aos valores da linha basal e o tratamento com corticosteroides, se necessário, seja concluído. Terceiro ou Quarto Grau Descontinuar o tratamento permanentemente. Diarreia ou colite: Segundo Ou Terceiro Grau Suspende a(s) dose(s) até que os sintomas sejam resolvidos e o tratamento com corticosteroides seja concluído. Quarto Grau Descontinuar o tratamento permanentemente. Pneumonite: Segundo Grau Suspende a(s) dose(s)até que os sintomas sejam resolvidos, as anormalidades radiográficas melhorem, e o tratamento com corticosteroides seja concluído. Terceiro ou Quarto Grau Descontinuar o tratamento permanentemente. Hipotireoidismo, hipertireoidismo, hipofisite, insuficiência adrenal, diabetes: Segundo Ou Terceiro Grau Suspende a(s) dose(s) até que os sintomas sejam resolvidos e o tratamento com corticosteroides (se necessário para os sintomas de inflamação aguda) seja concluído. O tratamento deve ser mantido na presença de terapia de reposição hormonal, contanto que nenhum sintoma esteja presente. Quarto Grau Descontinuar o tratamento permanentemente. Erupção cutânea: Terceiro Grau Suspende a(s) dose(s) até que os sintomas estejam resolvidos e o tratamento com corticosteroides seja concluído. Quarto Grau Descontinuar o tratamento permanentemente. Toxicidade renal: Segundo Ou Terceiro Grau Suspende a(s) dose(s) até que os valores de creatinina retornem aos valores da linha basal e o tratamento com corticosteroides seja concluído. Quarto Grau Descontinuar o tratamento permanentemente.									
	Ipilimumabe: Reações relacionadas com a infusão: Interromper a infusão e instituir tratamento médico apropriado. Dependendo da gravidade da reação relacionada com a infusão, ponderar descontinuar a infusão ou administrar esteroides e anti-histamínicos. Para reações à infusão graves ou potencialmente fatais, descontinuar o tratamento permanentemente Interromper a infusão nos seguintes casos Gastrointestinais: sintomas graves (dor abdominal, diarreia grave ou alteração significativa do número de defecações, sangue nas fezes, hemorragia gastrointestinal, perfuração gastrointestinal). Hepáticas: elevações graves na aspartato aminotransferase (AST), alanina aminotransferase (ALT), bilirrubina total ou sintomas de hepatotoxicidade. Tecidos cutâneos: erupção cutânea potencialmente fatal (incluindo síndrome de Stevens-Johnson ou necrólise epidérmica tóxica) ou prurido grave disseminado interferindo com as atividades diárias ou requerendo intervenção médica. Neurológicas: aparecimento ou agravamento de neuropatia grave motora ou sensorial. Outros sistemas: nefrite, pneumonite, pancreatite, miocardite não infecciosa.									
	Referência: 1. LEBBÉ; et al. Evaluation of Two Dosing Regimens for Nivolumab in Combination With Ipilimumab in Patients With Advcaned Melanoma: Results From the Phase IIIb/IV CheckMate 511 Trial; Journal of Clinical Oncology; Nº. 11; Pages: 867-875; 2019. 2. WOLCHOK; et al. Check Mate 067: 6.5-year outcomes in patients (pts) with advcaned melanoma; Journal of Clinical Oncology; Nº. 39; Page: 9506; 2021.									

Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo
Nivolumabe 3 Ipilimumabe 1	1º.	Nivolumabe	3mg/kg	E.V S.F 0,9% 100mL [1-10mg/mL]	30 minutos	D1	14 dias	4 Ciclos Seguido de nivo	Mínimo	Primeira vez: 3:30
	2º.	Ipilimumabe	1mg/kg	E.V S.F 0,9% 1mL/mg [1-4mg/mL]	90 minutos	D1	42 dias			Nivolumabe: 2:00
	3º.	S.F 0,9%	1 Frasco	E.V S.F 0,9% 100mL	10 minutos	D1	14, 42 dias			Ipilimumabe: 3:00
	Observações: Quando aplicados no mesmo dia aguardar 30 minutos após o término da infusão do Nivolumabe antes de iniciar o Ipilimumabe. Nivolumabe: Volume total da infusão não deve exceder 160mL, para pacientes com peso corporal <40kg o volume total de infusão não deve exceder 4mL/kg. A redução da dose não é recomendada. Não é necessário ajuste de dose em idosos, com insuficiência renal leve ou moderada ou com insuficiência hepática leve. Notas: - Nos ensaios clínicos, os pacientes poderiam ser tratados após a progressão, desde que apresentassem um benefício clínico e não apresentassem efeitos adversos substanciais, conforme avaliado pelo investigador. - Os doentes devem ser avaliados relativamente à resposta tumoral após 12 semanas, ou seja, após o tratamento de indução com a combinação de ipilimumab e nivolumab. - Nos primeiros meses após o início da imunoterapia, alguns pacientes podem apresentar exacerbação tumoral transitória (denominada "pseudo progressão" ou resposta imune). Isto pode manifestar-se como crescimento de lesões existentes ou desenvolvimento de novas lesões antes da posterior regressão do tumor. Embora isso seja raro (5%), pode-se considerar continuar o tratamento e realizar um segundo exame 4 a 6 semanas depois para confirmar a progressão, principalmente se o paciente permanecer bem. Foi observado recall de radiação com inibidores PD1; deve-se considerar o momento de início deste tratamento após um curso prolongado de radioterapia. Ajustes Posológicos: Nivolumabe: Elevações de AST, ALT ou bilirrubina total: Segundo Grau Suspende a(s)dose(s) até que os valores laboratoriais retornem aos valores da linha basal e o tratamento com corticosteroides, se necessário, seja concluído. Terceiro ou Quarto Grau Descontinuar o tratamento permanentemente. Diarreia ou colite: Segundo Ou Terceiro Grau Suspende a(s) dose(s) até que os sintomas sejam resolvidos e o tratamento com corticosteroides seja concluído. Quarto Grau Descontinuar o tratamento permanentemente. Pneumonite: Segundo Grau Suspende a(s) dose(s)até que os sintomas sejam resolvidos, as anormalidades radiográficas melhorem, e o tratamento com corticosteroides seja concluído. Terceiro ou Quarto Grau Descontinuar o tratamento permanentemente. Hipotireoidismo, hipertireoidismo, hipofisite, insuficiência adrenal, diabetes: Segundo Ou Terceiro Grau Suspende a(s) dose(s) até que os sintomas sejam resolvidos e o tratamento com corticosteroides (se necessário para os sintomas de inflamação aguda) seja concluído. O tratamento deve ser mantido na presença de terapia de reposição hormonal, contanto que nenhum sintoma esteja presente. Quarto Grau Descontinuar o tratamento permanentemente. Erupção cutânea: Terceiro Grau Suspende a(s) dose(s) até que os sintomas estejam resolvidos e o tratamento com corticosteroides seja concluído. Quarto Grau Descontinuar o tratamento permanentemente. Toxicidade renal: Segundo Ou Terceiro Grau Suspende a(s) dose(s) até que os valores de creatinina retornem aos valores da linha basal e o tratamento com corticosteroides seja concluído. Quarto Grau Descontinuar o tratamento permanentemente. Ipilimumabe: Reações relacionadas com a infusão: Interromper a infusão e instituir tratamento médico apropriado. Dependendo da gravidade da reação relacionada com a infusão, ponderar descontinuar a infusão ou administrar esteroides e anti-histamínicos. Para reações à infusão graves ou potencialmente fatais, descontinuar o tratamento permanentemente, Interromper a infusão nos seguintes casos Gastrointestinais: sintomas graves (dor abdominal, diarreia grave ou alteração significativa do número de defecações, sangue nas fezes, hemorragia gastrointestinal, perfuração gastrointestinal). Hepáticas: elevações graves na aspartato aminotransferase (AST), alanina aminotransferase (ALT), bilirrubina total ou sintomas de hepatotoxicidade. Tecidos cutâneos: erupção cutânea potencialmente fatal (incluindo síndrome de Stevens-Johnson ou necrólise epidérmica tóxica) ou prurido grave disseminado interferindo com as atividades diárias ou requerendo intervenção médica. Neurológicas: aparecimento ou agravamento de neuropatia grave motora ou sensorial. Outros sistemas: nefrite, pneumonite, pancreatite, miocardite não infecciosa.									
	Referência: 1. LEBBÉ; et al. Evaluation of Two Dosing Regimens for Nivolumab in Combination With Ipilimumab in Patients With Advcaned Melanoma: Results From the Phase IIIB/IV CheckMate 511 Trial; Journal of Clinical Oncology; Nº. 11; Pages: 867-875; 2019. 2. WOLCHOK; et al. Check Mate 067: 6.5-year outcomes in patients (pts) with advcaned melanoma; Journal of Clinical Oncology; Nº. 39; Page: 9506; 2021.									

Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo
	1º.	Nivolumabe 480mg/ Relatlimabe 160mg (doses fixas com relativimabe/nivolumabe) Cada frasco (240mg/80mg)/20mL	480mg/160mg	E.V S.F 0,9% ≥12 anos e ≥40kg: Até 160mL de S.F 0,9% ou S.G 5% Adultos que pesam <40 kg: 4mL/kg [1-4mg/mL]	30 minutos	D1	28 dias	P.D T.L	Mínimo	2:00
	3º.	S.F 0,9%	1 Frasco	E.V S.F 0,9% 100mL	10 minutos	D1				
Modificações gerais de dosagem para reações adversas imunomediadas (IMARs): IMARs graves (Terceiro Grau): retenção IMARs de Quarto Grau ou graves recorrentes (Terceiro Grau) com risco de vida que requerem tratamento imunossupressor sistêmico ou incapacidade de reduzir a dose de corticosteroides para 10mg ou menos de prednisona ou equivalente por dia dentro de 12 semanas após o início dos esteroides: Descontinuar permanentemente. Pneumonite: Segundo Grau: Terapia de retenção; retomar quando ocorrer resolução completa ou parcial Primeiro Grau após redução gradual do corticosteroide Descontinuar permanentemente se não houver resolução completa ou parcial dentro de 12 semanas após o início dos esteroides ou incapacidade de reduzir a prednisona ≤10mg/dia (ou equivalente) dentro de 12 semanas após o início dos esteroides Terceiro ou Quarto Grau: Descontinuar permanentemente Colite: Segundo Ou Terceiro Grau: Terapia de retenção; retomar quando ocorrer resolução completa ou parcial Primeiro Grau após redução gradual do corticosteroide Descontinuar permanentemente se não houver resolução completa ou parcial dentro de 12 semanas após o início dos esteroides ou incapacidade de reduzir a prednisona ≤10mg/dia (ou equivalente) dentro de 12 semanas após o início dos esteroides Quarto Grau: Descontinuar permanentemente Nivolumabe Relatlimabe Hepatite: AST ou ALT aumenta para >3 e ≤8x LSN ou bilirrubina [TB] total aumenta para >1,5 e <3x LSN: Suspende terapia; retomar quando ocorrer resolução completa ou parcial Primeiro Grau após redução gradual do corticosteroide Descontinuar permanentemente se não houver resolução completa ou parcial dentro de 12 semanas após o início dos esteroides ou incapacidade de reduzir a prednisona ≤10mg/dia (ou equivalente) dentro de 12 semanas após o início dos esteroides AST ou ALT aumenta para >8x LSN ou TB aumenta para >3x LSN: Descontinuar permanentemente Endocrinopatias: Terceiro ou Quarto Grau: Suspende até que seja clinicamente estável ou descontinuar permanentemente, dependendo da gravidade Nefrite com disfunção renal: Segundo Ou Terceiro Grau aumento da creatinina no sangue: Terapia de retenção; retomar quando ocorrer resolução completa ou parcial Primeiro Grau após redução gradual do corticosteroide Descontinuar permanentemente se não houver resolução completa ou parcial dentro de 12 semanas após o início dos esteroides ou incapacidade de reduzir a prednisona ≤10mg/dia (ou equivalente) dentro de 12 semanas após o início dos esteroides Quarto Grau aumento da creatinina no sangue: Descontinuar permanentemente Condições dermatológicas esfoliativas: Suspeita de Síndrome de Stevens-Johnson (SJS), necrólise epidérmica tóxica (TEN) ou Erupção cutânea medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistêmicos (DRESS): Suspende terapia SJS, TEN ou DRESS confirmados: Descontinuar permanentemente Miocardite: Segundo Grau, 3 ou 4: Descontinuar permanentemente Toxicidades neurológicas: Segundo Grau: Terapia de retenção; retomar quando ocorrer resolução completa ou parcial Primeiro Grau após redução gradual do corticosteroide-Descontinuar permanentemente se não houver resolução completa ou parcial dentro de 12 semanas após o início dos esteroides ou incapacidade de reduzir a prednisona ≤10mg/dia (ou equivalente) dentro de 12 semanas após o início dos esteroides Terceiro ou Quarto Grau: Descontinuar permanentemente Reações relacionadas com a perfusão: Primeiro ou Segundo Grau: Interrupção ou lentidão da velocidade de infusão Terceiro ou Quarto Grau: Descontinuar permanentemente Compromisso renal: Leve: ou moderada (TFGe 30-89 mL/min/1,73 m2): Não é necessário ajuste posológico Grave: Os efeitos na farmacocinética do nivolumab e do relativimabe são desconhecidos Compromisso hepático: Leve: ou moderado (TB ≤3x LSN e qualquer AST): Não é necessário ajuste posológico Grave: Os efeitos na farmacocinética do nivolumab e do relativimabe são desconhecidos										
Referência: 1. Tawbi, H. A., D. Schadendorf, E. J. Lipson, et al. 2022. "Relatlimab and Nivolumab versus Nivolumab in Untreated Advanced Melanoma." N Engl J Med 386(1):24-34.										

Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo
	1º.	Pembrolizumabe	200mg	E.V S.F 0,9% 100mL [1-10mg/mL]	30 minutos	D1	21 dias	Máximo de 2 anos	Mínimo	2:00
	2º.	S.F 0,9%	1 Frasco	E.V S.F 0,9% 100mL	10 minutos	D1				
Pembrolizumabe (3w)	Redução da dose não é recomendada.									
	Não é necessário ajuste de dose em idosos, insuficiência renal leve ou moderada ou insuficiência hepática leve.									
	Hepatite imunitária: Os doentes devem ser monitorizados quanto a alterações da função hepática (no início do tratamento, periodicamente durante o tratamento e conforme indicado com base na avaliação clínica) e sintomas de hepatite e devem ser excluídas outras causas. Devem ser administrados corticosteroides (dose inicial de 0,5-1mg/kg/dia (para acontecimentos de Segundo Grau) e de 1-2mg/kg/dia (para acontecimentos de Maior ou igual ao Terceiro Grau) de Prednisona ou equivalente seguido de redução lenta) e, com base na gravidade do aumento das enzimas hepáticas, o Pembrolizumabe deve ser suspenso ou interrompido definitivamente.									
	Nefrite imunitária: Os doentes devem ser monitorizados quanto a alterações da função renal e devem ser excluídas outras causas de disfunção renal. Devem ser administrados corticosteroides para acontecimentos de Segundo Grau (dose inicial de 1-2mg/kg/dia de Prednisona ou equivalente seguido de redução lenta) e, com base na gravidade do aumento da creatinina, o Pembrolizumabe deve ser suspenso para nefrite de Segundo Grau e interrompido definitivamente para nefrite de Terceiro ou Quarto Grau.									
	Pneumonite imunitária: A suspeita de pneumonite deve ser confirmada através de exames imagiológicos e devem ser excluídas outras causas. Devem ser administrados corticosteroides para acontecimentos de Segundo Grau (dose inicial de 1-2mg/kg/dia de Prednisona ou equivalente, seguido de redução lenta); Pembrolizumabe deve ser suspenso para pneumonite de Segundo Grau, e interrompido definitivamente para pneumonite de Terceiro Grau, Quarto Grau ou Segundo Grau recorrente.									
	Endocrinopatias imunomediada: Relatou-se hipofisite. Monitorar os pacientes quanto a sinais e sintomas de hipofisite (incluindo hipopituitarismo e insuficiência adrenal secundária) e excluir outras causas. Administrar corticosteroides para tratar insuficiência adrenal secundária e reposição hormonal adicional conforme indicado clinicamente, suspender em caso de hipofisite moderada (Segundo Grau), suspender ou descontinuar em caso de hipofisite grave (Terceiro Grau) ou com risco de morte. (Quarto Grau). Relatou-se diabetes mellitus tipo 1, incluindo cetoacidose diabética. Monitorar os pacientes quanto a hiperglicemia ou outros sinais e sintomas de diabetes. Administrar insulina em caso de diabetes tipo 1 e suspender em caso de hiperglicemia grave até atingir o controle metabólico. Distúrbios tireoideanos foram relatados, e podem ocorrer a qualquer momento no tratamento; portanto, monitorar os pacientes quanto a alterações na função tireoidiana (no início do tratamento, periodicamente durante o tratamento e conforme indicado com base na avaliação clínica) e sinais e sintomas clínicos de distúrbios tireoideanos. O hipotireoidismo pode ser controlado com terapia de reposição sem interrupção do tratamento e sem corticosteroides. O hipertireoidismo pode ser controlado sintomaticamente. Suspender ou descontinuar em caso de hipertireoidismo grave (Terceiro Grau) ou com risco de morte (Quarto Grau).									
	Reações graves de pele: Reações graves de pele imunomediadas foram reportadas. Pacientes com suspeita de reações graves de pele devem ser monitorados e outras causas devem ser excluídas. Baseada na gravidade da reação adversa, suspender ou descontinuar permanentemente o tratamento e administrar corticosteróides. Foram reportados casos de síndrome de Stevens-Johnson (SJS) e necrólise epidérmica tóxica (NET), alguns casos com desfechos fatais, em pacientes tratados. Em caso de sinais ou sintomas de SJS ou NET, suspender o tratamento e encaminhar o paciente para atendimento especializado para avaliação e tratamento. Em caso de confirmação de SJS ou NET, descontinuar permanentemente o tratamento com Pembrolizumabe.									
	Reações relacionadas com a infusão: Reações graves à infusão, incluindo hipersensibilidade e anafilaxia, foram relatadas. Em caso de reações graves à infusão, parar a infusão e descontinuar permanentemente. Os pacientes com reação leve ou moderada à infusão podem continuar a receber Pembrolizumabe desde que mantidos sob cuidadosa observação; pode-se considerar a pré-medicação com antipirético e anti-histamínico.									
	Outras reações adversas imunomediada: As seguintes reações adversas imunomediadas clinicamente significantes adicionais foram relatadas em menos de 1% de pacientes tratados: uveíte, miosite, síndrome de Guillain-Barré e pancreatite. Têm sido relatados casos dessas reações adversas imunomediadas, alguns dos quais graves, em estudos clínicos ou no uso pós-comercialização. A seguinte reação adversa foi reportada em outros estudos clínicos ou em uso pós comercialização: miocardite. Rejeição de transplante de órgãos sólidos foi relatada no uso pós-comercialização em pacientes tratados. O tratamento pode aumentar o risco de rejeição em receptores de transplante de órgãos sólidos. Considere o benefício do tratamento com Pembrolizumabe versus o risco da possibilidade de rejeição de órgãos nesses pacientes.									
	Referência: 1. RIBAS; et al. Association of Pembrolizumabe with tumor response and survival among patients with advcaned melanoma; JAMA; Nº. 15; Page: 315. 2. ROBERT; et al. Pembrolizumabe versus Ipilimumab in Advcaned Melanoma; New England Journal of Medicine; 2015.									

Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo
	1º.	Pembrolizumabe	400mg	E.V S.F 0,9% 100mL [1-10mg/mL]	30 minutos	D1	42 dias	Máximo de 2 anos	Mínimo	2:00
	2º.	S.F 0,9%	1 Frasco	E.V S.F 0,9% 100mL	10 minutos	D1				
Pembrolizumabe (6w)	Redução da dose não é recomendada.									
	Não é necessário ajuste de dose em idosos, insuficiência renal leve ou moderada ou insuficiência hepática leve.									
	Hepatite imunitária: Os doentes devem ser monitorizados quanto a alterações da função hepática (no início do tratamento, periodicamente durante o tratamento e conforme indicado com base na avaliação clínica) e sintomas de hepatite e devem ser excluídas outras causas. Devem ser administrados corticosteroides (dose inicial de 0,5-1mg/kg/dia (para acontecimentos de Segundo Grau) e de 1-2mg/kg/dia (para acontecimentos de Maior ou igual ao Terceiro Grau) de Prednisona ou equivalente seguido de redução lenta) e, com base na gravidade do aumento das enzimas hepáticas, o Pembrolizumabe deve ser suspenso ou interrompido definitivamente.									
	Nefrite imunitária: Os doentes devem ser monitorizados quanto a alterações da função renal e devem ser excluídas outras causas de disfunção renal. Devem ser administrados corticosteroides para acontecimentos de Segundo Grau (dose inicial de 1-2mg/kg/dia de Prednisona ou equivalente seguido de redução lenta) e, com base na gravidade do aumento da creatinina, o Pembrolizumabe deve ser suspenso para nefrite de Segundo Grau e interrompido definitivamente para nefrite de Terceiro ou Quarto Grau.									
	Pneumonite imunitária: A suspeita de pneumonite deve ser confirmada através de exames imagiológicos e devem ser excluídas outras causas. Devem ser administrados corticosteroides para acontecimentos de Segundo Grau (dose inicial de 1-2mg/kg/dia de Prednisona ou equivalente, seguido de redução lenta); Pembrolizumabe deve ser suspenso para pneumonite de Segundo Grau, e interrompido definitivamente para pneumonite de Terceiro Grau, Quarto Grau ou Segundo Grau recorrente.									
	Endocrinopatias imunomediada: Relatou-se hipofisite. Monitorar os pacientes quanto a sinais e sintomas de hipofisite (incluindo hipopituitarismo e insuficiência adrenal secundária) e excluir outras causas. Administrar corticosteroides para tratar insuficiência adrenal secundária e reposição hormonal adicional conforme indicado clinicamente, suspender em caso de hipofisite moderada (Segundo Grau), suspender ou descontinuar em caso de hipofisite grave (Terceiro Grau) ou com risco de morte. (Quarto Grau). Relatou-se diabetes mellitus tipo 1, incluindo cetoacidose diabética. Monitorar os pacientes quanto a hiperglicemia ou outros sinais e sintomas de diabetes. Administrar insulina em caso de diabetes tipo 1 e suspender em caso de hiperglicemia grave até atingir o controle metabólico. Distúrbios tireoideanos foram relatados, e podem ocorrer a qualquer momento no tratamento; portanto, monitorar os pacientes quanto a alterações na função tireoidiana (no início do tratamento, periodicamente durante o tratamento e conforme indicado com base na avaliação clínica) e sinais e sintomas clínicos de distúrbios tireoideanos. O hipotireoidismo pode ser controlado com terapia de reposição sem interrupção do tratamento e sem corticosteroides. O hipertireoidismo pode ser controlado sintomaticamente. Suspender ou descontinuar em caso de hipertireoidismo grave (Terceiro Grau) ou com risco de morte (Quarto Grau).									
	Reações graves de pele: Reações graves de pele imunomediadas foram reportadas. Pacientes com suspeita de reações graves de pele devem ser monitorados e outras causas devem ser excluídas. Baseada na gravidade da reação adversa, suspender ou descontinuar permanentemente o tratamento e administrar corticosteróides. Foram reportados casos de síndrome de Stevens-Johnson (SJS) e necrólise epidérmica tóxica (NET), alguns casos com desfechos fatais, em pacientes tratados. Em caso de sinais ou sintomas de SJS ou NET, suspender o tratamento e encaminhar o paciente para atendimento especializado para avaliação e tratamento. Em caso de confirmação de SJS ou NET, descontinuar permanentemente o tratamento com Pembrolizumabe.									
	Reações relacionadas com a infusão: Reações graves à infusão, incluindo hipersensibilidade e anafilaxia, foram relatadas. Em caso de reações graves à infusão, parar a infusão e descontinuar permanentemente. Os pacientes com reação leve ou moderada à infusão podem continuar a receber Pembrolizumabe desde que mantidos sob cuidadosa observação; pode-se considerar a pré-medicação com antipirético e anti-histamínico.									
	Outras reações adversas imunomediada: As seguintes reações adversas imunomediadas clinicamente significantes adicionais foram relatadas em menos de 1% de pacientes tratados: uveíte, miosite, síndrome de Guillain-Barré e pancreatite. Têm sido relatados casos dessas reações adversas imunomediadas, alguns dos quais graves, em estudos clínicos ou no uso pós-comercialização. A seguinte reação adversa foi reportada em outros estudos clínicos ou em uso pós comercialização: miocardite. Rejeição de transplante de órgãos sólidos foi relatada no uso pós-comercialização em pacientes tratados. O tratamento pode aumentar o risco de rejeição em receptores de transplante de órgãos sólidos. Considere o benefício do tratamento com Pembrolizumabe versus o risco da possibilidade de rejeição de órgãos nesses pacientes.									
	Referência: 1. RIBAS; et al. Association of Pembrolizumabe with tumor response and survival among patients with advcaned melanoma; JAMA; Nº. 15; Page: 315. ROBERT; et al. Pembrolizumabe versus Ipilimumab in Advcaned Melanoma; New England Journal of Medicine; 2015.									

Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo
	1º.	Temozolamida Cápsulas 5mg, 20mg 100mg, 140mg 180mg, 250mg	200mg/m²	V.O	1 vez ao dia	D1-D5	28 dias	Contínuo até a progressão da doença ou toxicidade inaceitável (reavaliar após 2 a 3 ciclos e interromper se não houver resposta)	Mínimo	Retirada 30 minutos

Ajustes posológicos: Se os pacientes estiverem recebendo simultaneamente dexametasona, a dose de dexametasona não deve ser alterada na mesma semana em que o paciente está recebendo temozolamida, pois isso torna difícil saber se quaisquer problemas que surgem são um efeito colateral da droga ou um resultado da dose reduzida de esteroides.

Temozolamida	Níveis de dose de temozolamida		
	Nível de dose	Dose (dia 1 a 5)	Comentários
	-1	100mg/m²/dia	Redução se toxicidade prévia
	0	150mg/m²/dia	Esta é a dose inicial no ciclo 1
	+1	200mg/m²/dia	Esta é a dose escalonada a partir do ciclo 2 (na ausência de toxicidade)
	Toxicidade hematológica		
	Contagem Absoluta de Neutrófilos x 10 ⁹ /L (exame de sangue pré-tratamento)		
	1.000 a menos de 1.500	Adie o tratamento até a recuperação. Retomar a temozolamida na mesma dose	
	menos de 1,0	Adie o tratamento até a recuperação. Reduzir a temozolamida em um nível de dose	
	Neutropenia febril	Adie o tratamento até a recuperação. Reduzir a temozolamida em um nível de dose	
	Plaquetas x 10 ⁹ /L (exame de sangue pré-tratamento)		
	50 a menos de 100	Adie o tratamento até a recuperação. Retomar a temozolamida na mesma dose	
	menos de 50	Adie o tratamento até a recuperação. Reduzir a temozolamida em um nível de dose	
	Insuficiência renal		
	Não são necessárias modificações de dose		
	Insuficiência hepática		
	Disfunção hepática (no início)		
	Não é necessária modificação de dose		
	Hepatotoxicidade durante o tratamento (exame de sangue pré-tratamento)		
	Segundo Grau	Adiar o tratamento até a recuperação para Primeiro Grau ou menos e depois retomar a temozolamida na mesma dose	
	Terceiro Grau	Adiar o tratamento até a recuperação para Primeiro Grau ou menos e, em seguida, reduzir a temozolamida em um nível de dose	
	Quarto Grau	Cessar a temozolamida	

Referência:

- Middleton, M. R., J. J. Grob, N. Aaronson, et al. 2000. "Randomized phase III study of temozolomide versus dacarbazine in the treatment of patients with advanced metastatic malignant melanoma." J Clin Oncol 18(1):158-166.
- Patel, P. M., S. Suciú, L. Mortier, et al. 2011. "Extended schedule, escalated dose temozolomide versus dacarbazine in stage IV melanoma: final results of a randomised phase III study (EORTC 18032)." Eur J Cancer 47(10):1476-1483.

Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo
Vemurafenibe	1º.	Vemurafenibe Comprimido 240mg	960mg	V.O	12/12 horas	Contínuo	Contínuo	T.L. P.D.	Mínimo	Retirada 30 minutos
	Ajustes posológicos: Não são recomendadas reduções de dose que resultem numa dose inferior a 480mg duas vezes por dia.									
	Modificações ou interrupções de dose não são recomendadas para carcinoma espinocelular cutâneo (CCEC).									
	Insuficiência renal									
	Depuração de creatinina (mL/min)									
	30 a 50			Não são necessárias reduções de dose						
	menos de 30			Dados limitados; usar com cautela em pacientes com insuficiência renal grave						
	Insuficiência hepática									
	Disfunção hepática									
	Na linha de base:									
	Leve		Não são necessárias reduções de dose							
	Moderado		Não são necessárias reduções de dose							
	Grave		Dados limitados; usar com cautela em pacientes com insuficiência hepática grave							
	Durante o tratamento:									
	Bilirrubina , Transaminases (ALT/SPGT e AST/SGOT) , Fosfatase alcalina (ALP)									
	Primeiro Grau		Manter vemurafenibe na dose de 960mg duas vezes ao dia							
	Segundo Grau ou Terceiro Grau		Suspender o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir vemurafenibe para 720mg duas vezes ao dia Segunda ocorrência: Reduzir vemurafenibe para 480mg duas vezes ao dia Terceira ocorrência: Cessar vemurafenibe							
	Quarto Grau		Suspender o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir vemurafenibe para 480mg duas vezes ao dia Segunda ocorrência: Cessar vemurafenibe							
	Prolongamento do intervalo QT									
	QTc >500ms no início do estudo			Tratamento com vemurafenibe não recomendado						
	QTc >500ms durante o tratamento e a alteração do valor pré-tratamento permanece ≤60ms			Suspender o tratamento com vemurafenibe até que o QTc diminua para <500ms e reduzir a dose da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir vemurafenibe em²40mg de manhã e à noite Segunda ocorrência: Reduzir vemurafenibe em²40mg de manhã e à noite (ou considerar a interrupção do vemurafenibe se a dose já tiver sido reduzida para 480mg duas vezes ao dia) Terceira ocorrência: considerar a suspensão do vemurafenibe						
	O aumento do QTc atinge valores >500ms e >60ms de alteração em relação aos valores pré-tratamento			Suspender o tratamento com vemurafenibe e procurar avaliação de um cardiologista Considere a interrupção do vemurafenibe						
	Fotossensibilidade									
	Primeiro Grau ou Segundo Grau (tolerável)		Manter vemurafenibe na dose de 960mg duas vezes ao dia Aconselhar proteção solar completa e tratamento sintomático							
	Segundo Grau (intolerável) ou Terceiro Grau		Suspender o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir vemurafenibe para 720mg duas vezes por dia Segunda ocorrência: Reduzir vemurafenibe para 480mg duas vezes por dia Terceira ocorrência: Considerar a interrupção de vemurafenibe							
	Quarto Grau		Considerar a interrupção do vemurafenibe ou suspender o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir vemurafenibe para 480mg duas vezes por dia Segunda ocorrência: Considerar a interrupção do vemurafenibe							
	Erupção cutânea maculopapular									
	Primeiro Grau ou Segundo Grau (tolerável)			Manter vemurafenibe na dose de 960mg duas vezes ao dia Tratamento sintomático, por exemplo, corticosteróides tópicos						
	Segundo Grau (intolerável) ou Terceiro Grau			Tratamento sintomático, por exemplo, corticosteróides tópicos Suspender o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir vemurafenibe para 720mg duas vezes por dia Segunda ocorrência: Reduzir vemurafenibe para 480mg duas vezes por dia Terceira ocorrência: Considerar a interrupção de vemurafenibe						
	Referência: 1. CHAPMAN; et al. Vemurafenib in patients with BRAFV600 mutation-positive metastatic melanoma: final overall survival results of the randomized BRIM-3 study; Ann Oncology; 2017.									

Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo
	1º.	Vemurafenibe Comprimido 240mg	960mg	V.O	12/12 horas	D1-D29 Contínuo	29 dias	T.L. P.D.	Mínimo	Retirada 30 minutos
	2º.	Cobimetinibe Comprimido 20mg	60mg	V.O	1 vez ao dia	D1-D21				
Vemurafenibe Cobimetinibe	Ajustes posológicos:									
	Não são recomendadas reduções de dose que resultem numa dose inferior a 480mg duas vezes por dia.									
	Modificações ou interrupções de dose não são recomendadas para carcinoma espinocelular cutâneo (CCEC).									
	Insuficiência renal									
	Depuração de creatinina (mL/min)									
	30 a 50			Não são necessárias reduções de dose						
	menos de 30			Dados limitados; usar cobimetinibe e vemurafenibe com cautela em pacientes com insuficiência renal grave						
	Insuficiência hepática									
	Disfunção hepática									
	Na linha de base:									
	Leve			Não são necessárias reduções de dose						
	Moderado			Não são necessárias reduções de dose						
	Grave			Dados limitados; usar com cautela cobimetinibe e vemurafenibe em pacientes com insuficiência hepática grave						
	Durante o tratamento:									
	Bilirrubina , Transaminases (ALT/SPGT e AST/SGOT) , Fosfatase alcalina (ALP)									
	Primeiro Grau		Continuar cobimetinibe e vemurafenibe na dose atual							
	Segundo ou Terceiro Grau		Suspender o tratamento com cobimetinibe e vemurafenibe até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir vemurafenibe para 720mg duas vezes por dia. Continuar cobimetinibe na dose atual Segunda ocorrência: Reduzir vemurafenibe para 480mg duas vezes ao dia. Continuar cobimetinibe na dose atual Terceira ocorrência: Cessar cobimetinibe e vemurafenibe							
	Quarto Grau		Suspender o tratamento com cobimetinibe e vemurafenibe até que a toxicidade seja resolvida para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir vemurafenibe para 480mg duas vezes por dia e reduzir cobimetinibe para 40mg uma vez por dia Segunda ocorrência: Cessar cobimetinibe e vemurafenibe							
	Prolongamento do intervalo QT									
	QTc >500ms no início do estudo			Tratamento com vemurafenibe não recomendado						
	QTc >500ms durante o tratamento e a alteração do valor pré-tratamento permanece ≤60ms			Suspender o tratamento com cobimetinibe e vemurafenibe até que o QTc diminua para <500ms e reduzir a dose da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir a dose de vemurafenibe em²40mg de manhã e à noite. Continuar o cobimetinibe na dose atual Segunda ocorrência: Reduzir a dose de vemurafenibe em²40mg de manhã e à noite e continuar o cobimetinibe na dose atual (ou considerar a interrupção do cobimetinibe e vemurafenibe se a dose de vemurafenibe já tiver sido reduzida para 480mg duas vezes por dia) Terceira ocorrência: considerar a suspensão de cobimetinibe e vemurafenibe						
	O aumento do QTc atinge valores >500ms e >60ms de alteração em relação aos valores pré-tratamento			Suspender o tratamento com cobimetinibe e vemurafenibe e procurar avaliação de um cardiologista. Considere a suspensão de cobimetinibe e vemurafenibe						
	Redução da fração de ejeção do ventrículo esquerdo (Fração de Ejeção Ventricular)									
	Assintomático, fração de ejeção do ventrículo esquerdo (Fração de Ejeção Ventricular) <50% (ou 40 – 49% e ≥10% de diminuição absoluta em relação ao valor basal)			Suspenda o tratamento com cobimetinibe e vemurafenibe e procure opinião cardiológica. Uma vez recuperada a função cardíaca, considere continuar com vemurafenibe na dose atual e reduzir a dose de cobimetinibe da seguinte forma, com monitoramento rigoroso: Primeira ocorrência: Reduzir o cobimetinibe para 40mg uma vez ao dia Segunda ocorrência: Reduzir o cobimetinibe para 20mg uma vez ao dia Terceira ocorrência: Cessar o cobimetinibe. Considere continuar a monoterapia com vemurafenibe						
	Disfunção ventricular esquerda sintomática ou se a Fração de Ejeção Ventricular não se recuperar			Suspenda o tratamento com cobimetinibe e vemurafenibe e procure opinião cardiológica. Considere a interrupção do cobimetinibe. Uma vez recuperada a função cardíaca, considerar continuar a monoterapia com vemurafenibe						
	Fotossensibilidade									
Primeiro Grau ou Segundo Grau (tolerável)			Continue com o tratamento com cobimetinibe e vemurafenibe. Aconselhar proteção solar completa e tratamento sintomático							
Segundo Grau (intolerável) ou Terceiro Grau			Suspender o tratamento com cobimetinibe e vemurafenibe até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir vemurafenibe para 720mg duas vezes por dia. Continuar o cobimetinibe na dose atual. Segunda ocorrência: Reduzir vemurafenibe para 480mg duas vezes ao dia. Continuar o cobimetinibe na dose atual							

		Terceira ocorrência: considerar a suspensão do cobimetinibe e vemurafenibe
	Quarto Grau	Considerar a interrupção de cobimetinibe e vemurafenibe ou suspender o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir vemurafenibe para 480mg duas vezes por dia. Continuar o cobimetinibe na dose atual Segunda ocorrência: Considerar a suspensão do cobimetinibe e vemurafenibe.
Erupção cutânea maculopapular		
	Primeiro Grau ou Segundo Grau (tolerável)	Continue com o tratamento com cobimetinibe e vemurafenibe. Tratamento sintomático, por exemplo, corticosteróides tópicos
	Segundo Grau (intolerável) ou Terceiro Grau	Tratamento sintomático, por exemplo, corticosteróides tópicos Suspender o tratamento com cobimetinibe e vemurafenibe até que a toxicidade seja resolvida para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir vemurafenibe para 720mg duas vezes por dia. Continuar o cobimetinibe na dose atual. Segunda ocorrência: reduzir vemurafenibe para 480mg duas vezes ao dia. Continuar o cobimetinibe na dose atual Terceira ocorrência: considerar a interrupção do cobimetinibe e vemurafenibe
Erupção cutânea acneiforme		
	Primeiro Grau ou Segundo Grau (tolerável)	Continue com o tratamento com cobimetinibe e vemurafenibe. Tratamento sintomático, por exemplo, corticosteróides tópicos, antibióticos tópicos ou sistêmicos
	Segundo Grau (intolerável), Terceiro ou Quarto Grau	Tratamento sintomático, por exemplo, corticosteróides tópicos, antibióticos tópicos ou sistêmicos Suspender o tratamento com cobimetinibe e vemurafenibe até que a toxicidade seja resolvida para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose da seguinte forma: Primeira ocorrência: reduzir o cobimetinibe para 40mg uma vez por dia. Continuar vemurafenibe na dose atual Segunda ocorrência: reduzir cobimetinibe para 20mg uma vez ao dia. Continuar vemurafenibe na dose atual Terceira ocorrência: considerar a suspensão do cobimetinibe. Considere continuar a monoterapia com vemurafenibe
Retinopatia serosa		
	Qualquer ocorrência	Encaminhamento imediato para revisão oftalmológica Suspender o tratamento com cobimetinibe e vemurafenibe até que os sintomas visuais tenham resolvido para Primeiro Grau ou menos. Considere modificação da dose ou descontinuação do tratamento
Referência:		
1. LARKIN; et al. Combined Vemurafenib and Cobimetinib in BRAF-mutated Melanoma; New England Journal of Medicine; Nº. 371; Page: 1867-1876; 2014.		

Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo
	1º.	Akynzeo 300mg/0,56mg (não SUS) Cápsula ou	1 Cápsula	V.O	N.A	D1	21 dias	T.L. P.D.	Alto	D1: 7:30 D3: 2:00
		Ondansetrona	16mg	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1				
	2º.	Dexametasona	10mg	E.V S.F 0,9% 1000mL	90 minutos	D1				
		Cloreto de Potássio 19,1% Sulfato de Magnésio 10% 1000mg	1 Ampola							
	4º.	Cisplatina	75mg/m²	E.V S.F 0,9% 500mL	120 minutos	D1				
	4º.	Manitol 20%	1 Frasco	250mL	120 minutos	D1				
	5º.	Fluorouracila	1000mg/m²	E.V Infusor Elastomérico Volume Final 99mL	2 bolsas de 48 horas	D1-D2 D3-D4				
	6º.	Hidratação	1 Frasco	E.V S.F 0,9% 1000mL	50 minutos	D1				
	7º.	Dexametasona Comprimido 4mg	4mg	V.O	N.A	D2-D4 12/12 horas				
	8º.	Ondansetrona Comprimido 8mg	8mg	V.O	N.A	D2-D4 12/12 horas SUS				
CF Cisplatina Fluorouracila	Ajustes posológicos:									
	Contagem Absoluta de Neutrófilos x 10 ⁹ /L (exame de sangue pré-tratamento)									
	1.000 a menos de 1.500		O tratamento deve continuar se o paciente estiver clinicamente bem.							
	500 a menos de 1.000		Adiar o tratamento até a recuperação							
	menos de 500		Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir a cisplatina e o fluorouracil em 25% nos ciclos subsequentes							
	Neutropenia febril		Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir a cisplatina e o fluorouracil em 25% nos ciclos subsequentes							
	Plaquetas x 10 ⁹ /L (exame de sangue pré-tratamento)									
	75 a menos de 100		A recomendação geral é adiar, porém se o paciente estiver clinicamente bem pode ser apropriado continuar o tratamento							
	50 a menos de 75		Adiar o tratamento até a recuperação							
	menos de 50		Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir a cisplatina e o fluorouracil em 25% nos ciclos subsequentes							
	Insuficiência renal									
	Cr/Cl (mL/min) *									
	maior ou igual a 70			Não são necessárias modificações de dose						
	50 a menos de 70			Reduzir a cisplatina em 25%						
	30 a menos de 50			Reduzir o fluorouracila em 25% e a cisplatina em 50% ou considerar substituir a cisplatina por carboplatina						
	menos de 30			Reduzir o fluorouracila em 50% e omitir a cisplatina ou considerar a interrupção da quimioterapia						
	Insuficiência hepática									
	Leve			Não são necessárias modificações de dose						
	Moderado			Reduzir o fluorouracila em 25%						
	Grave			Reduzir o fluorouracila em 50%						
Mucosite e estomatite										
Segundo Grau			Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir o fluorouracila em 25% Terceira ocorrência: Reduzir o fluorouracila em 50% Quarta ocorrência: Omitir fluorouracila							
Terceiro ou Quarto Grau			Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir o fluorouracila em 50% Segunda ocorrência: Omitir o fluorouracila							

	Diarréia	
	Segundo Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade seja resolvida para Primeiro Grau ou menos e reduzir as doses para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir fluorouracil em 25% Terceira ocorrência: Reduzir fluorouracil em 50% Quarta ocorrência: Omitir fluorouracila
	Terceiro ou Quarto Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade seja resolvida para Primeiro Grau ou menos e reduzir as doses para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir fluorouracil em 50% Segunda ocorrência: Omitir fluorouracil
	Síndrome mão-pé (ligação à síndrome mão-pé) (eritrodisestesia palmar-plantar)	
	Segundo Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose; Segunda ocorrência: Reduzir o fluorouracil em 25%; Terceira ocorrência: Reduzir o fluorouracil em 50%; Quarta ocorrência: Omitir fluorouracila
	Terceiro Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir o fluorouracil em 50%; Segunda ocorrência: Omitir o fluorouracil
	Neuropatia periférica	
	Segundo Grau que está presente no início do próximo ciclo	Omitir a cisplatina e considerar substituir a cisplatina por carboplatina
	Terceiro ou Quarto Grau	Omitir docetaxel
	Referência: 1. DI LORENZO, G.; et al. Cisplatin and 5-fluorouracil in inoperable, stage IV squamous cell carcinoma of the penis; BJU International; 2012.	

Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo
	1º.	Difenidramina	50mg	E.V S.F 0,9% 100mL	30 minutos	D1	21 dias	3-4 ciclos	Alto	D1: 12:00 D2-D3: 8:00
	2º.	Cimetidina	300mg	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1				
	3º.	Ondansetrona	16mg	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1-D3				
		Dexametasona	D1: 20mg D2-D3: 10mg							
	4º.	Paclitaxel	175mg/m²	E.V S.F 0,9% 500mL S/PVC [0,3-1,2mg/mL]	180 minutos	D1				
	5º.	Sulfato de Magnésio 10% 1000mg	1 Ampola	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1-D3				
	6º.	Cisplatina	25mg/m²	E.V S.F 0,9% 500mL	60 minutos	D1-D3				
	7º.	Ifosfamida	1200mg/m²	E.V S.F 0,9% 460mL	60 minutos	D1-D3				
		Mesna	600mg/m²							
	8º.	Mesna 4 e 8 horas após a Ifosfamida	600mg/m²	V.O	N.A	D1-D3				
	9º.	Hidratação	1 Frasco	E.V S.F 0,9% 500mL	30 minutos	D1-D3				
	10º.	Granulokine	300mcg	S.C Pronto para uso	N.A	D4-D8				
11º.	Ondansetrona Comprimido 8mg	8mg	V.O	N.A	D4-D6 12/12 horas SUS					
TIP Cisplatina Ifosfamida Mesna Paclitaxel	Ajustes posológicos:									
	Toxicidade hematológica									
	Contagem Absoluta de Neutrófilos x 10 ⁹ /L (exame de sangue pré-tratamento)									
	1.000 a menos de 1.500		O tratamento deve continuar se o paciente estiver clinicamente bem							
	500 a menos de 1.000		Retardar o tratamento até a recuperação e considerar a redução da cisplatina e ifosfamida em 25% para os ciclos subsequentes							
	menos de 500		Retardar o tratamento até a recuperação e reduzir a cisplatina, o paclitaxel e a ifosfamida em 25% para os ciclos subsequentes e considerar a redução da cisplatina em 25% para os ciclos subsequentes							
	Neutropenia febril ou atraso prévio para mielossupressão		Retardar o tratamento até a recuperação e reduzir a cisplatina, a ifosfamida e o paclitaxel em 25% para os ciclos subsequentes							
	Recuperação prolongada com mais de duas semanas de atraso ou três atrasos por mielossupressão		Retardar o tratamento até a recuperação e reduzir a cisplatina, a ifosfamida e o paclitaxel em 50% para ciclos subsequentes ou cessar							
	Plaquetas x 10 ⁹ /L (exame de sangue pré-tratamento)									
	75 a menos de 100		A recomendação geral é adiar, no entanto, se o paciente estiver clinicamente bem, pode ser apropriado continuar o tratamento							
	50 a menos de 75		Retardar o tratamento até a recuperação							
	menos de 50		Retardar o tratamento até a recuperação e reduzir a cisplatina, a ifosfamida e o paclitaxel em 25% para os ciclos subsequentes							
	Recomendações de dosagem renal									
	Cl/Cr (mL/min/1,73m²)		Cisplatina				Paclitaxel		Ifosfamida	
	≥60		100% da dose.				Dose completa		Dose completa	
	45-59		Reduzir a cisplatina em 25%				Dose completa		Reduzir em 25%	
	30-44		Reduzir a cisplatina em 50%				Reduzir em 25%		Reduzir em 25%	
	15-29		Omitir cisplatina				Reduzir em 25%		Reduzir em 50%	
	<15 (sem terapia de substituição renal)		Omitir cisplatina				Reduzir em 25%		Reduzir em 50%	
	Hemodiálise		Cisplatina HDI: dialisável; administrar 50% da dose após HD nos dias de diálise; DP: administrar 50% da dose; CRRT: administrar 75% da dose normal; HD: 37,5-50mg/m² a cada 3-4 semanas (50% de redução na dose); CAPD: 37,5-50mg/m² a cada 3-4 semanas (50% de redução na dose); CRRT: 60-75mg/m² a cada 3-4 semanas (25% de redução na dose)							

	Comprometimento hepático	
	Disfunção hepática	
	Leve	Reduzir o paclitaxel e a ifosfamida em 25%
	Moderado	Reduzir a cisplatina e o paclitaxel e a ifosfamida em 25%
	Grave	Reduzir o paclitaxel e a ifosfamida em 50%
	Mucosite e estomatite	
	Segundo Grau	Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir as doses para ciclos subsequentes da seguinte forma Primeira ocorrência: Sem redução da dose Segunda ocorrência: Reduzir cisplatina e paclitaxel e a ifosfamida em 25% Terceira ocorrência: Reduzir cisplatina e paclitaxel e a ifosfamida em 50% Quarta ocorrência: Omitir cisplatina e paclitaxel e a ifosfamida
	Terceiro ou Quarto Grau	Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir as doses para ciclos subsequentes da seguinte forma Primeira ocorrência: Reduzir cisplatina e paclitaxel e a ifosfamida em 50% Segunda ocorrência: Omitir cisplatina e paclitaxel e a ifosfamida
	Neurotoxicidade	
	Terceiro ou Quarto Grau	Interromper o tratamento; considerar trocar protocolo
	Referência:	
	1. PAGLIARO L. C.; et al. Neoadjuvant paclitaxel, ifosfamide, and cisplatin chemotherapy for metastatic penile CANCER: a phase II study. Journal of Clinical Oncology; Nº. 20; 28(24); Page: 3851; 2010.	

Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo
Bicalutamida Gosserrelina	1º.	Bicalutamida Comprimido 50mg	50mg	V.O	1 vez ao dia	Contínuo	Contínuo	30 dias	Mínimo	Aplicação 60 minutos
	2º.	Gosserrelina	10,8mg	S.C	N.A	D1	90 dias	T.L. P.D.		Retirada 30 minutos
	Recomendações de dosagem renal									
	Não é necessária redução da dose na disfunção renal.									
	Insuficiência hepática									
	Disfunção hepática									
	Leve			Não é necessária modificação de dose						
	Moderado ou Grave			Considerar uma dose mais baixa ou doses menos frequentes de bicalutamida. Interromper a bicalutamida se ocorrer icterícia ou se a ALT sérica exceder 2 x LSN.						
	Referência:									
	1. KLOTZ, L.; et al. The efficacy and safety of degarelix: a 12-month, comparative, randomized, open-label, parallel-group phase III study in patients with prostate câncer; BJU; Nº. 102(11); Pages: 1531-1538; 2008.									

Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo
Degarelix	1º.	Degarelix 80mg 120mg	Ataque: 240mg Subseqüentes: 80mg	S.C	N.A	D1	28 dias	T.L. P.D.	Mínimo	Aplicação 60 minutos
	Nenhuma modificação de dose na insuficiência renal e hepática. Referência: 1. KLOTZ, L.; et al. The efficacy and safety of degarelix: a 12-month, comparative, randomized, open-label, parallel-group phase III study in patients with prostate câncer; BJU; Nº. 102(11); Pages: 1531-1538; 2008.									



Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo
Gosserrelina	1º.	Gosserrelina	10,8mg	S.C	N.A	D1	90 dias	T.L. P.D.	Mínimo	Aplicação 60 minutos
	Nenhuma modificação de dose na insuficiência renal e hepática. Referência: 1. KLOTZ, L.; et al. The efficacy and safety of degarelix: a 12-month, comparative, randomized, open-label, parallel-group phase III study in patients with prostate câncer; BJU; Nº. 102(11); Pages: 1531-1538; 2008.									

Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo
Leuprorrelina	1º.	Acetato de Leuprorrelina	22,5mg	S.C	N.A	D1	90 dias	T.L. P.D.	Mínimo	Aplicação 60 minutos
	Nenhuma modificação de dose na insuficiência renal e hepática. Referência: 1. KLOTZ, L.; et al. The efficacy and safety of degarelix: a 12-month, comparative, randomized, open-label, parallel-group phase III study in patients with prostate câncer; BJU; Nº. 102(11); Pages: 1531-1538; 2008.									

Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo
Leuprorrelina (Alternativo)	1º.	Acetato de Leuprorrelina	45mg	S.C	N.A	D1	180 dias	T.L. P.D.	Mínimo	Aplicação 60 minutos
	Nenhuma modificação de dose na insuficiência renal e hepática. Referência: 1. OFFENBACH, K.; et al. A 6-month depot formulation of leuprolide acetate is safe and effective in daily clinical practice: a non-interventional prospective study in 1273 patients; BMC-Journal BMC CANCER Urology; Nº. 29; Pages: 11-15; 2011.									

Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo
Triptorrelina Mensal	1º.	Triptorrelina	3,75mg	I.M	I.M	D1	30 dias	T.L. P.D.	Mínimo	Aplicação 60 minutos
	Nenhuma modificação de dose na insuficiência renal e hepática. Referência: 1. Lundstrom, E. A., R. K. Rencken, J. H. van Wyk, et al. 2009. "Triptorelin 6-month formulation in the management of patients with locally advcaned and metastatic prostate CANCER: an open-label, non-comparative, multicentre, phase III study." Clin Drug Investig 29(12):757-765. 2. Crawford, E. D. and J. M. Phillips. 2011. "Six-month gonadotropin releasing hormone (GnRH) agonist depots provide efficacy, safety, convenience, and comfort." CANCER Manag Res 3:201-209. 3. Keating, G. M. 2010. "Triptorelin embonate (6-month formulation)." Drugs 70(3):347-353.									

Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo
Triptorrelina Trimestral	1º.	Triptorrelina	11,25mg	I.M	I.M	D1	90 dias	T.L. P.D.	Mínimo	Aplicação 60 minutos
	Nenhuma modificação de dose na insuficiência renal e hepática. Referência: 1. Lundstrom, E. A., R. K. Rencken, J. H. van Wyk, et al. 2009. "Triptorelin 6-month formulation in the management of patients with locally advcaned and metastatic prostate CANCER: an open-label, non-comparative, multicentre, phase III study." Clin Drug Investig 29(12):757-765. 2. Crawford, E. D. and J. M. Phillips. 2011. "Six-month gonadotropin releasing hormone (GnRH) agonist depots provide efficacy, safety, convenience, and comfort." CANCER Manag Res 3:201-209. 3. Keating, G. M. 2010. "Triptorelin embonate (6-month formulation)." Drugs 70(3):347-353.									

Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo
Triptorrelina Semestral	1º.	Triptorrelina	22,5mg	I.M	I.M	D1	180 dias	T.L. P.D.	Mínimo	Aplicação 60 minutos
	Nenhuma modificação de dose na insuficiência renal e hepática. Referência: 1. Lundstrom, E. A., R. K. Rencken, J. H. van Wyk, et al. 2009. "Triptorelin 6-month formulation in the management of patients with locally advcaned and metastatic prostate CANCER: an open-label, non-comparative, multicentre, phase III study." Clin Drug Investig 29(12):757-765. 2. Crawford, E. D. and J. M. Phillips. 2011. "Six-month gonadotropin releasing hormone (GnRH) agonist depots provide efficacy, safety, convenience, and comfort." CANCER Manag Res 3:201-209. 3. Keating, G. M. 2010. "Triptorelin embonate (6-month formulation)." Drugs 70(3):347-353.									

Intensificação do Tratamento
O paciente deverá estar castrado: Seja com análogo GnRH, Antagonista GnRH ou Orquiectomia.

Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo
Acetato de Abiraterona	1º.	Acetato de Abiraterona Comprimido 250mg	1000mg	V.O	1 vez ao dia	Contínuo	Contínuo	T.L. P.D.	Mínimo	Retirada 30 minutos
	2º.	Prednisona Comprimido 5mg	5mg	V.O	12/12 horas	Contínuo	Contínuo			
	Observações: Prednisona pode ser substituído por Dexametasona 0,5mg (comprimido).									
	Ajustes posológicos:									
	Recomendações de dosagem renal									
	Não é necessária redução da dose na disfunção renal.									
	Insuficiência hepática									
	Disfunção hepática pré-existente									
	Leve		Não são necessárias modificações de dose							
	Moderado e Grave		Abiraterona não é recomendada							
Hepatotoxicidade induzida por Abiraterona										
ALT ou AST superior a 5 x LSN ou bilirrubina superior a 3 x LSN		Adiar o tratamento até que a toxicidade seja resolvida e a função hepática retornar aos valores basais e reiniciar a abiraterona da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reiniciar abiraterona 500mg uma vez ao dia Segunda ocorrência: Cessar a abiraterona								
ALT 20 x LSN ou superior		Cessar a abiraterona permanentemente								
Hipocalemia										
K+ sérico (mmol/L)										
3,0 a menos de 3,5		Continuar com abiraterona e iniciar suplementação oral de potássio para manter K+ entre 3,5 e 5mmol/L								
menos de 3,0		Suspender a abiraterona e iniciar monitorização intravenosa de potássio e cardíaca								
Hipertensão										
A terapia anti-hipertensiva padrão deve ser iniciada e/ou ajustada para controlar a pressão arterial e/ou considerar o uso do bloqueador específico do receptor mineralocorticoíde, eplerenona, para mitigar a toxicidade										
Terceiro ou Quarto Grau		Adiar o tratamento até que a toxicidade seja resolvida para Primeiro Grau ou menos e reiniciar a abiraterona da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reiniciar abiraterona 750mg uma vez ao dia Terceira ocorrência: Reiniciar abiraterona 500mg uma vez ao dia Quarta ocorrência: Cessar abiraterona								
Referência:										
1. ATTARD; G, Merseburger A. S.; et al. Assessment of the Safety of Glucocorticoid Regimens in Combination With Abiraterone Acetate for Metastatic Castration-Resistant Prostate CANCER: A Randomized, Open-label Phase 2 Study; JAMA Oncology; Nº. 5(8); Pages: 159-1167; 2019.										
2. FIZAZI; et al. Abiraterone plus prednisone in Metastatic, Castration-Sensitive Prostate CANCER; NEJM; 2017.										

Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo
Acetato de Abiraterona Low dose	1º.	Acetato de Abiraterona Comprimido 250mg	250mg	V.O	1 vez ao dia	Contínuo	Contínuo	T.L P.D.	Mínimo	Retirada 30 minutos
	2º.	Prednisona Comprimido 5mg	5mg	V.O	12/12 horas	Contínuo	Contínuo			
	Observações: Prednisona pode ser substituído por Dexametasona 0,5mg (comprimido).									
	Ajustes posológicos:									
	Recomendações de dosagem renal									
	Não é necessária redução da dose na disfunção renal.									
	Insuficiência hepática									
	Disfunção hepática pré-existente									
	Leve		Não são necessárias modificações de dose							
	Moderado e Grave		Abiraterona não é recomendada							
	Hepatotoxicidade induzida por Abiraterona									
	ALT ou AST superior a 5 x LSN ou bilirrubina superior a 3 x LSN		Adiar o tratamento até que a toxicidade seja resolvida e a função hepática retornar aos valores basais e reiniciar a abiraterona da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reiniciar abiraterona 500mg uma vez ao dia Segunda ocorrência: Cessar a abiraterona							
	ALT 20 x LSN ou superior		Cessar a abiraterona permanentemente							
	Hipocalemia									
	K+ sérico (mmol/L)									
	3,0 a menos de 3,5		Continuar com abiraterona e iniciar suplementação oral de potássio para manter K+ entre 3,5 e 5mmol/L							
	menos de 3,0		Suspender a abiraterona e iniciar monitorização intravenosa de potássio e cardíaca							
	Hipertensão									
	A terapia anti-hipertensiva padrão deve ser iniciada e/ou ajustada para controlar a pressão arterial e/ou considerar o uso do bloqueador específico do receptor mineralocorticoíde, eplerenona, para mitigar a toxicidade									
	Terceiro ou Quarto Grau		Adiar o tratamento até que a toxicidade seja resolvida para Primeiro Grau ou menos e reiniciar a abiraterona da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reiniciar abiraterona 750mg uma vez ao dia Terceira ocorrência: Reiniciar abiraterona 500mg uma vez ao dia Quarta ocorrência: Cessar abiraterona							
	Referência: 1. SZMULEWITZ; et al. Prospective International Randomized Phase II Study of Low-Dose Abiraterone In Castration-Resistant Prostate CANCER; JCO; 2018.									

Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo
	1º.	Difenidramina	50mg	E.V S.F 0,9% 100mL	30 minutos	D1	21 dias	6 ciclos	Baixo	3:00
	2º.	Cimetidina	300mg	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1				
	3º.	Dexametasona	20mg	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1				
	4º.	Docetaxel	75mg/m²	E.V S.F 0,9% 250mL [0,3-0,74mg/mL]	60 minutos	D1				
	5º.	S.F 0,9%	1 Frasco	E.V S.F 0,9% 100mL	10 minutos	D1				
	6º.	Gosserrelina	10,8mg	S.C	N.A	D1	90 dias	T.L. P.D.	Mínimo	
	7º.	Acetato de Abiraterona Comprimido 250mg	1000mg ou 250mg	V.O	1 vez ao dia	Contínuo	Contínuo			
Prednisona Comprimido 5mg		5mg	V.O	12/12 horas	Contínuo	Contínuo				
Observações: Prednisona pode ser substituído por Dexametasona 0,5mg (comprimido). Ajustes posológicos: Gosserrelina não há ajustes posológicos recomendados.										
Acetato de Abiraterona Docetaxel Gosserrelina	Toxicidade hematológica									
	Contagem Absoluta de Neutrófilos x 10 ⁹ /L (exame de sangue pré-tratamento)									
	1.000 a menos de 1.500		O tratamento deve continuar se o paciente estiver clinicamente bem.							
	500 a menos de 1.000		Adiar o tratamento até a recuperação							
	menos de 500		Atrasar o tratamento até a recuperação e reduzir o docetaxel em 25% nos ciclos subsequentes							
	Neutropenia febril		Atrasar o tratamento até a recuperação e reduzir o docetaxel em 25% nos ciclos subsequentes							
	Plaquetas x 10 ⁹ /L (exame de sangue pré-tratamento)									
	75 a menos de 100		O tratamento;							
	50 a menos de 75		Adiar o tratamento até a recuperação							
	menos de 50		Atrasar o tratamento até a recuperação e reduzir o docetaxel em 25% nos ciclos subsequentes							
	Insuficiência renal									
	Não são necessárias modificações de dose									
	Insuficiência hepática									
	Disfunção hepática									
	Mínimo		Reduzir o docetaxel em 25%							
	Leve		Reduzir o docetaxel em 50%							
	Moderado/grave		Omitir docetaxel							
	Neuropatia periférica									
	Segundo Grau que está presente no início do próximo ciclo		Reduzir o docetaxel em 25%; se persistir, reduzir o docetaxel em 50%							
	Terceiro ou Quarto Grau		Omitir docetaxel							
	Mucosite e estomatite									
	Segundo Grau		Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir o docetaxel em 25% Terceira ocorrência: Reduzir o docetaxel em 50% Quarta ocorrência: Omitir docetaxel							
	Terceiro ou Quarto Grau		Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir o docetaxel em 50% Segunda ocorrência: Omitir o docetaxel							
	Hepatotoxicidade induzida por Abiraterona									
	ALT ou AST superior a 5 x LSN ou bilirubina superior a 3 x LSN		Adiar o tratamento até que a toxicidade seja resolvida e a função hepática retornar aos valores basais e reiniciar a abiraterona da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reiniciar abiraterona 500mg uma vez ao dia Segunda ocorrência: Cessar a abiraterona							
	ALT 20 x LSN ou superior		Cessar a abiraterona permanentemente							

	Hipocalemia	
	K+ sérico (mmol/L)	
	3,0 a menos de 3,5	Continuar com abiraterona e iniciar suplementação oral de potássio para manter K+ entre 3,5 e 5mmol/L
	menos de 3,0	Suspender a abiraterona e iniciar monitorização intravenosa de potássio e cardíaca
	Hipertensão	
	A terapia anti-hipertensiva padrão deve ser iniciada e/ou ajustada para controlar a pressão arterial e/ou considerar o uso do bloqueador específico do receptor mineralocorticoide, eplerenona, para mitigar a toxicidade	
	Terceiro ou Quarto Grau	Adiar o tratamento até que a toxicidade seja resolvida para Primeiro Grau ou menos e reiniciar a abiraterona da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reiniciar abiraterona 750mg uma vez ao dia Terceira ocorrência: Reiniciar abiraterona 500mg uma vez ao dia Quarta ocorrência: Cessar abiraterona
	Referência:	
	1. FIZAZI; et al. A phase 3 trial with a 2x2 factorial design in men with de novo metastatic castration-sensitive prostate CANCER: overall survival with abiraterone acetate plus prednisone in PEACE-1; ESMO; 2021.	

Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo
Apalutamida	1º.	Apalutamida Comprimido 60mg	240mg	V.O	1 vez ao dia	Contínuo	Contínuo	T.L. P.D.	Mínimo	Retirada 30 minutos
	Ajustes posológicos:									
	Para qualquer Grau de toxicidade superior ou igual a Terceiro Grau ou efeito secundário intolerável, suspender a apalutamida até que a toxicidade tenha resolvido para Grau inferior ou igual a 1 ou valor basal, retomar a dosagem na mesma dose ou dose reduzida, por exemplo, 180mg ou 120mg.									
	Para qualquer atraso no tratamento superior a 28 dias devido a acontecimentos adversos relacionados com o tratamento, a apalutamida deve ser descontinuada.									
	Recomendações de dosagem renal									
	Cl/Cr (mL/min/1,73m²)			Dose recomendada						
	≥30			Não é necessária modificação de dose						
	<30			Este medicamento não foi estudado em pacientes com disfunção renal grave						
	Insuficiência hepática									
	Disfunção hepática									
	Leve ou Moderado			Não é necessária modificação de dose						
	Grave			Não estudado						
	Diarréia									
	Terceiro ou Quarto Grau			Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou linha de base e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir apalutamida para 180mg Segunda ocorrência: Reduzir apalutamida para 120mg Terceira ocorrência: Cessar apalutamida						
	Prolongamento do intervalo QT									
	Primeiro ou Segundo Grau		Não é necessária modificação de dose Avalie eletrólitos e medicamentos concomitantes. Corrija conforme apropriado.							
	Terceiro Grau		Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou linha de base e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir a apalutamida para 180mg Segunda ocorrência: Cessar a apalutamida e considerar tratamento alternativo							
Quarto Grau		Descontinuar permanentemente a apalutamida								
Doença cardiovascular isquêmica ou distúrbios cerebrovasculares										
Segundo Grau		Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou linha de base e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir apalutamida para 180mg Segunda ocorrência: Reduzir apalutamida para 120mg Terceira ocorrência: Cessar apalutamida								
Terceiro ou Quarto Grau		Descontinuar permanentemente a apalutamida								
Convulsões ou neurotoxicidade Quarto Grau										
Descontinuar permanentemente a apalutamida										
Referência:										
1. CHI, K. N.; et al. TITAN Investigators. Apalutamide for Metastatic, Castration-Sensitive Prostate CANCER; New England Journal Medicine; Nº. 381; Pages: 13-24; 2019										

Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo
	1º.	Difenidramina	50mg	E.V S.F 0,9% 100mL	30 minutos	D1	21 dias	T.L. P.D.	Baixo	2:30
	2º.	Cimetidina	300mg	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1				
	3º.	Dexametasona	20mg	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1				
	4º.	Docetaxel	75mg/m²	E.V S.F 0,9% 250mL [0,3-0,74mg/mL]	60 minutos	D1				
	5º.	S.F 0,9%	1 Frasco	E.V S.F 0,9% 100mL	10 minutos	D1				
	6º.	Prednisona Comprimido 5mg (Opcional)	5mg	V.O	12/12 horas	Contínuo				
Observações: Prednisona pode ser substituído por Dexametasona 0,5mg (comprimido).										
Ajustes posológicos:										
Docetaxel	Toxicidade hematológica									
	Contagem Absoluta de Neutrófilos x 10 ⁹ /L (exame de sangue pré-tratamento)									
	1.000 a menos de 1.500		O tratamento deve continuar se o paciente estiver clinicamente bem.							
	500 a menos de 1.000		Adiar o tratamento até a recuperação							
	menos de 500		Atrasar o tratamento até a recuperação e reduzir o docetaxel em 25% nos ciclos subsequentes							
	Neutropenia febril		Atrasar o tratamento até a recuperação e reduzir o docetaxel em 25% nos ciclos subsequentes							
	Plaquetas x 10 ⁹ /L (exame de sangue pré-tratamento)									
	75 a menos de 100		O tratamento;							
	50 a menos de 75		Adiar o tratamento até a recuperação							
	menos de 50		Atrasar o tratamento até a recuperação e reduzir o docetaxel em 25% nos ciclos subsequentes							
	Insuficiência renal									
	Não são necessárias modificações de dose									
	Insuficiência hepática									
	Disfunção hepática									
	Mínimo			Reduzir o docetaxel em 25%						
	Leve			Reduzir o docetaxel em 50%						
	Moderado/grave			Omitir docetaxel						
	Neuropatia periférica									
	Segundo Grau que está presente no início do próximo ciclo			Reduzir o docetaxel em 25%; se persistir, reduzir o docetaxel em 50%						
	Terceiro ou Quarto Grau			Omitir docetaxel						
	Mucosite e estomatite									
	Segundo Grau			Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir o docetaxel em 25% Terceira ocorrência: Reduzir o docetaxel em 50% Quarta ocorrência: Omitir docetaxel						
Terceiro ou Quarto Grau			Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir o docetaxel em 50% Segunda ocorrência: Omitir o docetaxel							
Referência: 1. SWEENEY, C. J.; et al. Chemo hormonal Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate CANCER; New England Journal of Medicine; Nº. 373(8); Page: 737; 2015.										

Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo	
	1º.	Difenidramina	50mg	E.V S.F 0,9% 100mL	30 minutos	D1	14 dias	T.L. P.D.	Baixo	2:30	
	2º.	Cimetidina	300mg	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1					
	3º.	Dexametasona	20mg	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1					
	4º.	Docetaxel	50mg/m²	E.V S.F 0,9% 250mL [0,3-0,74mg/mL]	60 minutos	D1					
	5º.	S.F 0,9%	1 Frasco	E.V S.F 0,9% 100mL	10 minutos	D1					
	6º.	Prednisona Comprimido 5mg (Opcional)	5mg	V.O	12/12 horas	Contínuo					
Observações: Prednisona pode ser substituído por Dexametasona 0,5mg (comprimido).											
Ajustes posológicos:											
Docetaxel (Alternativo)	Toxicidade hematológica										
	Contagem Absoluta de Neutrófilos x 10 ⁹ /L (exame de sangue pré-tratamento)										
	1.000 a menos de 1.500		O tratamento deve continuar se o paciente estiver clinicamente bem.								
	500 a menos de 1.000		Adiar o tratamento até a recuperação								
	menos de 500		Atrasar o tratamento até a recuperação e reduzir o docetaxel em 25% nos ciclos subsequentes								
	Neutropenia febril		Atrasar o tratamento até a recuperação e reduzir o docetaxel em 25% nos ciclos subsequentes								
	Plaquetas x 10 ⁹ /L (exame de sangue pré-tratamento)										
	75 a menos de 100		O tratamento;								
	50 a menos de 75		Adiar o tratamento até a recuperação								
	menos de 50		Atrasar o tratamento até a recuperação e reduzir o docetaxel em 25% nos ciclos subsequentes								
	Insuficiência renal										
	Não são necessárias modificações de dose										
	Insuficiência hepática										
	Disfunção hepática										
	Mínimo			Reduzir o docetaxel em 25%							
	Leve			Reduzir o docetaxel em 50%							
	Moderado/grave			Omitir docetaxel							
	Neuropatia periférica										
	Segundo Grau que está presente no início do próximo ciclo			Reduzir o docetaxel em 25%; se persistir, reduzir o docetaxel em 50%							
	Terceiro ou Quarto Grau			Omitir docetaxel							
	Mucosite e estomatite										
	Segundo Grau			Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir o docetaxel em 25% Terceira ocorrência: Reduzir o docetaxel em 50% Quarta ocorrência: Omitir docetaxel							
	Terceiro ou Quarto Grau			Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir o docetaxel em 50% Segunda ocorrência: Omitir o docetaxel							
	Referência: 1. SWEENEY, C. J.; et al. Chemo hormonal Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate CANCER; New England Journal of Medicine; Nº. 373(8); Page: 737; 2015.										

Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo
Enzalutamida	1º.	Enzalutamida Cápsula 40mg	160mg	V.O	1 vez ao dia	Contínuo	Contínuo	T.L. P.D.	Mínimo	Retirada 30 minutos
	Ajustes posológicos:									
	Recomendações de dosagem renal									
	Cl/Cr (mL/min/1,73m²)			Dose recomendada						
	≥30			Não é necessária modificação de dose						
	<30			Este medicamento não foi estudado em pacientes com disfunção renal grave						
	Insuficiência hepática									
	Disfunção hepática									
	Leve ou Moderado			Não é necessária modificação de dose						
	Grave			Não estudado						
	Diarréia									
	Terceiro ou Quarto Grau			Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Segundo Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir a enzalutamida em 25% Segunda ocorrência: Reduzir a enzalutamida em 50% Terceira ocorrência: Cessar a enzalutamida						
	Fadiga									
	Segundo Grau ou Terceiro Grau			Adiar o tratamento até que a toxicidade seja resolvida para Primeiro Grau e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir a enzalutamida para 120mg Segunda ocorrência: Cessar a enzalutamida e considerar tratamento alternativo, por exemplo, abiraterona e prednisolona						
	Distúrbios cognitivos									
	Segundo Grau ou Terceiro Grau			Atrasar o tratamento até que a toxicidade seja resolvida para Primeiro Grau e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir a enzalutamida para 120mg Segunda ocorrência: Reduzir a enzalutamida para 80mg Terceira ocorrência: Cessar a enzalutamida						
Referência:										
1. DAVIS, I. D.; et al. Trial Investigator sand the Australian and New Zealand Urogenital and Prostate CANCER Trials Group: Enzalutamide with Standard First-Line Therapy in Metastatic Prostate CANCER; New England Journal of Medicine; Nº. 381(2); Pages: 121-131; 2019.										

Intensificação do Tratamento
O paciente deverá estar castrado: Seja com análogo GnRH, Antagonista GnRH ou Orquiectomia.

Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo
	1º.	Acetato de Abiraterona Comprimido 250mg	1000mg	V.O	1 vez ao dia	Contínuo	Contínuo	T.L. P.D.	Mínimo	Retirada 30 minutos
	2º.	Prednisona Comprimido 5mg	5mg	V.O	12/12 horas	Contínuo	Contínuo			
Acetato de Abiraterona	Observações:									
	Prednisona pode ser substituído por Dexametasona 0,5mg (comprimido).									
	Ajustes posológicos:									
	Recomendações de dosagem renal									
	Não é necessária redução da dose na disfunção renal.									
	Insuficiência hepática									
	Disfunção hepática pré-existente									
	Leve		Não são necessárias modificações de dose							
	Moderado e Grave		Abiraterona não é recomendada							
	Hepatotoxicidade induzida por Abiraterona									
	ALT ou AST superior a 5 x LSN ou bilirrubina superior a 3 x LSN		Adiar o tratamento até que a toxicidade seja resolvida e a função hepática retornar aos valores basais e reiniciar a abiraterona da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reiniciar abiraterona 500mg uma vez ao dia Segunda ocorrência: Cessar a abiraterona							
	ALT 20 x LSN ou superior		Cessar a abiraterona permanentemente							
	Hipocalemia									
	K+ sérico (mmol/L)									
	3,0 a menos de 3,5		Continuar com abiraterona e iniciar suplementação oral de potássio para manter K+ entre 3,5 e 5mmol/L							
	menos de 3,0		Suspender a abiraterona e iniciar monitorização intravenosa de potássio e cardíaca							
	Hipertensão									
	A terapia anti-hipertensiva padrão deve ser iniciada e/ou ajustada para controlar a pressão arterial e/ou considerar o uso do bloqueador específico do receptor mineralocorticoíde, eplerenona, para mitigar a toxicidade									
	Terceiro ou Quarto Grau		Adiar o tratamento até que a toxicidade seja resolvida para Primeiro Grau ou menos e reiniciar a abiraterona da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reiniciar abiraterona 750mg uma vez ao dia Terceira ocorrência: Reiniciar abiraterona 500mg uma vez ao dia Quarta ocorrência: Cessar abiraterona							
	Referência:									
	1. ATTARD, G.; et al. Assessment of the Safety of Glucocorticoid Regimens in Combination With Abiraterone Acetate for Metastatic Castration-Resistant Prostate CANCER: A Randomized, Open-label Phase 2 Study; JAMA Oncology; Nº. 5(8); Pages: 159-1167; 2015.									
2. BONO; et al. Abiraterone and Increased Survival in Metastatic Prostate CANCER; NEJM; 2011.										

Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo
Acetato de Abiraterona Low dose	1º.	Acetato de Abiraterona Comprimido 250mg	250mg	V.O	1 vez ao dia	Contínuo	Contínuo	T.L. P.D.	Mínimo	Retirada 30 minutos
	2º.	Prednisona Comprimido 5mg	5mg	V.O	12/12 horas	Contínuo	Contínuo			
	Observações:									
	Prednisona pode ser substituído por Dexametasona 0,5mg (comprimido).									
	Ajustes posológicos:									
	Recomendações de dosagem renal									
	Não é necessária redução da dose na disfunção renal.									
	Insuficiência hepática									
	Disfunção hepática pré-existente									
	Leve		Não são necessárias modificações de dose							
	Moderado e Grave		Abiraterona não é recomendada							
	Hepatotoxicidade induzida por Abiraterona									
	ALT ou AST superior a 5 x LSN ou bilirrubina superior a 3 x LSN		Adiar o tratamento até que a toxicidade seja resolvida e a função hepática retornar aos valores basais e reiniciar a abiraterona da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reiniciar abiraterona 500mg uma vez ao dia Segunda ocorrência: Cessar a abiraterona							
	ALT 20 x LSN ou superior		Cessar a abiraterona permanentemente							
	Hipocalemia									
	K+ sérico (mmol/L)									
	3,0 a menos de 3,5		Continuar com abiraterona e iniciar suplementação oral de potássio para manter K+ entre 3,5 e 5mmol/L							
	menos de 3,0		Suspender a abiraterona e iniciar monitorização intravenosa de potássio e cardíaca							
	Hipertensão									
	A terapia anti-hipertensiva padrão deve ser iniciada e/ou ajustada para controlar a pressão arterial e/ou considerar o uso do bloqueador específico do receptor mineralocorticoíde, eplerenona, para mitigar a toxicidade									
	Terceiro ou Quarto Grau		Adiar o tratamento até que a toxicidade seja resolvida para Primeiro Grau ou menos e reiniciar a abiraterona da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reiniciar abiraterona 750mg uma vez ao dia Terceira ocorrência: Reiniciar abiraterona 500mg uma vez ao dia Quarta ocorrência: Cessar abiraterona							
Referência:										
1. SZMULEWITZ; et al. Prospective International Randomized Phase II Study of Low-Dose Abiraterone In Castration-Resistant Prostate CANCER; JCO; 2018.										

Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo
Acetato de Abiraterona Micronizada	1º.	Acetato de Abiraterona Comprimido Micronizado 125mg	500mg (4 comprimidos)	V.O	1 vez ao dia	Contínuo	Contínuo	T.L. P.D. Se cenário resistente e/ou sensível a castração.	Mínimo	Retirada 30 minutos
	2º.	Metilprednisolona Comprimido 4mg	4mg	V.O	12/12 horas	Contínuo	Contínuo			
	Observações:									
	De acordo com o consenso do comitê de referência, a metilprednisolona pode ser administrada como 8mg uma vez ao dia pela manhã e a dose pode ser titulada de acordo com a tolerância. É administrado continuamente durante todos os ciclos de tratamento. Isto é muitas vezes reduzido lentamente durante um período de 1 mês após a conclusão da abiraterona micronizada a critério do oficial médico.									
	Os doentes que estavam a receber um agonista da hormona libertadora da hormona luteinizante (LHRH) antes de iniciar a abiraterona devem continuar a receber um agonista da LHRH.									
	Agentes modificadores ósseos (por exemplo, ácido zoledrônico, denosumabe) devem ser considerados em pacientes com câncer de próstata metastático recorrente, pois podem prevenir eventos relacionados ao esqueleto e melhorar a densidade mineral óssea.									
	Ajustes posológicos:									
	Recomendações de dosagem renal									
	Não é necessária redução da dose na disfunção renal.									
	Insuficiência hepática									
Disfunção hepática pré-existente										
Leve			Não são necessárias modificações de dose							
Moderado e Grave			Abiraterona não é recomendada							
Hepatotoxicidade induzida por Abiraterona Micronizada										
ALT ou AST superior a 5 x LSN ou bilirrubina superior a 3 x LSN			Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido e a função hepática retorne aos valores basais e reinicie a abiraterona micronizada da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reiniciar abiraterona micronizada a 250mg uma vez por dia Segunda ocorrência: Cessar abiraterona micronizada							
ALT 20 x LSN ou superior			Cessar a abiraterona permanentemente							
Hipocalemia										
K+ sérico (mmol/L)										
3,0 a menos de 3,5			Continuar com abiraterona e iniciar suplementação oral de potássio para manter K+ entre 3,5 e 5mmol/L							
menos de 3,0			Suspender a abiraterona micronizada e iniciar monitorização intravenosa de potássio e cardíaca							
Hipertensão										
A terapia anti-hipertensiva padrão deve ser iniciada e/ou ajustada para controlar a pressão arterial e/ou considerar o uso do bloqueador específico do receptor mineralocorticóide, eplerenona, para mitigar a toxicidade										
Terceiro ou Quarto Grau			Adiar o tratamento até que a toxicidade seja resolvida para Primeiro Grau ou menos e reiniciar a abiraterona da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reiniciar abiraterona 375mg uma vez ao dia Terceira ocorrência: Reiniciar abiraterona 250mg uma vez ao dia Quarta ocorrência: Cessar abiraterona							
Referência:										
1. Aapro, M. and F. Saad. 2012. "Bone-modifying agents in the treatment of bone metastases in patients with advanced genitourinary malignancies: a focus on zoledronic acid." Ther Adv Urol 4(2):85-101.										
2. Goldwater, R., A. Hussaini, B. Bosch, et al. 2017. "Comparison of a Novel Formulation of Abiraterone Acetate vs. the Originator Formulation in Healthy Male Subjects: Two Randomized, Open-Label, Crossover Studies." Clin Pharmacokinet 56(7):803-813.										
3. Hussaini, A., A. J. Olszanski, C. A. Stein, et al. 2017. "Impact of an alternative steroid on the relative bioavailability and bioequivalence of a novel versus the originator formulation of abiraterone acetate." Cancer Chemother Pharmacol 80(3):479-486.										
4. Stein, C. A., R. Levin, R. Given, et al. 2018. "Randomized phase 2 therapeutic equivalence study of abiraterone acetate fine particle formulation vs. originator abiraterone acetate in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: The STAAR study." Urol Oncol 36(2):81 e89-81 e16.										
5. Chapas-Reed, J., C. A. Stein, N.Squittieriet al. 2020. "One-Year, Open-Label Extension Study on the Safety and Efficacy of Abiraterone Acetate Fine Particle Formulation in Patients with Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer." Clin Med Insights: Urology 13:1-7.										
6. De Bono, J. S., C. J. Logothetis, A. Molina, et al. 2011. "Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer." N Engl J Med 364(21):1995-2005.										
7. Ryan, C. J., M. R. Smith, J. S. de Bono, et al. 2013. "Abiraterone in metastatic prostate cancer without previous chemotherapy." N Engl J Med 368(2):138-148.										
8. Basch, E., K. Autio, C. J. Ryan, et al. 2013. "Abiraterone acetate plus prednisone versus prednisone alone in chemotherapy-naive men with metastatic castration-resistant prostate cancer: patient-reported outcome results of a randomised phase 3 trial." Lancet Oncol 14(12):1193-1199.										
9. Attard, G., A. H. Reid, R. A'Hern, et al. 2009. "Selective inhibition of CYP17 with abiraterone acetate is highly active in the treatment of castration-resistant prostate cancer." J Clin Oncol 27(23):3742-3748.										
10. Vale, C. L., D. J. Fisher, I. R. White, et al. 2018. "What is the optimal systemic treatment of men with metastatic, hormone-naive prostate cancer? A STOPCAP systematic review and network meta-analysis." Ann Oncol 29(5):1249-1257.										
11. Fizazi, K., N. Tran, L. Fein, et al. 2017. "Abiraterone plus Prednisone in Metastatic, Castration-Sensitive Prostate Cancer." N Engl J Med 377(4):352-360										
12. James, N. D., J. S. de Bono, M. R. Spears, et al. 2017. "Abiraterone for Prostate Cancer Not Previously Treated with Hormone Therapy." N Engl J Med 377(4):338-351										
13. Chi, K. N., A. Protheroe, A. Rodriguez-Antolin, et al. 2018. "Patient-reported outcomes following abiraterone acetate plus prednisone added to androgen deprivation therapy in patients with newly diagnosed metastatic castration-naive prostate cancer (LATITUDE): an international, randomised phase 3 trial." Lancet Oncol 19(2):194-206.										

Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo
Apalutamida	1º.	Apalutamida Comprimido 60mg	240mg	V.O	1 vez ao dia	Contínuo	Contínuo	T.L. P.D.	Mínimo	Retirada 30 minutos
	Ajustes posológicos: Para qualquer Grau de toxicidade superior ou igual a 3 ou efeito secundário intolerável, suspender a apalutamida até que a toxicidade tenha resolvido para Grau inferior ou igual a 1 ou valor basal, retomar a dosagem na mesma dose ou dose reduzida, por exemplo, 180mg ou 120mg. Para qualquer atraso no tratamento superior a 28 dias devido a acontecimentos adversos relacionados com o tratamento, a apalutamida deve ser descontinuada.									
	Recomendações de dosagem renal									
	Cl/Cr (mL/min/1,73m²)			Dose recomendada						
	≥30			Não é necessária modificação de dose						
	<30			Este medicamento não foi estudado em pacientes com disfunção renal grave						
	Insuficiência hepática									
	Disfunção hepática									
	Leve ou Moderado			Não é necessária modificação de dose						
	Grave			Não estudado						
	Diarréia									
	Terceiro ou Quarto Grau			Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou linha de base e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir apalutamida para 180mg Segunda ocorrência: Reduzir apalutamida para 120mg Terceira ocorrência: Cessar apalutamida						
	Prolongamento do intervalo QT									
	Primeiro ou Segundo Grau			Não é necessária modificação de dose Avalie eletrólitos e medicamentos concomitantes. Corrija conforme apropriado.						
	Terceiro Grau			Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou linha de base e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir a apalutamida para 180mg Segunda ocorrência: Cessar a apalutamida e considerar tratamento alternativo						
	Quarto Grau			Descontinuar permanentemente a apalutamida						
	Doença cardiovascular isquêmica ou distúrbios cerebrovasculares									
	Segundo Grau			Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou linha de base e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir apalutamida para 180mg Segunda ocorrência: Reduzir apalutamida para 120mg Terceira ocorrência: Cessar apalutamida						
	Terceiro ou Quarto Grau			Descontinuar permanentemente a apalutamida						
	Convulsões ou neurotoxicidade Quarto Grau									
	Descontinuar permanentemente a apalutamida									
	Referência: 1. SMITH; et al. Apalutamide treatment and metastasis-free survival in prostate câncer; NEJM; 2018.									

Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo																																
	1º.	Difenidramina	50mg	E.V S.F 0,9% 100mL	30 minutos	D1	21 dias	10 ciclos	Baixo	3:00																																
	2º.	Cimetidina	300mg	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1																																				
	3º.	Dexametasona	10mg	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1																																				
	4º.	Cabazitaxel	20mg/m²	E.V S.F 0,9% 140mL S/PVC [0,10-0,26mg/m]	60 minutos	D1																																				
	5º.	S.F 0,9%	1 Frasco	E.V S.F 0,9% 100mL	10 minutos	D1																																				
	6º.	Prednisona Comprimido 5mg	5mg	V.O	12/12 horas	Contínuo																																				
Observações: Prednisona pode ser substituído por Dexametasona 0,5mg (comprimido).																																										
Ajustes posológicos:																																										
<table><tr><td colspan="2">Toxicidade hematológica</td></tr><tr><td colspan="2">Contagem Absoluta de Neutrófilos x 10⁹/L (exame de sangue pré-tratamento)</td></tr><tr><td>1.000 a menos de 1.500*</td><td>O tratamento deve continuar se o paciente estiver clinicamente bem.</td></tr><tr><td>500 a menos de 1.000</td><td>Adiar o tratamento até a recuperação</td></tr><tr><td>menos de 500</td><td>Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir o cabazitaxel em 20% e a carboplatina em 25% nos ciclos subsequentes</td></tr><tr><td>Neutropenia febril</td><td>Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir o cabazitaxel em 20% e a carboplatina em 25% nos ciclos subsequentes</td></tr><tr><td colspan="2">Plaquetas x 10⁹/L (exame de sangue pré-tratamento)</td></tr><tr><td>75 a menos de 100</td><td>Se o paciente estiver clinicamente bem pode ser apropriado continuar o tratamento</td></tr><tr><td>50 a menos de 75</td><td>Adiar o tratamento até a recuperação</td></tr><tr><td>menos de 50</td><td>Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir o cabazitaxel em 20% e a carboplatina em 25% nos ciclos subsequentes</td></tr></table>											Toxicidade hematológica		Contagem Absoluta de Neutrófilos x 10 ⁹ /L (exame de sangue pré-tratamento)		1.000 a menos de 1.500*	O tratamento deve continuar se o paciente estiver clinicamente bem.	500 a menos de 1.000	Adiar o tratamento até a recuperação	menos de 500	Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir o cabazitaxel em 20% e a carboplatina em 25% nos ciclos subsequentes	Neutropenia febril	Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir o cabazitaxel em 20% e a carboplatina em 25% nos ciclos subsequentes	Plaquetas x 10 ⁹ /L (exame de sangue pré-tratamento)		75 a menos de 100	Se o paciente estiver clinicamente bem pode ser apropriado continuar o tratamento	50 a menos de 75	Adiar o tratamento até a recuperação	menos de 50	Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir o cabazitaxel em 20% e a carboplatina em 25% nos ciclos subsequentes												
Toxicidade hematológica																																										
Contagem Absoluta de Neutrófilos x 10 ⁹ /L (exame de sangue pré-tratamento)																																										
1.000 a menos de 1.500*	O tratamento deve continuar se o paciente estiver clinicamente bem.																																									
500 a menos de 1.000	Adiar o tratamento até a recuperação																																									
menos de 500	Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir o cabazitaxel em 20% e a carboplatina em 25% nos ciclos subsequentes																																									
Neutropenia febril	Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir o cabazitaxel em 20% e a carboplatina em 25% nos ciclos subsequentes																																									
Plaquetas x 10 ⁹ /L (exame de sangue pré-tratamento)																																										
75 a menos de 100	Se o paciente estiver clinicamente bem pode ser apropriado continuar o tratamento																																									
50 a menos de 75	Adiar o tratamento até a recuperação																																									
menos de 50	Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir o cabazitaxel em 20% e a carboplatina em 25% nos ciclos subsequentes																																									
*Para pacientes muito pré-tratados ou pacientes tratados com intenção paliativa, considerar adiar o tratamento se a Contagem Absoluta de Neutrófilos for inferior a 1.500 (1,5 x 10 ⁹ /L).																																										
Cabazitaxel	<table><tr><td colspan="2">Insuficiência renal</td></tr><tr><td colspan="2">Recalcular a dose de carboplatina usando a fórmula de Calvert</td></tr><tr><td colspan="2">Insuficiência hepática</td></tr><tr><td colspan="2">Disfunção hepática</td></tr><tr><td>Mínimo</td><td>Reduzir o cabazitaxel em 25%</td></tr><tr><td>Leve</td><td>Reduzir o cabazitaxel em 50%</td></tr><tr><td>Moderado/grave</td><td>Omitir cabazitaxel</td></tr><tr><td colspan="2">Neuropatia periférica</td></tr><tr><td>Segundo Grau que está presente no início do próximo ciclo</td><td>Reduzir o cabazitaxel em 25%; Se persistir, reduzir o cabazitaxel em 50%</td></tr><tr><td>Terceiro ou Quarto Grau</td><td>Omitir cabazitaxel</td></tr><tr><td colspan="2">Mucosite e estomatite</td></tr><tr><td>Segundo Grau</td><td>Atrasar o tratamento até que a toxicidade seja resolvida para Primeiro Grau ou menos e reduzir as doses para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir cabazitaxel e carboplatina em 25% Terceira ocorrência: Reduzir cabazitaxel e carboplatina em 50% Quarta ocorrência: Omitir cabazitaxel e carboplatina</td></tr><tr><td>Terceiro ou Quarto Grau</td><td>Atrasar o tratamento até que a toxicidade seja resolvida para Primeiro Grau ou menos e reduzir as doses para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir cabazitaxel e carboplatina em 50% Segunda ocorrência: Omitir cabazitaxel e carboplatina</td></tr><tr><td colspan="2">Diarréia</td></tr><tr><td>Diarréia persistente de Segundo Grau apesar do manejo de líquidos e eletrólitos</td><td>Adiar o tratamento até que a toxicidade passe para Primeiro Grau ou menos e considerar reduzir o cabazitaxel em 20% nos ciclos subsequentes</td></tr><tr><td>Terceiro Grau</td><td>Adiar o tratamento até que a toxicidade passe para Primeiro Grau ou menos e considerar reduzir o cabazitaxel em 20% nos ciclos subsequentes</td></tr></table>										Insuficiência renal		Recalcular a dose de carboplatina usando a fórmula de Calvert		Insuficiência hepática		Disfunção hepática		Mínimo	Reduzir o cabazitaxel em 25%	Leve	Reduzir o cabazitaxel em 50%	Moderado/grave	Omitir cabazitaxel	Neuropatia periférica		Segundo Grau que está presente no início do próximo ciclo	Reduzir o cabazitaxel em 25%; Se persistir, reduzir o cabazitaxel em 50%	Terceiro ou Quarto Grau	Omitir cabazitaxel	Mucosite e estomatite		Segundo Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade seja resolvida para Primeiro Grau ou menos e reduzir as doses para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir cabazitaxel e carboplatina em 25% Terceira ocorrência: Reduzir cabazitaxel e carboplatina em 50% Quarta ocorrência: Omitir cabazitaxel e carboplatina	Terceiro ou Quarto Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade seja resolvida para Primeiro Grau ou menos e reduzir as doses para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir cabazitaxel e carboplatina em 50% Segunda ocorrência: Omitir cabazitaxel e carboplatina	Diarréia		Diarréia persistente de Segundo Grau apesar do manejo de líquidos e eletrólitos	Adiar o tratamento até que a toxicidade passe para Primeiro Grau ou menos e considerar reduzir o cabazitaxel em 20% nos ciclos subsequentes	Terceiro Grau	Adiar o tratamento até que a toxicidade passe para Primeiro Grau ou menos e considerar reduzir o cabazitaxel em 20% nos ciclos subsequentes
	Insuficiência renal																																									
	Recalcular a dose de carboplatina usando a fórmula de Calvert																																									
	Insuficiência hepática																																									
	Disfunção hepática																																									
	Mínimo	Reduzir o cabazitaxel em 25%																																								
	Leve	Reduzir o cabazitaxel em 50%																																								
	Moderado/grave	Omitir cabazitaxel																																								
	Neuropatia periférica																																									
	Segundo Grau que está presente no início do próximo ciclo	Reduzir o cabazitaxel em 25%; Se persistir, reduzir o cabazitaxel em 50%																																								
	Terceiro ou Quarto Grau	Omitir cabazitaxel																																								
	Mucosite e estomatite																																									
	Segundo Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade seja resolvida para Primeiro Grau ou menos e reduzir as doses para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir cabazitaxel e carboplatina em 25% Terceira ocorrência: Reduzir cabazitaxel e carboplatina em 50% Quarta ocorrência: Omitir cabazitaxel e carboplatina																																								
	Terceiro ou Quarto Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade seja resolvida para Primeiro Grau ou menos e reduzir as doses para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir cabazitaxel e carboplatina em 50% Segunda ocorrência: Omitir cabazitaxel e carboplatina																																								
	Diarréia																																									
	Diarréia persistente de Segundo Grau apesar do manejo de líquidos e eletrólitos	Adiar o tratamento até que a toxicidade passe para Primeiro Grau ou menos e considerar reduzir o cabazitaxel em 20% nos ciclos subsequentes																																								
	Terceiro Grau	Adiar o tratamento até que a toxicidade passe para Primeiro Grau ou menos e considerar reduzir o cabazitaxel em 20% nos ciclos subsequentes																																								

	Quarto Grau	Cessar
	Referência: 1. EISENBERGER; et al. Phase III study comparing a reduced dose of Cabazitaxel (20mg/m²) and the current Ly approved dose (25mg/m²) in post docetaxel patients with metastatic castration-resistant prostate câncer PROSELICA; JCO; 2017.	



Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo			
Carboplatina	1º.	Akynzeo 300mg/0,56mg (não SUS) Cápsula ou	1 Cápsula	V.O	N.A	D1	7 dias	T.L. P.D.	Alto	3:00			
		Ondansetrona	16mg	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1							
	2º.	Dexametasona	10mg										
	3º.	Carboplatina	AUC 2	E.V S.G 5% 250mL [0,5-2mg/m]	60 minutos	D1							
	4º.	S.F 0,9%	1 Frasco	E.V S.F 0,9% 100mL	10 minutos	D1							
	5º.	Dexametasona Comprimido 0,5mg	0,5mg	V.O	N.A	Contínuo							
	6º.	Ondansetrona Comprimido 8mg	8mg	V.O	N.A	D2-D4 12/12 horas SUS							
	Ajustes posológicos:												
	Toxicidade hematológica												
	Contagem Absoluta de Neutrófilos x 10 ⁹ /L (exame de sangue pré-tratamento)												
	500 a menos de 1.000		Adiar o tratamento até a recuperação										
	menos de 500		Adiar o tratamento até a recuperação e considere reduzir a carboplatina em 25% nos ciclos subsequentes										
	Neutropenia febril		Adiar o tratamento até a recuperação e considere reduzir a carboplatina em 25% nos ciclos subsequentes										
	Plaquetas x 10 ⁹ /L (exame de sangue pré-tratamento)												
	75 a menos de 100		O tratamento deve continuar se o paciente estiver clinicamente bem.										
50 a menos de 75		Adiar o tratamento até a recuperação											
menos de 50		Adiar o tratamento até a recuperação e considere reduzir a carboplatina em 25% nos ciclos subsequentes											
Insuficiência renal													
Recalcular a dose de carboplatina usando a fórmula de Calvert													
Insuficiência hepática													
Não é necessária modificação de dose													
Mucosite e estomatite													
A mucosite é comum com este protocolo; recomenda-se discussão com os médicos responsáveis pelo tratamento, incluindo oncologistas de radiação, antes da modificação da dose													
Referência:													
1. O´LEARY, K.; et al. Use oflow-dose, weekly carboplatin in men with metastatic castrate-resistente prostate CANCER (mCRCP); ASCO; 2018.													

Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo																																																																																																																																				
Carboplatina Cabazitaxel	1º.	Difenidramina	50mg	E.V S.F 0,9% 100mL	30 minutos	D1	21 dias	T.L. P.D.	Alto	4:00																																																																																																																																				
	2º.	Cimetidina	300mg	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1																																																																																																																																								
	3º.	Akynzeo 300mg/0,56mg (não SUS) Cápsula ou	1 Cápsula	V.O	N.A	D1																																																																																																																																								
		Ondansetrona	16mg	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1																																																																																																																																								
	4.	Dexametasona	20mg																																																																																																																																											
	5º.	Cabazitaxel	20mg/m²	E.V S.F 0,9% 140mL S/PVC [0,10-0,26mg/m]	60 minutos	D1																																																																																																																																								
	6º.	Carboplatina	AUC 4	E.V S.G 5% 250mL [0,5-2mg/m]	30 minutos	D1																																																																																																																																								
	7º.	Prednisona Comprimido 5mg	5mg	V.O	Contínuo 12/12 horas	D1																																																																																																																																								
	8º.	S.F 0,9%	1 Frasco	E.V S.F 0,9% 100mL	10 minutos	D1																																																																																																																																								
	9º.	Ondansetrona Comprimido 8mg	8mg	V.O	N.A	D2-D4 12/12 horas SUS																																																																																																																																								
	Observações: Prednisona pode ser substituído por Dexametasona 0,5mg (comprimido).																																																																																																																																													
	Ajustes posológicos:																																																																																																																																													
	<table><tr><td colspan="11">Toxicidade hematológica</td></tr><tr><td colspan="11">Contagem Absoluta de Neutrófilos x 10⁹/L (exame de sangue pré-tratamento)</td></tr><tr><td colspan="3">1.000 a menos de 1.500*</td><td colspan="8">O tratamento deve continuar se o paciente estiver clinicamente bem.</td></tr><tr><td colspan="3">500 a menos de 1.000</td><td colspan="8">Adiar o tratamento até a recuperação</td></tr><tr><td colspan="3">menos de 500</td><td colspan="8">Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir o cabazitaxel e a carboplatina em 25% nos ciclos subsequentes</td></tr><tr><td colspan="3">Neutropenia febril</td><td colspan="8">Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir o cabazitaxel e a carboplatina em 25% nos ciclos subsequentes</td></tr><tr><td colspan="11">Plaquetas x 10⁹/L (exame de sangue pré-tratamento)</td></tr><tr><td colspan="3">75 a menos de 100</td><td colspan="8">Se o paciente estiver clinicamente bem pode ser apropriado continuar o tratamento</td></tr><tr><td colspan="3">50 a menos de 75</td><td colspan="8">Adiar o tratamento até a recuperação</td></tr><tr><td colspan="3">menos de 50</td><td colspan="8">Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir o cabazitaxel e a carboplatina em 25% nos ciclos subsequentes</td></tr></table>											Toxicidade hematológica											Contagem Absoluta de Neutrófilos x 10 ⁹ /L (exame de sangue pré-tratamento)											1.000 a menos de 1.500*			O tratamento deve continuar se o paciente estiver clinicamente bem.								500 a menos de 1.000			Adiar o tratamento até a recuperação								menos de 500			Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir o cabazitaxel e a carboplatina em 25% nos ciclos subsequentes								Neutropenia febril			Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir o cabazitaxel e a carboplatina em 25% nos ciclos subsequentes								Plaquetas x 10 ⁹ /L (exame de sangue pré-tratamento)											75 a menos de 100			Se o paciente estiver clinicamente bem pode ser apropriado continuar o tratamento								50 a menos de 75			Adiar o tratamento até a recuperação								menos de 50			Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir o cabazitaxel e a carboplatina em 25% nos ciclos subsequentes																												
Toxicidade hematológica																																																																																																																																														
Contagem Absoluta de Neutrófilos x 10 ⁹ /L (exame de sangue pré-tratamento)																																																																																																																																														
1.000 a menos de 1.500*			O tratamento deve continuar se o paciente estiver clinicamente bem.																																																																																																																																											
500 a menos de 1.000			Adiar o tratamento até a recuperação																																																																																																																																											
menos de 500			Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir o cabazitaxel e a carboplatina em 25% nos ciclos subsequentes																																																																																																																																											
Neutropenia febril			Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir o cabazitaxel e a carboplatina em 25% nos ciclos subsequentes																																																																																																																																											
Plaquetas x 10 ⁹ /L (exame de sangue pré-tratamento)																																																																																																																																														
75 a menos de 100			Se o paciente estiver clinicamente bem pode ser apropriado continuar o tratamento																																																																																																																																											
50 a menos de 75			Adiar o tratamento até a recuperação																																																																																																																																											
menos de 50			Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir o cabazitaxel e a carboplatina em 25% nos ciclos subsequentes																																																																																																																																											
*Para pacientes muito pré-tratados ou pacientes tratados com intenção paliativa, considerar adiar o tratamento se a Contagem Absoluta de Neutrófilos for inferior a 1,5 x 10 ⁹ /L.																																																																																																																																														
<table><tr><td colspan="11">Insuficiência renal</td></tr><tr><td colspan="11">Recalcular a dose de carboplatina usando a fórmula de Calvert</td></tr><tr><td colspan="11">Insuficiência hepática</td></tr><tr><td colspan="11">Disfunção hepática</td></tr><tr><td colspan="4">Mínimo</td><td colspan="7">Reduzir o cabazitaxel em 25%</td></tr><tr><td colspan="4">Leve</td><td colspan="7">Reduzir o cabazitaxel em 50%</td></tr><tr><td colspan="4">Moderado/grave</td><td colspan="7">Omitir cabazitaxel</td></tr><tr><td colspan="11">Neuropatia periférica</td></tr><tr><td colspan="4">Segundo Grau que está presente no início do próximo ciclo</td><td colspan="7">Reduzir o cabazitaxel em 25%; Se persistir, reduzir o cabazitaxel em 50%</td></tr><tr><td colspan="4">Terceiro ou Quarto Grau</td><td colspan="7">Omitir cabazitaxel</td></tr><tr><td colspan="11">Mucosite e estomatite</td></tr><tr><td colspan="3">Segundo Grau</td><td colspan="8">Atrasar o tratamento até que a toxicidade seja resolvida para Primeiro Grau ou menos e reduzir as doses para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir cabazitaxel e carboplatina em 25% Terceira ocorrência: Reduzir cabazitaxel e carboplatina em 50% Quarta ocorrência: Omitir cabazitaxel e carboplatina</td></tr></table>											Insuficiência renal											Recalcular a dose de carboplatina usando a fórmula de Calvert											Insuficiência hepática											Disfunção hepática											Mínimo				Reduzir o cabazitaxel em 25%							Leve				Reduzir o cabazitaxel em 50%							Moderado/grave				Omitir cabazitaxel							Neuropatia periférica											Segundo Grau que está presente no início do próximo ciclo				Reduzir o cabazitaxel em 25%; Se persistir, reduzir o cabazitaxel em 50%							Terceiro ou Quarto Grau				Omitir cabazitaxel							Mucosite e estomatite											Segundo Grau			Atrasar o tratamento até que a toxicidade seja resolvida para Primeiro Grau ou menos e reduzir as doses para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir cabazitaxel e carboplatina em 25% Terceira ocorrência: Reduzir cabazitaxel e carboplatina em 50% Quarta ocorrência: Omitir cabazitaxel e carboplatina							
Insuficiência renal																																																																																																																																														
Recalcular a dose de carboplatina usando a fórmula de Calvert																																																																																																																																														
Insuficiência hepática																																																																																																																																														
Disfunção hepática																																																																																																																																														
Mínimo				Reduzir o cabazitaxel em 25%																																																																																																																																										
Leve				Reduzir o cabazitaxel em 50%																																																																																																																																										
Moderado/grave				Omitir cabazitaxel																																																																																																																																										
Neuropatia periférica																																																																																																																																														
Segundo Grau que está presente no início do próximo ciclo				Reduzir o cabazitaxel em 25%; Se persistir, reduzir o cabazitaxel em 50%																																																																																																																																										
Terceiro ou Quarto Grau				Omitir cabazitaxel																																																																																																																																										
Mucosite e estomatite																																																																																																																																														
Segundo Grau			Atrasar o tratamento até que a toxicidade seja resolvida para Primeiro Grau ou menos e reduzir as doses para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir cabazitaxel e carboplatina em 25% Terceira ocorrência: Reduzir cabazitaxel e carboplatina em 50% Quarta ocorrência: Omitir cabazitaxel e carboplatina																																																																																																																																											

	Terceiro ou Quarto Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade seja resolvida para Primeiro Grau ou menos e reduzir as doses para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir cabazitaxel e carboplatina em 50% Segunda ocorrência: Omitir cabazitaxel e carboplatina
	Referência: 1. CORN, P. G.; et al. Cabazitaxel plus carboplatin for the treat of men with metastatic castration-resistant prostate CANCERs: a randomised, open-label, phase 1-2 trial; Lancet Oncology; 2019.	



Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo
	1º.	Difenidramina	50mg	E.V S.F 0,9% 100mL	30 minutos	D1	21 dias	T.L. P.D.	Alto	3:30
	2º.	Cimetidina	300mg	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1				
	3º.	Akynzeo 300mg/0,56mg (não SUS) Cápsula ou	1 Cápsula	V.O	N.A	D1				
		Ondansetrona	16mg	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1				
	4º.	Dexametasona	20mg							
	5º.	Docetaxel	50-60mg/m²	E.V S.F 0,9% 250mL [0,3-0,74mg/mL]	60 minutos	D1				
	6º.	Carboplatina	AUC 4	E.V S.G 5% 250mL [0,5-2mg/m]	60 minutos	D1				
	7º.	S.F 0,9%	1 Frasco	E.V S.F 0,9% 100mL	10 minutos	D1				
	8º.	Dexametasona Comprimido 4mg	4mg	V.O	N.A	D2-D4 12/12 horas				
	9º.	Ondansetrona Comprimido 8mg	8mg	V.O	N.A	D2-D4 12/12 horas SUS				
Carboplatina Docetaxel	Ajustes posológicos:									
	Toxicidade hematológica									
	Contagem Absoluta de Neutrófilos x 10³/L (exame de sangue pré-tr tamento)									
	1.000 a menos de 1.500*		O tratamento deve continuar se o paciente estiver clinicamente bem.							
	500 a menos de 1.000		Adiar o tratamento até a recuperação							
	menos de 500		Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir o docetaxel e a carboplatina em 25% nos ciclos subsequentes							
	Neutropenia febril		Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir o docetaxel e a carboplatina em 25% nos ciclos subsequentes							
	Plaquetas x 10³/L (exame de sangue pré-tratamento)									
	75 a menos de 100		Se o paciente estiver clinicamente bem pode ser apropriado continuar o tratamento							
	50 a menos de 75		Adiar o tratamento até a recuperação							
	menos de 50		Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir o docetaxel e a carboplatina em 25% nos ciclos subsequentes							
	*Para pacientes muito pré-tratados ou pacientes tratados com intenção paliativa, considerar adiar o tratamento se a Contagem Absoluta de Neutrófilos for inferior a 1,5 x 10³/L.									
	Insuficiência renal									
	Recalcular a dose de carboplatina usando a fórmula de Calvert									
	Insuficiência hepática									
Disfunção hepática										
Mínimo			Reduzir o docetaxel em 25%							
Leve			Reduzir o docetaxel em 50%							
Moderado/grave			Omitir docetaxel							
Neuropatia periférica										
Segundo Grau que está presente no início do próximo ciclo			Reduzir o docetaxel em 25%; Se persistir, reduzir o docetaxel em 50%							
Terceiro ou Quarto Grau			Omitir docetaxel							
Mucosite e estomatite										
Segundo Grau			Atrasar o tratamento até que a toxicidade seja resolvida para Primeiro Grau ou menos e reduzir as doses para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir docetaxel e carboplatina em 25% Terceira ocorrência: Reduzir docetaxel e carboplatina em 50% Quarta ocorrência: Omitir docetaxel e carboplatina							
Terceiro ou Quarto Grau			Atrasar o tratamento até que a toxicidade seja resolvida para Primeiro Grau ou menos e reduzir as doses para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir docetaxel e carboplatina em 50% Segunda ocorrência: Omitir docetaxel e carboplatina							

	Referência: 1. APARICIO; et al. Platinum-based chemotherapy for variant castrate-resistant prostate câncer; Clinical CANCER Research; 2013. 2. BOUMAN-WAMMES; et al. A randomised phase II trial of docetaxel versus docetaxel plus carboplatin in patients with castration-resistant prostate câncer Who have progress dafter response to prior docetaxel chemotherapy: The RECARDO Trial; Europe Journal CANCER; 2018.



Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo	
Carboplatina Docetaxel (Alternativo)	1º.	Difenidramina	50mg	E.V S.F 0,9% 100mL	30 minutos	D1	21 dias	T.L. P.D.	Alto	3:30	
	2º.	Cimetidina	300mg	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1					
	3º.	Akynzeo 300mg/0,56mg (não SUS) Cápsula ou	1 Cápsula	V.O	N.A	D1					
		Ondansetrona	16mg	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1					
	4º.	Dexametasona	20mg								
	5º.	Docetaxel	75mg/m²	E.V S.F 0,9% 250mL [0,3-0,74mg/mL]	60 minutos	D1					
	6º.	Carboplatina	AUC 5-6	E.V S.G 5% 500mL [0,5-2mg/m]	60 minutos	D1					
	7º.	S.F 0,9%	1 Frasco	E.V S.F 0,9% 100mL	10 minutos	D1					
	8º.	Dexametasona Comprimido 4mg	4mg	V.O	N.A	D2-D4 12/12 horas					
	9º.	Ondansetrona Comprimido 8mg	8mg	V.O	N.A	D2-D4 12/12 horas SUS					
	Ajustes posológicos:										
	Toxicidade hematológica										
	Contagem Absoluta de Neutrófilos x 10³/L (exame de sangue pré-tratamento)										
	1.000 a menos de 1.500*			O tratamento deve continuar se o paciente estiver clinicamente bem.							
	500 a menos de 1.000			Adiar o tratamento até a recuperação							
	menos de 500			Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir o docetaxel e a carboplatina em 25% nos ciclos subsequentes							
	Neutropenia febril			Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir o docetaxel e a carboplatina em 25% nos ciclos subsequentes							
	Plaquetas x 10³/L (exame de sangue pré-tratamento)										
	75 a menos de 100			Se o paciente estiver clinicamente bem pode ser apropriado continuar o tratamento							
50 a menos de 75			Adiar o tratamento até a recuperação								
menos de 50			Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir o docetaxel e a carboplatina em 25% nos ciclos subsequentes								
*Para pacientes muito pré-tratados ou pacientes tratados com intenção paliativa, considerar adiar o tratamento se a Contagem Absoluta de Neutrófilos for inferior a 1.500 (1,5 x 10³/L).											
Insuficiência renal											
Recalcular a dose de carboplatina usando a fórmula de Calvert											
Insuficiência hepática											
Disfunção hepática											
Mínimo				Reduzir o docetaxel em 25%							
Leve				Reduzir o docetaxel em 50%							
Moderado/grave				Omitir docetaxel							
Neuropatia periférica											
Segundo Grau que está presente no início do próximo ciclo				Reduzir o docetaxel em 25%; Se persistir, reduzir o docetaxel em 50%							
Terceiro ou Quarto Grau				Omitir docetaxel							
Mucosite e estomatite											
Segundo Grau			Atrasar o tratamento até que a toxicidade seja resolvida para Primeiro Grau ou menos e reduzir as doses para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir docetaxel e carboplatina em 25% Terceira ocorrência: Reduzir docetaxel e carboplatina em 50% Quarta ocorrência: Omitir docetaxel e carboplatina								
Terceiro ou Quarto Grau			Atrasar o tratamento até que a toxicidade seja resolvida para Primeiro Grau ou menos e reduzir as doses para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir docetaxel e carboplatina em 50% Segunda ocorrência: Omitir docetaxel e carboplatina								

Referência:
1. APARICIO; et al. Platinum-based chemotherapy for variant castrate-resistant prostate câncer; Clinical CANCER Research; 2013.
2. BOUMAN-WAMMES; et al. A randomised phase II trial of docetaxel versus docetaxel plus carboplatin in patients with castration-resistant prostate câncer Who have progress dafter response to prior docetaxel chemotherapy: The RECARDO Trial; Europe Journal CANCER; 2018.

Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo	
Ciclofosfamida Metronômica	1º.	Ciclofosfamida Comprimido 50mg	50mg	V.O	1 vez ao dia	Contínuo	Contínuo	T.L. P.D.	Moderado	Retirada 30 minutos	
	2º.	Dexametasona Comprimido 0,5mg	0,5mg	V.O	1 vez ao dia	Contínuo	Contínuo				
	Ajustes posológicos:										
	Toxicidade hematológica										
	Contagem Absoluta de Neutrófilos x 10 ⁹ /L (exame de sangue pré-tratamento)										
	1.000 a menos de 1.500			O tratamento deve continuar se o paciente estiver clinicamente bem							
	500 a menos de 1.000			Adiar o tratamento até a recuperação							
	menos de 500			Atrasar o tratamento até a recuperação e reduzir a ciclofosfamida em 25% nos ciclos subsequentes							
	Neutropenia febril			Atrasar o tratamento até a recuperação e reduzir a ciclofosfamida em 25% nos ciclos subsequentes							
	Plaquetas x 10 ⁹ /L (exame de sangue pré-tratamento)										
	75 a menos de 100			Se o paciente estiver clinicamente bem pode ser apropriado continuar o tratamento							
	50 a menos de 75			Adiar o tratamento até a recuperação							
	menos de 50			Atrasar o tratamento até a recuperação e reduzir a ciclofosfamida em 25% nos ciclos subsequentes							
	Recomendações de dosagem renal										
	Cl/Cr (mL/min/1,73m²)				Ciclofosfamida						
	≥60				Nenhum ajuste necessário						
	45-59				Nenhum ajuste necessário						
	30-44				Redução de 25% da dose da ciclofosfamida						
	15-29				Redução de 50% da dose da ciclofosfamida						
	<15 (sem terapia de substituição renal)				Omitir ciclofosfamida						
	Insuficiência hepática										
	Disfunção hepática										
	Leve				Nenhum ajuste necessário						
	Moderado				Nenhum ajuste necessário						
	Grave				Nenhum ajuste necessário						
	Referência:										
	1. GLODE; et al. Metronomic therapy with cyclophosphamide and dexamethasone for prostate carcinoma; CANCER; 2003.										

Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo
Darolutamida	1º.	Darolutamida Comprimido 300mg	600mg	V.O	12/12 horas	Contínuo	Contínuo	T.L. P.D.	Mínimo	Retirada 30 minutos
	Ajustes posológicos:									
	Recomendações de dosagem renal									
	Cl/Cr (mL/min/1,73m²)			Dose recomendada						
	≥30			Não é necessária qualquer modificação da dose;						
	15 a 29 anos			Comece em 300mg duas vezes por dia;						
	<15			Comece em 300mg duas vezes por dia.						
	Comprometimento hepático									
	Disfunção hepática									
	Mínimo			Não é necessária redução da dose;						
	Moderada			Não é necessária redução da dose;						
	Moderado			Dose inicial de 300mg duas vezes ao dia;						
	Grave			Dose inicial de 300mg duas vezes ao dia.						
	Referência:									
1. FIZAZI; et al. Non metastatic, castration-resistant prostate câncer anda survival with darolutamide; NEJM; 2020.										

Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo
	1º.	Difenidramina	50mg	E.V S.F 0,9% 100mL	30 minutos	D1	21 dias	T.L. P.D.	Baixo	2:30
	2º.	Cimetidina	300mg	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1				
	3º.	Dexametasona	20mg	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1				
	4º.	Docetaxel	75mg/m²	E.V S.F 0,9% 250mL [0,3-0,74mg/mL]	60 minutos	D1				
	5º.	S.F 0,9%	1 Frasco	E.V S.F 0,9% 100mL	10 minutos	D1				
	6º.	Prednisona Comprimido 5mg (Opcional)	5mg	V.O	12/12 horas	Contínuo				
Observações: Prednisona pode ser substituído por Dexametasona 0,5mg (comprimido).										
Ajustes posológicos:										
Docetaxel	Toxicidade hematológica									
	Contagem Absoluta de Neutrófilos x 10 ⁹ /L (exame de sangue pré-tratamento)									
	1.000 a menos de 1.500		O tratamento deve continuar se o paciente estiver clinicamente bem.							
	500 a menos de 1.000		Adiar o tratamento até a recuperação							
	menos de 500		Atrasar o tratamento até a recuperação e reduzir o docetaxel em 25% nos ciclos subsequentes							
	Neutropenia febril		Atrasar o tratamento até a recuperação e reduzir o docetaxel em 25% nos ciclos subsequentes							
	Plaquetas x 10 ⁹ /L (exame de sangue pré-tratamento)									
	75 a menos de 100		O tratamento;							
	50 a menos de 75		Adiar o tratamento até a recuperação							
	menos de 50		Atrasar o tratamento até a recuperação e reduzir o docetaxel em 25% nos ciclos subsequentes							
	Insuficiência renal									
	Não são necessárias modificações de dose									
	Insuficiência hepática									
	Disfunção hepática									
	Mínimo		Reduzir o docetaxel em 25%							
	Leve		Reduzir o docetaxel em 50%							
	Moderado/grave		Omitir docetaxel							
	Neuropatia periférica									
	Segundo Grau que está presente no início do próximo ciclo		Reduzir o docetaxel em 25%; se persistir, reduzir o docetaxel em 50%							
	Terceiro ou Quarto Grau		Omitir docetaxel							
	Mucosite e estomatite									
	Segundo Grau		Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir o docetaxel em 25% Terceira ocorrência: Reduzir o docetaxel em 50% Quarta ocorrência: Omitir docetaxel							
	Terceiro ou Quarto Grau		Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir o docetaxel em 50% Segunda ocorrência: Omitir o docetaxel							
Referência: 1. TANNOCK; et al. Docetaxel plus prednisone or Mitoxantrone plus prednisone for advcaned prostate câncer; NEJM; 2004.										

Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo
	1º.	Difenidramina	50mg	E.V S.F 0,9% 100mL	30 minutos	D1	14 dias	T.L. P.D.	Baixo	2:30
	2º.	Cimetidina	300mg	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1				
	3º.	Dexametasona	20mg	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1				
	4º.	Docetaxel	50mg/m²	E.V S.F 0,9% 250mL [0,3-0,74mg/mL]	60 minutos	D1				
	5º.	S.F 0,9%	1 Frasco	E.V S.F 0,9% 100mL	10 minutos	D1				
	6º.	Prednisona Comprimido 5mg (Opcional)	5mg	V.O	12/12 horas	Contínuo				
Observações: Prednisona pode ser substituído por Dexametasona 0,5mg (comprimido).										
Ajustes posológicos:										
Docetaxel (Alternativo)	Toxicidade hematológica									
	Contagem Absoluta de Neutrófilos x 10 ⁹ /L (exame de sangue pré-tratamento)									
	1.000 a menos de 1.500		O tratamento deve continuar se o paciente estiver clinicamente bem.							
	500 a menos de 1.000		Adiar o tratamento até a recuperação							
	menos de 500		Atrasar o tratamento até a recuperação e reduzir o docetaxel em 25% nos ciclos subsequentes							
	Neutropenia febril		Atrasar o tratamento até a recuperação e reduzir o docetaxel em 25% nos ciclos subsequentes							
	Plaquetas x 10 ⁹ /L (exame de sangue pré-tratamento)									
	75 a menos de 100		O tratamento;							
	50 a menos de 75		Adiar o tratamento até a recuperação							
	menos de 50		Atrasar o tratamento até a recuperação e reduzir o docetaxel em 25% nos ciclos subsequentes							
	Insuficiência renal									
	Não são necessárias modificações de dose									
	Insuficiência hepática									
	Disfunção hepática									
	Mínimo		Reduzir o docetaxel em 25%							
	Leve		Reduzir o docetaxel em 50%							
	Moderado/grave		Omitir docetaxel							
	Neuropatia periférica									
	Segundo Grau que está presente no início do próximo ciclo		Reduzir o docetaxel em 25%; se persistir, reduzir o docetaxel em 50%							
	Terceiro ou Quarto Grau		Omitir docetaxel							
	Mucosite e estomatite									
	Segundo Grau		Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir o docetaxel em 25% Terceira ocorrência: Reduzir o docetaxel em 50% Quarta ocorrência: Omitir docetaxel							
	Terceiro ou Quarto Grau		Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir o docetaxel em 50% Segunda ocorrência: Omitir o docetaxel							
Referência: 1. TANNOCK; et al. Docetaxel plus prednisone or Mitoxantrone plus prednisone for advcaned prostate câncer; NEJM; 2004.										

Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo
	1º.	Difenidramina	50mg	E.V S.F 0,9% 100mL	30 minutos	D1, D8, D15	28 dias	T.L. P.D.	Baixo	2:30
	2º.	Cimetidina	300mg	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1, D8, D15				
	3º.	Dexametasona	D1: 20mg D8, D15: 10mg	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1, D8, D15				
	4º.	Docetaxel	50mg/m²	E.V S.F 0,9% 100mL [0,3-0,74mg/mL]	30 minutos	D1, D8, D15				
	5º.	S.F 0,9%	1 Frasco	E.V S.F 0,9% 100mL	10 minutos	D1, D8, D15				
	6º.	Prednisona Comprimido 5mg (Opcional)	5mg	V.O	12/12 horas	D1-D28				
Observações: Prednisona pode ser substituído por Dexametasona 0,5mg (comprimido). A Prednisona pode ser administrada como 10mg uma vez por dia. É administrado continuamente durante todos os ciclos de tratamento. Isso geralmente é reduzido lentamente durante um período de 1 mês após a conclusão da quimioterapia, a critério do oficial médico.										
Ajustes posológicos:										
Docetaxel Semanal com Prednisona	Toxicidade hematológica									
	Contagem Absoluta de Neutrófilos x 10 ⁹ /L (exame de sangue pré-tratamento)									
	1.000 a menos de 1.500		O tratamento deve continuar se o paciente estiver clinicamente bem.							
	500 a menos de 1.000		Adiar o tratamento até a recuperação							
	menos de 500		Atrasar o tratamento até a recuperação e reduzir o docetaxel em 25% nos ciclos subsequentes							
	Neutropenia febril		Atrasar o tratamento até a recuperação e reduzir o docetaxel em 25% nos ciclos subsequentes							
	Plaquetas x 10 ⁹ /L (exame de sangue pré-tratamento)									
	75 a menos de 100		O tratamento deve continuar							
	50 a menos de 75		Adiar o tratamento até a recuperação							
	menos de 50		Atrasar o tratamento até a recuperação e reduzir o docetaxel em 25% nos ciclos subsequentes							
	Insuficiência renal									
	Não são necessárias modificações de dose									
	Insuficiência hepática									
	Disfunção hepática									
	Mínimo		Reduzir o docetaxel em 25%							
	Leve		Reduzir o docetaxel em 50%							
	Moderado/grave		Omitir docetaxel							
	Neuropatia periférica									
	Segundo Grau que está presente no início do próximo ciclo		Reduzir o docetaxel em 25%; se persistir, reduzir o docetaxel em 50%							
	Terceiro ou Quarto Grau		Omitir docetaxel							
	Mucosite e estomatite									
	Segundo Grau		Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir o docetaxel em 25% Terceira ocorrência: Reduzir o docetaxel em 50% Quarta ocorrência: Omitir docetaxel							
	Terceiro ou Quarto Grau		Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir o docetaxel em 50% Segunda ocorrência: Omitir o docetaxel							
Referência: 1. Tannock, I. F., R. de Wit, W. R. Berry, et al. 2004. "Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer." N Engl J Med 351(15):1502-1512. 2. Petrylak, D. P., C. M. Tangen, M. H. Hussain, et al. 2004. "Docetaxel and estramustine compared with mitoxantrone and prednisone for advanced refractory prostate cancer." N.Engl.J.Med. 351(15):1513-1520. 3. Berry, W., S. Dakhil, M. Modiano, et al. 2002. "Phase III study of mitoxantrone plus low dose prednisone versus low dose prednisone alone in patients with asymptomatic hormone refractory prostate cancer." J Urol 168(6):2439-2443.										

Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo
Enzalutamida	1º.	Enzalutamida Cápsula 40mg	160mg	V.O	1 vez ao dia	Contínuo	Contínuo	T.L. P.D.	Mínimo	Retirada 30 minutos
	Ajustes posológicos:									
	Recomendações de dosagem renal									
	Cl/Cr (mL/min/1,73m²)			Dose recomendada						
	≥30			Não é necessária modificação de dose						
	<30			Este medicamento não foi estudado em pacientes com disfunção renal grave						
	Insuficiência hepática									
	Disfunção hepática									
	Leve ou Moderado			Não é necessária modificação de dose						
	Grave			Não estudado						
	Diarréia									
	Terceiro ou Quarto Grau			Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Segundo Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir a enzalutamida em 25% Segunda ocorrência: Reduzir a enzalutamida em 50% Terceira ocorrência: Cessar a enzalutamida						
	Fadiga									
	Segundo Grau ou Terceiro Grau			Adiar o tratamento até que a toxicidade seja resolvida para Primeiro Grau e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir a enzalutamida para 120mg Segunda ocorrência: Cessar a enzalutamida e considerar tratamento alternativo, por exemplo, abiraterona e prednisolona						
	Distúrbios cognitivos									
	Segundo Grau ou Terceiro Grau			Atrasar o tratamento até que a toxicidade seja resolvida para Primeiro Grau e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir a enzalutamida para 120mg Segunda ocorrência: Reduzir a enzalutamida para 80mg Terceira ocorrência: Cessar a enzalutamida						
	Referência:									
	1. BEER; et al. Enzalutamide in tetastatic prostate câncer before chemotherapy; NEJM; 2014.									

Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo
Flutamida	1º.	Flutamida Comprimido 250mg	250mg	V.O	3 vezes ao dia	8/8h	Contínuo até à progressão da doença ou toxicidade inaceitável (se utilizado para prevenir exacerbação tumoral, durante 4 a 6 semanas)	T.L. P.D.	Mínimo	Retirada 30 minutos
	Ajustes posológicos:									
	Recomendações de dosagem renal									
	Cl/Cr (mL/min/1,73m²)			Dose recomendada						
	≥30			Não é necessária modificação de dose						
	<30			Este medicamento não foi estudado em pacientes com disfunção renal grave						
	Insuficiência hepática									
	Disfunção hepática									
	Leve ou Moderado			Não é necessária modificação de dose						
	Grave			Cessar a flutamida se a icterícia se desenvolver ou se a ALT ou AST séricas excederem 2 a 3 x LSN						
Referência:										
1. 2000. "Maximum androgen blockade in advanced prostate cancer: an overview of the randomised trials. Prostate Cancer Trialists' Collaborative Group." Lancet 355(9214):1491-1498.										
2. Lukka, H., T. Waldron, L. Klotz, et al. 2006. "Maximal androgen blockade for the treatment of metastatic prostate cancer--a systematic review." Curr Oncol 13(3):81-93.										

Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo
Olaparibe	1º.	Olaparibe Comprimido 100mg 150mg	300mg	V.O	12/12 horas	Contínuo	Contínuo	T.L. P.D.	Mínimo	Retirada 30 minutos
	Ajustes posológicos:									
	Toxicidade hematológica									
	Contagem Absoluta de Neutrófilos x 10º/L (em qualquer fase do ciclo)									
	menos de 1,0	Adie o tratamento até a recuperação e considere reiniciar o olaparibe da seguinte forma: Primeira ocorrência: reiniciar olaparibe 300mg duas vezes ao dia Segunda ocorrência: reiniciar olaparibe 250mg duas vezes ao dia Terceira ocorrência: reiniciar olaparibe 200mg duas vezes ao dia Quarta ocorrência: cessar olaparibe								
	Neutropenia febril	Adie o tratamento até a recuperação e considere reiniciar o olaparibe da seguinte forma: Primeira ocorrência: reiniciar olaparibe 300mg duas vezes ao dia Segunda ocorrência: reiniciar olaparibe 250mg duas vezes ao dia Terceira ocorrência: reiniciar olaparibe 200mg duas vezes ao dia Quarta ocorrência: cessar olaparibe Para neutropenia febril de Quarto Grau, considerar reiniciar olaparibe com redução de dose de dois níveis de dose								
	Plaquetas x 10º/L (em qualquer fase do ciclo)									
	menos de 75	Adie o tratamento até a recuperação e considere reiniciar o olaparibe da seguinte forma: Primeira ocorrência: reiniciar olaparibe 300mg duas vezes ao dia Segunda ocorrência: reiniciar olaparibe 250mg duas vezes ao dia Terceira ocorrência: reiniciar olaparibe 200mg duas vezes ao dia Quarta ocorrência: cessar olaparibe								
	Anemia									
	Primeiro ou Segundo Grau	Continue o tratamento. Investigar e tratar quaisquer causas tratáveis de anemia, por exemplo, deficiências de ferro, vitamina B12 ou ácido fólico								
	Terceiro ou Quarto Grau	Adie o tratamento até a recuperação da hemoglobina para >9 g/dL e considere reiniciar o olaparibe da seguinte forma: Primeira ocorrência: reiniciar olaparibe 300mg duas vezes ao dia Segunda ocorrência: reiniciar olaparibe 250mg duas vezes ao dia Terceira ocorrência: reiniciar olaparibe a 200mg duas vezes ao dia Quarta ocorrência: cessar olaparibe								
	Insuficiência renal									
	Depuração de creatinina (mL/min)									
	Leve (maior que 50)	Não são necessárias modificações de dose. Monitore a função renal e eventos adversos.								
	Moderado (31 a 50)	Reduzir o olaparibe para 200mg duas vezes ao dia e monitorar a toxicidade								
	Grave (menor ou igual a 30)	Não recomendado devido a dados clínicos limitados. Segurança e eficácia não foram estabelecidas								
	Insuficiência hepática									
	Disfunção hepática									
	Leve ou moderado	Não são necessárias modificações de dose. Monitore a função hepática e eventos adversos.								
	Grave	Não recomendado devido a dados clínicos limitados. Segurança e eficácia não foram estabelecidas								
	Fadiga									
	A fadiga é comum, especialmente no(s) primeiro(s) mês(es) de tratamento e geralmente melhora com a continuação da terapia. Explicações alternativas de fadiga devem ser excluídas ou tratadas de forma adequada. O exercício gradual é recomendado como estratégia de manejo. Para fadiga grave e persistente, considere uma breve interrupção do tratamento e/ou uma redução da dose se persistir apesar das interrupções do tratamento.									
	Primeiro ou Segundo Grau	Continuar com o tratamento								
	Terceiro Grau	Adie o tratamento até a recuperação e considere reiniciar o olaparibe da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reiniciar olaparibe 250mg duas vezes ao dia Segunda ocorrência: Reiniciar olaparibe 200mg duas vezes ao dia Terceira ocorrência: Cessar olaparibe								
	Diarréia									
	Primeiro ou Segundo Grau	Continuar com o tratamento								
	Terceiro ou Quarto Grau	Adie o tratamento até a recuperação e considere reiniciar o olaparibe da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reiniciar olaparibe 250mg duas vezes ao dia Segunda ocorrência: Reiniciar olaparibe 200mg duas vezes ao dia Terceira ocorrência: Cessar olaparibe								
	Náusea e vomito									
	Náusea e vomito	Pode ser moderada no(s) primeiro(s) mês(es) após o início do tratamento, no entanto, normalmente não são necessárias modificações na dose. Antieméticos, por exemplo. A pré-dosagem de metoclopramida e a garantia de que os efeitos colaterais								

		Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir a mitoxantrona em 25% Terceira ocorrência: Reduzir a mitoxantrona em 50% Quarta ocorrência: Omitir
	Terceiro Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir a mitoxantrona em 50% Segunda ocorrência: Omitir
Diarreia		
	Segundo Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade seja resolvida para Primeiro Grau ou menos e reduzir as doses para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Considere reduzir a mitoxantrona em 25% Terceira ocorrência: Considere reduzir a mitoxantrona em 50% Quarta ocorrência: Suspender quimioterapia
	Terceiro ou Quarto Grau	Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir as doses para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir a mitoxantrona em 50% Segunda ocorrência: Suspender a quimioterapia
Referência: 1. Tannock, I. F., D. Osoba, M. R. Stockler, et al. 1996. "Chemotherapy with mitoxantrone plus prednisone or prednisone alone for symptomatic hormone-resistant prostate cancer: a Canadian randomized trial with palliative end points." J.Clin Oncol 14(6):1756-1764. 2. Kantoff, P. W., S. Halabi, M. Conaway, et al. 1999. "Hydrocortisone with or without mitoxantrone in men with hormone-refractory prostate cancer: results of the cancer and leukemia group B 9182 study." J.Clin Oncol. 17(8):2506-2513. 3. Berry, W., S. Dakhil, M. Modiano, et al. 2002. "Phase III study of mitoxantrone plus low dose prednisone versus low dose prednisone alone in patients with asymptomatic hormone refractory prostate cancer." J Urol 168(6):2439-2443. 4. Tannock, I. F., R. de Wit, W. R. Berry, et al. 2004. "Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer." N Engl J Med 351(15):1502-1512. 5. Petrylak, D. P., C. M. Tangen, M. H. Hussain, et al. 2004. "Docetaxel and estramustine compared with mitoxantrone and prednisone for advanced refractory prostate cancer." N.Engl.J.Med. 351(15):1513-1520. 6. De Bono, J. S., S. Oudard, M. Ozguroglu, et al. 2010. "Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial." Lancet 376(9747):1147-1154.		

Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo
Nilutamida	1º.	Nilutamida Comprimido 50mg	Primeiro ciclo: 300mg/dia Demais ciclos: 150mg/dia	V.O	1 vez ao dia	8/8h	Contínuo até à progressão da doença ou toxicidade inaceitável (se utilizado para prevenir exacerbação tumoral, durante 4 a 6 semanas)	T.L. P.D.	Mínimo	Retirada 30 minutos
	Observações: Se ocorrerem efeitos adversos significativos no primeiro ciclo, a dose pode ser reduzida para 150mg/dia. O tratamento do agonista LHRH deve ser continuado durante todo o tratamento com nilutamida									
	Ajustes posológicos:									
	Recomendações de dosagem renal									
	Cl/Cr (mL/min/1,73m²)			Dose recomendada						
	≥30			Não é necessária modificação de dose						
	<30			Este medicamento não foi estudado em pacientes com disfunção renal grave						
	Insuficiência hepática									
	Disfunção hepática									
	Leve ou Moderado			Não é necessária modificação de dose						
Grave			Cessar a Nilutamida se a icterícia se desenvolver ou se a ALT ou AST séricas excederem 2 a 3 x LSN							
Referência: 1. 2000. "Bloqueio androgênico máximo no câncer de próstata avançado: uma visão geral dos ensaios clínicos randomizados. Grupo Colaborativo de Trialistas de Câncer de Próstata." Lanceta 355(9214):1491-1498. 2. Lukka, H., T. Waldron, L. Klotz, et al., 2006. "Bloqueio androgênico máximo para o tratamento do câncer de próstata metastático-uma revisão sistemática." Curr Oncol 13(3):81-93.										

12.1 Doença Limitada

Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo			
Carboplatina Etoposídeo Concomitante Radioterapia	1º.	Akynzeo 300mg/0,56mg (não SUS) Cápsula ou	1 Cápsula	V.O	N.A	D1	21 dias	4 ciclos	Alto	D1: 3:30 D2-D3: 3:00			
		Ondansetrona	16mg	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1-D3							
	2º.	Dexametasona	10mg										
	3º.	Etoposídeo	100mg/m²/dia	E.V S.F 0,9% 500mL S/PVC [0,2-0,4mg/mL]	60 minutos	D1-D3							
	4º.	Carboplatina	AUC 5	E.V S.G 5% 500mL [0,5-10mg/mL]	60 minutos	D1							
	5º.	S.F 0,9%	1 Frasco	E.V S.F 0,9% 100mL	10 minutos	D1-D3							
	6º.	Ondansetrona Comprimido 8mg	8mg	V.O	N.A	D2-D4 12/12 horas SUS							
	Observações: Radioterapia inicia no seguindo ciclo de quimioterapia. Esquemas com Etoposídeo 120mg/m² podem ser escalonados. Ajustes posológicos:												
	Toxicidade hematológica												
	Contagem Absoluta de Neutrófilos x 10⁹/L (exame de sangue pré-tratamento)												
	500 a menos de 1.000			Adiar o tratamento até a recuperação									
	menos de 500			Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir a carboplatina e o etoposídeo em 25% nos ciclos subsequentes									
	Neutropenia febril			Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir a carboplatina e o etoposídeo em 25% nos ciclos subsequentes									
	Plaquetas x 10⁹/L (exame de sangue pré-tratamento)												
	75 a menos de 100			O tratamento deve continuar se o paciente estiver clinicamente bem.									
	50 a menos de 75			Adiar o tratamento até a recuperação									
	menos de 50			Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir a carboplatina e o etoposídeo em 25% nos ciclos subsequentes									
Insuficiência renal													
Cr/Cl (mL/min)													
30 a menos de 50			Reduzir o etoposídeo em 25% e a carboplatina recalcular a dose de carboplatina usando a fórmula de Calvert										
menos de 30			Reduzir o etoposídeo em 50% e recalcular a dose de carboplatina usando a fórmula de Calvert										
Insuficiência hepática													
Disfunção hepática													
Leve			Reduzir o etoposídeo em 25%										
Moderado			Reduzir o etoposídeo em 50%										
Grave			Omitir etoposídeo										
Mucosite e estomatite													
Segundo Grau			Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução Segunda ocorrência: Reduzir carboplatina e etoposídeo em 25% Terceira ocorrência: Reduzir carboplatina e etoposídeo em 50% Quarta ocorrência: Cessar o tratamento										
Terceiro ou Quarto Grau			Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir carboplatina e etoposídeo em 50% Segunda ocorrência: Interromper o tratamento										
Referência: 1. BC CANCER AGENCY.													

Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo																		
EP Concomitante Radioterapia Cisplatina Etoposídeo	1º.	Akynzeo 300mg/0,56mg (não SUS) Cápsula ou	1 Cápsula	V.O	N.A	D1	21 dias	4 ciclos	Alto	5:30																		
		Ondansetrona	16mg	E.V	15 minutos	D1-D3																						
	2º.	Dexametasona	10mg	S.F 0,9% 100mL																								
	3º.	Etoposídeo	100mg/m²/dia	E.V S.F 0,9% 500mL S/PVC [0,2-0,4mg/mL]	60 minutos	D1-D3																						
	4º.	Sulfato de Magnésio 10% 1000mg	1 Ampola	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1-D3																						
	5º.	Cisplatina	25mg/m²/dia	E.V S.F 0,9% 500mL	60 minutos	D1-D3																						
	6º	Hidratação	1 Frasco	E.V S.F 0,9% 500mL	30 minutos	D1-D3																						
	7º.	Ondansetrona Comprimido 8mg	8mg	V.O	N.A	D4-D6 12/12 horas SUS																						
	Observações: Radioterapia inicia no primeiro ciclo de quimioterapia.																											
	Ajustes posológicos:																											
	<table><tr><td colspan="2">Toxicidade hematológica</td></tr><tr><td colspan="2">Contagem Absoluta de Neutrófilos x 10³/L (exame de sangue pré-tratamento)</td></tr><tr><td>500 a menos de 1.000</td><td>Adiar o tratamento até a recuperação</td></tr><tr><td>menos de 500</td><td>Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir a cisplatina e o etoposídeo em 25% nos ciclos subsequentes</td></tr><tr><td>Neutropenia febril</td><td>Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir a cisplatina e o etoposídeo em 25% nos ciclos subsequentes</td></tr><tr><td colspan="2">Plaquetas x 10³/L (exame de sangue pré-tratamento)</td></tr><tr><td>75 a menos de 100</td><td>O tratamento deve continuar se o paciente estiver clinicamente bem.</td></tr><tr><td>50 a menos de 75</td><td>Adiar o tratamento até a recuperação</td></tr><tr><td>menos de 50</td><td>Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir a cisplatina e o etoposídeo em 25% nos ciclos subsequentes</td></tr></table>											Toxicidade hematológica		Contagem Absoluta de Neutrófilos x 10³/L (exame de sangue pré-tratamento)		500 a menos de 1.000	Adiar o tratamento até a recuperação	menos de 500	Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir a cisplatina e o etoposídeo em 25% nos ciclos subsequentes	Neutropenia febril	Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir a cisplatina e o etoposídeo em 25% nos ciclos subsequentes	Plaquetas x 10³/L (exame de sangue pré-tratamento)		75 a menos de 100	O tratamento deve continuar se o paciente estiver clinicamente bem.	50 a menos de 75	Adiar o tratamento até a recuperação	menos de 50
Toxicidade hematológica																												
Contagem Absoluta de Neutrófilos x 10³/L (exame de sangue pré-tratamento)																												
500 a menos de 1.000	Adiar o tratamento até a recuperação																											
menos de 500	Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir a cisplatina e o etoposídeo em 25% nos ciclos subsequentes																											
Neutropenia febril	Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir a cisplatina e o etoposídeo em 25% nos ciclos subsequentes																											
Plaquetas x 10³/L (exame de sangue pré-tratamento)																												
75 a menos de 100	O tratamento deve continuar se o paciente estiver clinicamente bem.																											
50 a menos de 75	Adiar o tratamento até a recuperação																											
menos de 50	Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir a cisplatina e o etoposídeo em 25% nos ciclos subsequentes																											
<table><tr><td colspan="2">Insuficiência renal</td></tr><tr><td colspan="2">Cr/Cl (mL/min)</td></tr><tr><td>30 a menos de 50</td><td>Reduzir o etoposídeo em 25% e a cisplatina em 50% ou considerar substituir a cisplatina por carboplatina</td></tr><tr><td>menos de 30</td><td>Reduzir o etoposídeo em 50% e omitir a cisplatina; considere substituir cisplatina por carboplatina</td></tr><tr><td colspan="2">Insuficiência hepática</td></tr><tr><td colspan="2">Disfunção hepática</td></tr><tr><td>Leve</td><td>Reduzir o etoposídeo em 25%</td></tr><tr><td>Moderado</td><td>Reduzir o etoposídeo em 50%</td></tr><tr><td>Grave</td><td>Omitir etoposídeo</td></tr></table>											Insuficiência renal		Cr/Cl (mL/min)		30 a menos de 50	Reduzir o etoposídeo em 25% e a cisplatina em 50% ou considerar substituir a cisplatina por carboplatina	menos de 30	Reduzir o etoposídeo em 50% e omitir a cisplatina; considere substituir cisplatina por carboplatina	Insuficiência hepática		Disfunção hepática		Leve	Reduzir o etoposídeo em 25%	Moderado	Reduzir o etoposídeo em 50%	Grave	Omitir etoposídeo
Insuficiência renal																												
Cr/Cl (mL/min)																												
30 a menos de 50	Reduzir o etoposídeo em 25% e a cisplatina em 50% ou considerar substituir a cisplatina por carboplatina																											
menos de 30	Reduzir o etoposídeo em 50% e omitir a cisplatina; considere substituir cisplatina por carboplatina																											
Insuficiência hepática																												
Disfunção hepática																												
Leve	Reduzir o etoposídeo em 25%																											
Moderado	Reduzir o etoposídeo em 50%																											
Grave	Omitir etoposídeo																											
<table><tr><td colspan="2">Neuropatia periférica</td></tr><tr><td>Segundo Grau</td><td>Reduzir a cisplatina em 25%; se persistir, reduzir a cisplatina em 50%</td></tr><tr><td>Terceiro ou Quarto Grau</td><td>Omitir cisplatina</td></tr></table>											Neuropatia periférica		Segundo Grau	Reduzir a cisplatina em 25%; se persistir, reduzir a cisplatina em 50%	Terceiro ou Quarto Grau	Omitir cisplatina												
Neuropatia periférica																												
Segundo Grau	Reduzir a cisplatina em 25%; se persistir, reduzir a cisplatina em 50%																											
Terceiro ou Quarto Grau	Omitir cisplatina																											
<table><tr><td colspan="2">Mucosite e estomatite</td></tr><tr><td>Segundo Grau</td><td>Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução Segunda ocorrência: Reduzir cisplatina e etoposídeo em 25% Terceira ocorrência: Reduzir cisplatina e etoposídeo em 50% Quarta ocorrência: Cessar o tratamento</td></tr><tr><td>Terceiro ou Quarto Grau</td><td>Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir cisplatina e etoposídeo em 50% Segunda ocorrência: Interromper o tratamento</td></tr></table>											Mucosite e estomatite		Segundo Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução Segunda ocorrência: Reduzir cisplatina e etoposídeo em 25% Terceira ocorrência: Reduzir cisplatina e etoposídeo em 50% Quarta ocorrência: Cessar o tratamento	Terceiro ou Quarto Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir cisplatina e etoposídeo em 50% Segunda ocorrência: Interromper o tratamento												
Mucosite e estomatite																												
Segundo Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução Segunda ocorrência: Reduzir cisplatina e etoposídeo em 25% Terceira ocorrência: Reduzir cisplatina e etoposídeo em 50% Quarta ocorrência: Cessar o tratamento																											
Terceiro ou Quarto Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir cisplatina e etoposídeo em 50% Segunda ocorrência: Interromper o tratamento																											
Referência: 1. BC CANCER AGENCY.																												

Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo																		
Atezolizumabe Carboplatina Etoposídeo	1º.	Akynzeo 300mg/0,56mg (não SUS) Cápsula ou	1 Cápsula	V.O	N.A	D1	21 dias	4-6 ciclos	Alto	Primeira: D1: 4:30 D2-D3: 3:00 Demais: D1: 3:30 D2-D3: 3:00																		
		Ondansetrona	16mg	E.V	15 minutos	D1-D3																						
	2º.	Dexametasona	10mg	S.F 0,9% 100mL																								
	3º.	Atezolizumabe	1200mg	E.V S.F 0,9% 250mL [3,2-16,8mg/mL]	Primeira aplicação: 60 minutos Demais aplicações: 30 minutos	D1																						
	4º.	Etoposídeo	100mg/m²/dia	E.V S.F 0,9% 500mL S/PVC [0,2-0,4mg/mL]	60 minutos	D1-D3																						
	5º.	Carboplatina	AUC 5	E.V S.G 5% 500mL [0,5-10mg/mL]	60 minutos	D1																						
	6º.	S.F 0,9%	1 Frasco	E.V S.F 0,9% 100mL	10 minutos	D1-D3																						
	7º.	Ondansetrona Comprimido 8mg	8mg	V.O	N.A	D4-D6 12/12 horas SUS																						
	Observações: Após quatro-seis ciclos, seguidos de manutenção com Atezolizumabe.																											
	Ajustes posológicos:																											
	<table><tr><td colspan="2">Toxicidade hematológica</td></tr><tr><td colspan="2">Contagem Absoluta de Neutrófilos x 10⁹/L (exame de sangue pré-tratamento)</td></tr><tr><td>500 a menos de 1.000</td><td>Adiar o tratamento até a recuperação</td></tr><tr><td>menos de 500</td><td>Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir a carboplatina e o etoposídeo em 25% nos ciclos subsequentes</td></tr><tr><td>Neutropenia febril</td><td>Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir a carboplatina e o etoposídeo em 25% nos ciclos subsequentes</td></tr><tr><td colspan="2">Plaquetas x 10⁹/L (exame de sangue pré-tratamento)</td></tr><tr><td>75 a menos de 100</td><td>O tratamento deve continuar se o paciente estiver clinicamente bem.</td></tr><tr><td>50 a menos de 75</td><td>Adiar o tratamento até a recuperação</td></tr><tr><td>menos de 50</td><td>Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir a carboplatina e o etoposídeo em 25% nos ciclos subsequentes</td></tr></table>										Toxicidade hematológica		Contagem Absoluta de Neutrófilos x 10 ⁹ /L (exame de sangue pré-tratamento)		500 a menos de 1.000	Adiar o tratamento até a recuperação	menos de 500	Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir a carboplatina e o etoposídeo em 25% nos ciclos subsequentes	Neutropenia febril	Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir a carboplatina e o etoposídeo em 25% nos ciclos subsequentes	Plaquetas x 10 ⁹ /L (exame de sangue pré-tratamento)		75 a menos de 100	O tratamento deve continuar se o paciente estiver clinicamente bem.	50 a menos de 75	Adiar o tratamento até a recuperação	menos de 50	Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir a carboplatina e o etoposídeo em 25% nos ciclos subsequentes
	Toxicidade hematológica																											
Contagem Absoluta de Neutrófilos x 10 ⁹ /L (exame de sangue pré-tratamento)																												
500 a menos de 1.000	Adiar o tratamento até a recuperação																											
menos de 500	Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir a carboplatina e o etoposídeo em 25% nos ciclos subsequentes																											
Neutropenia febril	Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir a carboplatina e o etoposídeo em 25% nos ciclos subsequentes																											
Plaquetas x 10 ⁹ /L (exame de sangue pré-tratamento)																												
75 a menos de 100	O tratamento deve continuar se o paciente estiver clinicamente bem.																											
50 a menos de 75	Adiar o tratamento até a recuperação																											
menos de 50	Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir a carboplatina e o etoposídeo em 25% nos ciclos subsequentes																											
<table><tr><td colspan="2">Insuficiência renal</td></tr><tr><td colspan="2">Cr/Cl (mL/min)</td></tr><tr><td>30 a menos de 50</td><td>Reduzir o etoposídeo em 25% e a carboplatina recalcular a dose de carboplatina usando a fórmula de Calvert</td></tr><tr><td>menos de 30</td><td>Reduzir o etoposídeo em 50% e recalcular a dose de carboplatina usando a fórmula de Calvert</td></tr><tr><td colspan="2">Insuficiência hepática</td></tr><tr><td colspan="2">Disfunção hepática</td></tr><tr><td>Leve</td><td>Reduzir o etoposídeo em 25%</td></tr><tr><td>Moderado</td><td>Reduzir o etoposídeo em 50%</td></tr><tr><td>Grave</td><td>Omitir etoposídeo</td></tr></table>										Insuficiência renal		Cr/Cl (mL/min)		30 a menos de 50	Reduzir o etoposídeo em 25% e a carboplatina recalcular a dose de carboplatina usando a fórmula de Calvert	menos de 30	Reduzir o etoposídeo em 50% e recalcular a dose de carboplatina usando a fórmula de Calvert	Insuficiência hepática		Disfunção hepática		Leve	Reduzir o etoposídeo em 25%	Moderado	Reduzir o etoposídeo em 50%	Grave	Omitir etoposídeo	
Insuficiência renal																												
Cr/Cl (mL/min)																												
30 a menos de 50	Reduzir o etoposídeo em 25% e a carboplatina recalcular a dose de carboplatina usando a fórmula de Calvert																											
menos de 30	Reduzir o etoposídeo em 50% e recalcular a dose de carboplatina usando a fórmula de Calvert																											
Insuficiência hepática																												
Disfunção hepática																												
Leve	Reduzir o etoposídeo em 25%																											
Moderado	Reduzir o etoposídeo em 50%																											
Grave	Omitir etoposídeo																											
<table><tr><td colspan="2">Mucosite e estomatite</td></tr><tr><td>Segundo Grau</td><td>Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução Segunda ocorrência: Reduzir carboplatina e etoposídeo em 25% Terceira ocorrência: Reduzir carboplatina e etoposídeo em 50% Quarta ocorrência: Cessar o tratamento</td></tr><tr><td>Terceiro ou Quarto Grau</td><td>Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir carboplatina e etoposídeo em 50%</td></tr></table>										Mucosite e estomatite		Segundo Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução Segunda ocorrência: Reduzir carboplatina e etoposídeo em 25% Terceira ocorrência: Reduzir carboplatina e etoposídeo em 50% Quarta ocorrência: Cessar o tratamento	Terceiro ou Quarto Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir carboplatina e etoposídeo em 50%													
Mucosite e estomatite																												
Segundo Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução Segunda ocorrência: Reduzir carboplatina e etoposídeo em 25% Terceira ocorrência: Reduzir carboplatina e etoposídeo em 50% Quarta ocorrência: Cessar o tratamento																											
Terceiro ou Quarto Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir carboplatina e etoposídeo em 50%																											

		Segunda ocorrência: Interromper o tratamento
Atezolizumabe: Pneumonite imunorrelacionada: Segundo Grau Tratamento deve ser suspenso para pneumonite Segundo Grau e deve ser introduzida prednisona 1-2mg/kg/dia ou equivalente. Se os sintomas melhorarem para ≤Primeiro Grau, reduza os corticosteroides gradualmente durante ≥1 mês. Tratamento pode ser reiniciado se o evento melhorar até ≤Primeiro Grau dentro de 12 semanas e os corticosteroides tiverem sido reduzidos para ≤10mg de prednisona ou equivalente por dia. Terceiro ou Quarto Grau Tratamento deve ser permanentemente descontinuado para pneumonite Graus 3 ou 4. Hepatite imunorrelacionada: Segundo Grau Tratamento deve ser suspenso se eventos de Segundo Grau (ALT ou AST >3 a 5xLSN ou bilirrubina no sangue >1,5 a 3xLSN) persistirem por mais do que 5 a 7 dias e devem ser introduzidos 1-2mg/kg/dia de prednisona ou equivalente. Se os eventos melhorarem para ≤Primeiro Grau, reduza gradualmente os corticosteroides durante ≥1 mês. Tratamento pode ser reiniciado se o evento melhorar para ≤Primeiro Grau dentro de 12 semanas e os corticosteroides tiverem sido reduzidos para ≤10mg de prednisona ou equivalente por dia. Terceiro ou Quarto Grau Tratamento deve ser permanentemente descontinuado para eventos Terceiro ou Quarto Grau (ALT ou AST >5x LSN ou bilirrubina no sangue >3xLSN). Colite imunorrelacionada: Segundo Grau Tratamento deve ser suspenso para diarreia Graus 2 ou 3 (aumento de ≥4 evacuações/dia em relação ao basal) ou colite (sintomática). Para diarreia ou colite Segundo Grau, se os sintomas persistirem >5 dias ou recorrerem, inicie 1-2mg/kg/dia de prednisona ou equivalente. Para diarreia ou colite Terceiro Grau, inicie corticosteroides IV (1-2mg/kg/dia de metilprednisolona ou equivalente). Depois que os sintomas melhorarem, inicie 1-2mg/kg/dia de prednisona ou equivalente. Se os sintomas melhorarem para ≤Primeiro Grau, reduza gradualmente os corticosteroides durante ≥1 mês. Tratamento pode ser reiniciado se o evento melhorar para ≤Primeiro Grau dentro de 12 semanas e os corticosteroides tiverem sido reduzidos para ≤10mg de prednisona ou equivalente por dia. Terceiro ou Quarto Grau Tratamento deve ser permanentemente descontinuado para diarreia ou colite Quarto Grau (potencialmente fatal; indicada intervenção urgente). Meningoencefalite imunorrelacionada: Qualquer Grau Tratamento deve ser permanentemente descontinuado para qualquer Grau de meningite ou encefalite. Tratamento com corticosteroides IV (1-2mg/kg/dia de metilprednisolona ou equivalente) deve ser iniciado. Depois que os sintomas melhorarem, seguir o tratamento com 1-2mg/kg/dia de prednisona ou equivalente. Pancreatite imunorrelacionada: Segundo Grau Tratamento deve ser suspenso para amilase sérica ≥Terceiro Grau ou níveis elevados de lipase (>2xLSN), ou pancreatite Graus 2 ou 3, e deve-se iniciar tratamento com corticosteroides intravenosos (1-2mg/kg/dia de metilprednisolona ou equivalente). Após melhora dos sintomas, siga com 1-2mg/kg/dia de prednisona ou equivalente. O tratamento com atezolizumabe pode ser reiniciado quando os níveis de amilase sérica e lipase melhorarem para ≤Primeiro Grau dentro de 12 semanas ou os sintomas de pancreatite forem resolvidos e os corticosteroides tiverem sido reduzidos para ≤10mg de prednisona ou equivalente por dia. Quarto Grau Tratamento deve ser permanentemente descontinuado para Quarto Grau ou qualquer Grau de pancreatite recorrente. Hipotireoidismo ou hipertireoidismo: Sintomático Atezolizumabe deve ser suspenso e a reposição de hormônio tireoidiano deve ser iniciada se necessário. Hipotireoidismo isolado pode ser tratado com terapia de reposição e sem corticosteroides. Para hipertireoidismo sintomático, atezolizumabe deve ser suspenso e uma droga antitireoide deve ser introduzida se necessário. O tratamento com atezolizumabe pode ser reiniciado quando os sintomas estiverem controlados e a função tireoidiana estiver melhorando. Insuficiência adrenal: Sintomática Deve ser suspenso o atezolizumabe. Iniciar tratamento com corticosteroides IV (1-2mg/kg/dia de metilprednisolona ou equivalente) deve ser iniciado. Depois que os sintomas melhorarem, siga com 1-2mg/kg/dia de prednisona ou equivalente. Se os sintomas melhorarem para ≤Primeiro Grau, reduza gradualmente os corticosteroides durante ≥1 mês. O tratamento pode ser reiniciado se o evento melhorar para ≤Primeiro Grau dentro de 12 semanas e os corticosteroides tiverem sido reduzidos para ≤10mg de prednisona ou equivalente por dia e o paciente estiver estável com terapia de reposição (se necessário). Hipofisite: Segundo Grau Tratamento deve ser suspenso em caso de hipofisite Segundo Grau e Terceiro Grau e tratamento com corticosteroides IV (1-2mg/kg/dia de metilprednisolona ou equivalente) deve ser iniciado e a reposição hormonal deve ser iniciada, se necessário. Depois que os sintomas melhorarem, seguir com 1-2mg/kg/dia de prednisona ou equivalente. Se os sintomas melhorarem para <Primeiro Grau, reduza gradualmente os corticosteroides durante >1 mês. O tratamento pode ser reiniciado se o evento melhorar para <Primeiro Grau dentro de 12 semanas e os corticosteroides tiverem sido reduzidos para <10mg de prednisona ou equivalente por dia e o paciente estiver estável com terapia de reposição (se necessário). Terceiro ou Quarto Grau Tratamento deve ser permanentemente descontinuado para hipofisite Quarto Grau. Diabetes mellitus: tipo 1 Hiperglicemia Terceiro ou Quarto Grau (glicose em jejum >250mg/dL ou 13,9mmol/L) Tratamento com insulina deve ser iniciado para diabetes mellitus tipo 1. Para hiperglicemia ≥Terceiro Grau (glicose em jejum >250mg/dL ou 13,9mmol/L), atezolizumabe deve ser suspenso. O tratamento pode ser reiniciado se o controle metabólico for atingido com terapia de reposição de insulina Miocardite imunorrelacionada: Segundo Grau Tratamento deve ser suspenso para miocardite Segundo Grau e deve ser iniciado tratamento com corticosteroides sistêmicos na dose de 1 a 2mg/kg/dia de prednisona ou equivalente. O tratamento com atezolizumabe pode ser reiniciado se o evento melhorar para ≤Primeiro Grau dentro de 12 semanas e os corticosteroides tiverem sido reduzidos para ≤10mg de prednisona ou equivalente por dia. Terceiro ou Quarto Grau Tratamento com atezolizumabe deve ser permanentemente descontinuado para miocardite Terceiro ou Quarto Grau.		
Referência: 1. LIU, S.; et al. IMPOWER-133; Journal of Clinical Oncology; 2021.		

Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo
	1º.	Akynzeo 300mg/0,56mg (não SUS) Cápsula ou	1 Cápsula	V.O	N.A	D1, D8	21 dias	6 ciclos	Alto	D1: 4:00 D8: 3:00
		Ondansetrona	16mg	E.V	15 minutos	D1, D8				
	2º.	Dexametasona	D1: 20mg D8: 10mg	S.F 0,9% 100mL						
	3º.	Atropina	0,25mg	S.C Pronto para uso	N.A	D1, D8				
	4º.	Irinotecano	50mg/m²	E.V S.G 5% 250mL [0,12-2,8mg/mL]	90 minutos	D1, D8				
	5º.	Carboplatina	AUC 5-6	E.V S.G 5% 500mL [0,5-10mg/mL]	60 minutos	D1				
	6º.	S.F 0,9%	1 Frasco	E.V S.F 0,9% 100mL	10 minutos	D1, D8				
	7º.	Dexametasona Comprimido 4mg	4mg	V.O	N.A	D2-D4 12/12 horas				
	8º.	Ondansetrona Comprimido 8mg	8mg	V.O	N.A	D2-D4 D9-D11 12/12 horas SUS				
	Carboplatina Irinotecano	Ajustes posológicos: Se o retratamento for adiado por mais de 2 semanas consecutivas devido à toxicidade, interrompa o tratamento. Se ambos os medicamentos forem omitidos no Dia 8, o ciclo pode ser encurtado para 14 dias; se apenas 1 medicamento for omitido no Dia 8, o ciclo permanece de 21 dias.								
Toxicidade hematológica										
Dia 1 Contagem Absoluta de Neutrófilos x 10⁹/L (exame de sangue pré-tratamento)										
1.000 a menos de 1.500		O tratamento deve continuar se o paciente estiver clinicamente bem.								
500 a menos de 1.000		Adiar o tratamento até a recuperação								
menos de 500		Atrasar o tratamento até a recuperação e reduzir a carboplatina e o irinotecano em 15% nos ciclos subsequentes								
Neutropenia febril ou atraso prévio para mielossupressão		Atrasar o tratamento até a recuperação e reduzir a carboplatina e o irinotecano em 30% nos ciclos subsequentes								
Plaquetas x 10⁹/L (exame de sangue pré-tratamento)										
75 a menos de 100		A recomendação geral é adiar, porém se o paciente estiver clinicamente bem pode ser apropriado continuar o tratamento								
25 a menos de 75		Adiar o tratamento até a recuperação								
menos de 25		Atrasar o tratamento até a recuperação e reduzir a carboplatina e o irinotecano em 15% nos ciclos subsequentes								
Trombocitopenia que requer transfusão		Atrasar o tratamento até a recuperação e reduzir a carboplatina e o irinotecano em 30% nos ciclos subsequentes								
Dia 8 Contagem Absoluta de Neutrófilos x 10⁹/L (exame de sangue pré-tratamento)										
1.000 a menos de 1.500		Continuar com o tratamento e reduzir a carboplatina e o irinotecano em 15%								
500 a menos de 1.000		Continuar com o tratamento e reduzir a carboplatina e o irinotecano em 30%								
menos de 500		Omitir carboplatina e irinotecano								
Neutropenia febril ou atraso prévio para mielossupressão		Omitir carboplatina e irinotecano								
Plaquetas x 10⁹/L (exame de sangue pré-tratamento)										
50 a menos de 75		Continuar com o tratamento e reduzir a carboplatina e o irinotecano em 15%								
25 a menos de 50		Continuar com o tratamento e reduzir a carboplatina e o irinotecano em 30%								
menos de 25		Omitir carboplatina e irinotecano								
Trombocitopenia que requer transfusão		Omitir carboplatina e irinotecano								
Insuficiência renal										
Cr/Cl (mL/min)										
Dia 1										
maior ou igual a 40		Recalcular a dose usando a fórmula de Calvert a carboplatina								

30 a menos de 40	Recalcular a dose usando a fórmula de Calvert a carboplatina e reduzir 15% irinotecano
menos de 30	Recalcular a dose usando a fórmula de Calvert a carboplatina e reduzir 25% irinotecano
Dia 8	
maior ou igual a 40	Recalcular a dose usando a fórmula de Calvert a carboplatina
30 a menos de 40	Recalcular a dose usando a fórmula de Calvert a carboplatina e ainda reduzir em 25% ou considerar reduzir 25% irinotecano
menos de 30	Recalcular a dose usando a fórmula de Calvert a carboplatina e ainda reduzir em 30% ou considerar reduzir 50% irinotecano
Insuficiência hepática	
Disfunção hepática	
Mínimo	Reduzir o irinotecano em 25%
Leve	Reduzir o irinotecano em 50%
Moderado/grave	Omitir irinotecano
Síndrome de Gilbert	Reduzir o irinotecano em 20%

Diarréia	
Dia 1	
Segundo Grau	Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos
Terceiro ou Quarto Grau	Adiar o tratamento até que a toxicidade seja resolvida para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose de irinotecano em 15% nos ciclos subsequentes.
Dia 8	
Segundo Grau	Reduzir o irinotecano em 15%
Terceiro Grau	Omitir irinotecano
Quarto Grau	Omitir irinotecano e carboplatina

Mucosite e estomatite	
Dia 1	
Segundo Grau	Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos
Terceiro ou Quarto Grau	Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose de carboplatina e irinotecano em 15% nos ciclos subsequentes
Dia 8	
Segundo Grau, Terceiro ou Quarto Grau	Omitir carboplatina e irinotecano

Referência:
1. BC CANCER AGENCY; BC CANCER Protocol Summary for Second-Line Treatment of Extensive Stage Small Cell Lung CANCER (SCLC) with Irinotecan With or Without Platinum; 2013.

Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo	
Cisplatina Etoposídeo	1º.	Akynzeo 300mg/0,56mg (não SUS) Cápsula ou	1 Cápsula	V.O	N.A	D1	21 dias	6 ciclos	D1 Alto D2-D3: Moderado.	D1: 8:30 D2-D3: 3:00	
		Ondansetrona	16mg	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1-D3					
	2º.	Dexametasona	D1: 20mg D2-D3: 10mg								
	3º.	Etoposídeo	100-120mg/m²	E.V S.F 0,9% 500mL S/PVC [0,2-0,4mg/mL]	60 minutos	D1-D3					
	4º.	Cloreto de Potássio 19,1%	1 Ampola	E.V S.F 0,9% 1000mL	90 minutos	D1					
		Sulfato de Magnésio 10% 1000mg	1 Ampola								
	5º.	Cisplatina	60mg/m²	E.V S.F 0,9% 500mL	120 minutos	D1-D3					
	5º.	Manitol 20%	1 Frasco	250mL	120 minutos	D1-D3					
	6º.	Hidratação	1 Frasco	E.V S.F 0,9% 1000mL	50 minutos	D1					
	7º.	S.F 0,9%	1 Frasco	E.V S.F 0,9% 100mL	10 minutos	D2-D3					
	8º.	Ondansetrona Comprimido 8mg	8mg	V.O	N.A	D2-D4 12/12 horas SUS					
	Observações: Esquema com Etoposídeo 100mg/m² de D1-D3, e Cisplatina 60-75mg/m² no D1 podem ser utilizados.										
	Ajustes posológicos:										
	Toxicidade hematológica										
	Contagem Absoluta de Neutrófilos x 10⁹/L (exame de sangue pré-tratamento)										
	500 a menos de 1.000			Adiar o tratamento até a recuperação							
	menos de 0,5			Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir a cisplatina e o etoposídeo em 25% nos ciclos subsequentes							
	Neutropenia febril			Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir a cisplatina e o etoposídeo em 25% nos ciclos subsequentes							
	Plaquetas x 10⁹/L (exame de sangue pré-tratamento)										
	75 a menos de 100			O tratamento deve continuar se o paciente estiver clinicamente bem.							
50 a menos de 75			Adiar o tratamento até a recuperação								
menos de 50			Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir a cisplatina e o etoposídeo em 25% nos ciclos subsequentes								
Insuficiência renal											
Cr/Cl (mL/min)											
30 a menos de 50			Reduzir o etoposídeo em 25% e a cisplatina em 50% ou considerar substituir a cisplatina por carboplatina								
menos de 30			Reduzir o etoposídeo em 50% e omitir a cisplatina; considere substituir cisplatina por carboplatina								
Insuficiência hepática											
Disfunção hepática											
Leve			Reduzir o etoposídeo em 25%								
Moderado			Reduzir o etoposídeo em 50%								
Grave			Omitir etoposídeo								
Neuropatia periférica											
Segundo Grau			Reduzir a cisplatina em 25%; se persistir, reduzir a cisplatina em 50%								
Terceiro ou Quarto Grau			Omitir cisplatina								
Mucosite e estomatite											
Segundo Grau			Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma:								

		Primeira ocorrência: Sem redução Segunda ocorrência: Reduzir cisplatina e etoposídeo em 25% Terceira ocorrência: Reduzir cisplatina e etoposídeo em 50% Quarta ocorrência: Cessar o tratamento
	Terceiro ou Quarto Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir cisplatina e etoposídeo em 50% Segunda ocorrência: Interromper o tratamento
	Referência: 1. MAVROUDIS, D.; et al. A multicenter randomized clinical trial comparing paclitaxel-cisplatin-etoposide versus cisplatin-etoposide as first-line treatment in patients with small-cell lung CANCER; Ann Oncology; Nº. 12; Page: 463; 2001.	



Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo
	1º.	Akynzeo 300mg/0,56mg (não SUS) Cápsula ou	1 Cápsula	V.O	N.A	D1	21 dias	6 ciclos	Alto	D1: 8:30 D8: 3:00
		Ondansetrona	16mg	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1, D8				
	2º.	Dexametasona	D1: 20mg							
			D8: 10mg							
	3º.	Atropina	0,25mg	S.C Pronto para uso	N.A	D1, D8				
	4º.	Irinotecano	50mg/m²	E.V S.G 5% 250mL [0,12-2,8mg/mL]	90 minutos	D1, D8				
	5º.	Cloreto de Potássio 19,1%	2 Ampola	E.V S.F 0,9% 1000mL	180 minutos	D1				
		Sulfato de Magnésio 10% 1000mg	1 Ampola							
	6º.	Cisplatina	75mg/m²	E.V S.F 0,9% 500mL	120 minutos	D1				
	6º.	Manitol 20%	1 Frasco	250mL	120 minutos	D1				
	7º.	Hidratação	1 Frasco	E.V S.F 0,9% 1000mL	50 minutos	D1				
	8º.	S.F 0,9%	1 Frasco	E.V S.F 0,9% 100mL	10 minutos	D8				
	9º.	Dexametasona Comprimido 4mg	4mg	V.O	N.A	D2-D4 12/12 horas				
10º.	Ondansetrona Comprimido 8mg	8mg	V.O	N.A	D2-D4 12/12 horas SUS					
Cisplatina Irinotecano	Ajustes posológicos: Se o retratamento for adiado por mais de 2 semanas consecutivas devido à toxicidade, interrompa o tratamento. Se ambos os medicamentos forem omitidos no Dia 8, o ciclo pode ser encurtado para 14 dias; se apenas 1 medicamento for omitido no Dia 8, o ciclo permanece de 21 dias.									
	Toxicidade hematológica									
	Dia 1									
	Contagem Absoluta de Neutrófilos x 10º/L (exame de sangue pré-tratamento)									
	1.000 a menos de 1.500		O tratamento deve continuar se o paciente estiver clinicamente bem.							
	500 a menos de 1.000		Adiar o tratamento até a recuperação							
	menos de 500		Atrasar o tratamento até a recuperação e reduzir a cisplatina e o irinotecano em 15% nos ciclos subsequentes							
	Neutropenia febril ou atraso prévio para mielossupressão		Atrasar o tratamento até a recuperação e reduzir a cisplatina e o irinotecano em 30% nos ciclos subsequentes							
	Plaquetas x 10º/L (exame de sangue pré-tratamento)									
	75 a menos de 100		A recomendação geral é adiar, porém se o paciente estiver clinicamente bem pode ser apropriado continuar o tratamento							
	25 a menos de 75		Adiar o tratamento até a recuperação							
	menos de 25		Atrasar o tratamento até a recuperação e reduzir a cisplatina e o irinotecano em 15% nos ciclos subsequentes							
	Trombocitopenia que requer transfusão		Atrasar o tratamento até a recuperação e reduzir a cisplatina e o irinotecano em 30% nos ciclos subsequentes							
	Dia 8									
	Contagem Absoluta de Neutrófilos x 10º/L (exame de s ngue pré-tratamento)									
	1.000 a menos de 1.500		Continuar com o tratamento e reduzir a cisplatina e o irinotecano em 15%							
	500 a menos de 1.000		Continuar com o tratamento e reduzir a cisplatina e o irinotecano em 30%							
	menos de 500		Omitir cisplatina e irinotecano							
	Neutropenia febril ou atraso prévio para mielossupressão		Omitir cisplatina e irinotecano							
	Plaquetas x 10º/L (exame de sangue pré-tratamento)									
	50 a menos de 75		Continuar com o tratamento e reduzir a cisplatina e o irinotecano em 15%							
	25 menos de 50		Continuar com o tratamento e reduzir a cisplatina e o irinotecano em 30%							
	menos de 25		Omitir cisplatina e irinotecano							

Trombocitopenia que requer transfusão	Omitir cisplatina e irinotecano
Insuficiência renal	
Cr/Cl (mL/min)	
Dia 1	
maior ou igual a 40	Não são necessárias modificações de dose
30 a menos de 40	Reduzir a cisplatina em 50% ou considerar substituir a cisplatina por carboplatina
menos de 30	Omitir a cisplatina ou considerar substituir a cisplatina por carboplatina
Dia 8	
maior ou igual a 40	Não são necessárias modificações de dose
30 a menos de 40	Reduzir a cisplatina em 30% ou considerar substituir a cisplatina por carboplatina
menos de 30	Omitir a cisplatina ou considerar substituir a cisplatina por carboplatina
Insuficiência hepática	
Disfunção hepática	
Mínimo	Reduzir o irinotecano em 25%
Leve	Reduzir o irinotecano em 50%
Moderado/grave	Omitir irinotecano
Síndrome de Gilbert	Reduzir o irinotecano em 20%

Neuropatia periférica	
Segundo Grau que está presente no início do próximo ciclo	Reduzir a cisplatina em 15%; se persistir, reduzir a cisplatina em 30%
Terceiro ou Quarto Grau	Descontinuar cisplatina

Diarréia	
Dia 1	
Segundo Grau	Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos
Terceiro ou Quarto Grau	Adiar o tratamento até que a toxicidade seja resolvida para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose de irinotecano em 15% nos ciclos subsequentes.
Dia 8	
Segundo Grau	Reduzir o irinotecano em 15%
Terceiro Grau	Omitir irinotecano
Quarto Grau	Omitir irinotecano e cisplatina

Mucosite e estomatite	
Dia 1	
Segundo Grau	Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos
Terceiro ou Quarto Grau	Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose de cisplatina e irinotecano em 15% nos ciclos subsequentes
Dia 8	
Segundo Grau, Terceiro ou Quarto Grau	Omitir cisplatina e irinotecano

Referência:
1. BC CANCER AGENCY; BC CANCER Protocol Summary for Second-Line Treatment of Extensive Stage Small Cell Lung CANCER (SCLC) with Irinotecan With or Without Platinum; 2013.

Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo
	1º.	Akynzeo 300mg/0,56mg (não SUS) Cápsula ou	1 Cápsula	V.O	N.A	D1, D8	21 dias	4 ciclos	Alto	D1, D8:
		Ondansetrona	16mg	E.V	15 minutos	D1, D8				
	2º.	Dexametasona	D1: 20mg D8: 10mg	S.F 0,9% 100mL						
	3º.	Atropina	0,25mg	S.C Pronto para uso	N.A	D1, D8				
	4º.	Irinotecano	65mg/m²	E.V S.G 5% 250mL [0,12-2,8mg/mL]	90 minutos	D1, D8				
	5º.	Sulfato de Magnésio 10% 1000mg	1 Ampola	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1, D8				
	6º.	Cisplatina	30mg/m²	E.V S.F 0,9% 500mL	60 minutos	D1, D8				
	7º.	Hidratação	1 Frasco	E.V S.F 0,9% 500mL	30 minutos	D1, D8				
	9º.	Dexametasona Comprimido 4mg	4mg	V.O	N.A	D2-D4 12/12 horas				
	10º.	Ondansetrona Comprimido 8mg	8mg	V.O	N.A	D2-D4 12/12 horas SUS				
Cisplatina Irinotecano (Alternativo)	Observações: A cisplatina também pode ser administrada apenas na dose de 60mg/m² no D1, se este esquema for adotado utilizar 1 ampolas de Cloreto de Potássio e diluir junto com o magnésio em 1000mL de S.F 0,9% em 90 minutos em BI. Ajustes posológicos: Se o retratamento for adiado por mais de 2 semanas consecutivas devido à toxicidade, interrompa o tratamento. Se ambos os medicamentos forem omitidos no Dia 8, o ciclo pode ser encurtado para 14 dias; se apenas 1 medicamento for omitido no Dia 8, o ciclo permanece de 21 dias.									
	Toxicidade hematológica									
	Dia 1 Contagem Absoluta de Neutrófilos x 10³/L (exame de sangue pré-tratamento)									
	1.000 a menos de 1.500		O tratamento deve continuar se o paciente estiver clinicamente bem.							
	500 a menos de 1.000		Adiar o tratamento até a recuperação							
	menos de 500		Atrasar o tratamento até a recuperação e reduzir a cisplatina e o irinotecano em 15% nos ciclos subsequentes							
	Neutropenia febril ou atraso prévio para mielossupressão		Atrasar o tratamento até a recuperação e reduzir a cisplatina e o irinotecano em 30% nos ciclos subsequentes							
	Plaquetas x 10³/L (exame de sangue pré-tratamento)									
	75 a menos de 00		A recomendação geral é adiar, porém se o paciente estiver clinicamente bem pode ser apropriado continuar o tratamento							
	25 a menos de 75		Adiar o tratamento até a recuperação							
menos de 25		Atrasar o tratamento até a recuperação e reduzir a cisplatina e o irinotecano em 15% nos ciclos subsequentes								
Trombocitopenia que requer transfusão		Atrasar o tratamento até a recuperação e reduzir a cisplatina e o irinotecano em 30% nos ciclos subsequentes								
	Dia 8 Contagem Absoluta de Neutrófilos x 10³/L (exame de sangue pré-tratamento)									
	1.000 a menos de 1.500		Continuar com o tratamento e reduzir a cisplatina e o irinotecano em 15%							
	500 a menos de 1.000		Continuar com o tratamento e reduzir a cisplatina e o irinotecano em 30%							
	menos de 500		Omitir cisplatina e irinotecano							
	Neutropenia febril ou atraso prévio para mielossupressão		Omitir cisplatina e irinotecano							
	Plaquetas x 10³/L (exame de sangue pré-tratamento)									
	50 a menos de 75		Continuar com o tratamento e reduzir a cisplatina e o irinotecano em 15%							
	25 a menos de 50		Continuar com o tratamento e reduzir a cisplatina e o irinotecano em 30%							
	menos de 25		Omitir cisplatina e irinotecano							
	Trombocitopenia que requer transfusão		Omitir cisplatina e irinotecano							
Insuficiência renal										

Cr/Cl (mL/min)	
Dia 1	
maior ou igual a 40	Não são necessárias modificações de dose
30 a menos de 40	Reduzir a cisplatina em 50% ou considerar substituir a cisplatina por carboplatina
menos de 30	Omitir a cisplatina ou considerar substituir a cisplatina por carboplatina
Dia 8	
maior ou igual a 40	Não são necessárias modificações de dose
30 a menos de 40	Reduzir a cisplatina em 30% ou considerar substituir a cisplatina por carboplatina
menos de 30	Omitir a cisplatina ou considerar substituir a cisplatina por carboplatina
Insuficiência hepática	
Disfunção hepática	
Mínimo	Reduzir o irinotecano em 25%
Leve	Reduzir o irinotecano em 50%
Moderado/grave	Omitir irinotecano
Síndrome de Gilbert	Reduzir o irinotecano em 20%

Neuropatia periférica	
Segundo Grau que está presente no início do próximo ciclo	Reduzir a cisplatina em 15%; se persistir, reduzir a cisplatina em 30%
Terceiro ou Quarto Grau	Descontinuar cisplatina

Diarréia	
Dia 1	
Segundo Grau	Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos
Terceiro ou Quarto Grau	Adiar o tratamento até que a toxicidade seja resolvida para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose de irinotecano em 15% nos ciclos subsequentes.
Dia 8	
Segundo Grau	Reduzir o irinotecano em 15%
Terceiro Grau	Omitir irinotecano
Quarto Grau	Omitir irinotecano e cisplatina

Mucosite e estomatite	
Dia 1	
Segundo Grau	Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos
Terceiro ou Quarto Grau	Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose de cisplatina e irinotecano em 15% nos ciclos subsequentes
Dia 8	
Segundo Grau, Terceiro ou Quarto Grau	Omitir cisplatina e irinotecano

Referência:

1. NODA, K.; et al. Irinotecan plus cisplatin compared to etoposide plus cisplatin for extender small cell lung CANCER; New England Journal of Medicine; Nº. 346(2); Pages: 85-91; 2002.
2. HANNA, N.; et al. Phase III randomized trial comparing irinotecan/cisplatin with etoposide/cisplatin in patients with previously untreated large-stage disease small cell lung CANCER; Journal of Clinical Oncology; Nº. 24(13); Pages: 2038-2043; 2006.
3. KIM, D., et al. Randomized phase III trial of irinotecan plus cisplatin versus etoposide plus cisplatin in chemotherapy-naïve Korean patients with extensive disease small cell lung CANCER; Jornal Korean CANCER Associate; 2018.
4. SHAO, N.; An updated meta-analysis of randomized controlled trials comparing irinotecan/platinum with etoposide/platinum in patients with previously untreated large-stage small cell lung CANCER; Journal Thoracic of Oncology; Nº. 7(2); Pages: 470-472; 2012.

Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo																																										
Carboplatina Etoposídeo Concomitante Radioterapia	1º.	Ondansetrona	16mg	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1-D5	28 dias	2 ciclos	Alto	D1: 3:30 D2-D5: 3:00																																										
		Dexametasona	10mg																																																	
	2º.	Etoposídeo	50mg/m²/dia	E.V S.F 0,9% 500mL S/PVC [0,2-0,4mg/mL]	60 minutos	D1-D5																																														
	3º.	Carboplatina	AUC 5-6	E.V S.G 5% 500mL [0,5-10mg/mL]	60 minutos	D1																																														
	4º.	S.F 0,9%	1 Frasco	E.V S.F 0,9% 100mL	10 minutos	D1-D5																																														
	5º.	Ondansetrona Comprimido 8mg	8mg	V.O	N.A	D6-D8 12/12 horas SUS																																														
	Observações: Radioterapia inicia no primeiro ciclo de quimioterapia.																																																			
	Ajustes posológicos:																																																			
	<table><tr><td colspan="2">Toxicidade hematológica</td></tr><tr><td colspan="2">Contagem Absoluta de Neutrófilos x 10³/L (exame de sangue pré-tratamento)</td></tr><tr><td>500 a menos de 1.000</td><td>Adiar o tratamento até a recuperação</td></tr><tr><td>menos de 500</td><td>Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir a carboplatina e o etoposídeo em 25% nos ciclos subsequentes</td></tr><tr><td>Neutropenia febril</td><td>Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir a carboplatina e o etoposídeo em 25% nos ciclos subsequentes</td></tr><tr><td colspan="2">Plaquetas x 10³/L (exame de sangue pré-tratamento)</td></tr><tr><td>75 a menos de 100</td><td>O tratamento deve continuar se o paciente estiver clinicamente bem.</td></tr><tr><td>50 a menos de 75</td><td>Adiar o tratamento até a recuperação</td></tr><tr><td>menos de 50</td><td>Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir a carboplatina e o etoposídeo em 25% nos ciclos subsequentes</td></tr><tr><td colspan="2">Insuficiência renal</td></tr><tr><td colspan="2">Cr/Cl (mL/min)</td></tr><tr><td>30 a menos de 50</td><td>Reduzir o etoposídeo em 25% e a carboplatina recalcular a dose de carboplatina usando a fórmula de Calvert</td></tr><tr><td>menos de 30</td><td>Reduzir o etoposídeo em 50% e recalcular a dose de carboplatina usando a fórmula de Calvert</td></tr><tr><td colspan="2">Insuficiência hepática</td></tr><tr><td colspan="2">Disfunção hepática</td></tr><tr><td>Leve</td><td>Reduzir o etoposídeo em 25%</td></tr><tr><td>Moderado</td><td>Reduzir o etoposídeo em 50%</td></tr><tr><td>Grave</td><td>Omitir etoposídeo</td></tr><tr><td colspan="2">Mucosite e estomatite</td></tr><tr><td>Segundo Grau</td><td>Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução Segunda ocorrência: Reduzir carboplatina e etoposídeo em 25% Terceira ocorrência: Reduzir carboplatina e etoposídeo em 50% Quarta ocorrência: Cessar o tratamento</td></tr><tr><td>Terceiro ou Quarto Grau</td><td>Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir carboplatina e etoposídeo em 50% Segunda ocorrência: Interromper o tratamento</td></tr></table>										Toxicidade hematológica		Contagem Absoluta de Neutrófilos x 10³/L (exame de sangue pré-tratamento)		500 a menos de 1.000	Adiar o tratamento até a recuperação	menos de 500	Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir a carboplatina e o etoposídeo em 25% nos ciclos subsequentes	Neutropenia febril	Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir a carboplatina e o etoposídeo em 25% nos ciclos subsequentes	Plaquetas x 10³/L (exame de sangue pré-tratamento)		75 a menos de 100	O tratamento deve continuar se o paciente estiver clinicamente bem.	50 a menos de 75	Adiar o tratamento até a recuperação	menos de 50	Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir a carboplatina e o etoposídeo em 25% nos ciclos subsequentes	Insuficiência renal		Cr/Cl (mL/min)		30 a menos de 50	Reduzir o etoposídeo em 25% e a carboplatina recalcular a dose de carboplatina usando a fórmula de Calvert	menos de 30	Reduzir o etoposídeo em 50% e recalcular a dose de carboplatina usando a fórmula de Calvert	Insuficiência hepática		Disfunção hepática		Leve	Reduzir o etoposídeo em 25%	Moderado	Reduzir o etoposídeo em 50%	Grave	Omitir etoposídeo	Mucosite e estomatite		Segundo Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução Segunda ocorrência: Reduzir carboplatina e etoposídeo em 25% Terceira ocorrência: Reduzir carboplatina e etoposídeo em 50% Quarta ocorrência: Cessar o tratamento	Terceiro ou Quarto Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir carboplatina e etoposídeo em 50% Segunda ocorrência: Interromper o tratamento
	Toxicidade hematológica																																																			
Contagem Absoluta de Neutrófilos x 10³/L (exame de sangue pré-tratamento)																																																				
500 a menos de 1.000	Adiar o tratamento até a recuperação																																																			
menos de 500	Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir a carboplatina e o etoposídeo em 25% nos ciclos subsequentes																																																			
Neutropenia febril	Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir a carboplatina e o etoposídeo em 25% nos ciclos subsequentes																																																			
Plaquetas x 10³/L (exame de sangue pré-tratamento)																																																				
75 a menos de 100	O tratamento deve continuar se o paciente estiver clinicamente bem.																																																			
50 a menos de 75	Adiar o tratamento até a recuperação																																																			
menos de 50	Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir a carboplatina e o etoposídeo em 25% nos ciclos subsequentes																																																			
Insuficiência renal																																																				
Cr/Cl (mL/min)																																																				
30 a menos de 50	Reduzir o etoposídeo em 25% e a carboplatina recalcular a dose de carboplatina usando a fórmula de Calvert																																																			
menos de 30	Reduzir o etoposídeo em 50% e recalcular a dose de carboplatina usando a fórmula de Calvert																																																			
Insuficiência hepática																																																				
Disfunção hepática																																																				
Leve	Reduzir o etoposídeo em 25%																																																			
Moderado	Reduzir o etoposídeo em 50%																																																			
Grave	Omitir etoposídeo																																																			
Mucosite e estomatite																																																				
Segundo Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução Segunda ocorrência: Reduzir carboplatina e etoposídeo em 25% Terceira ocorrência: Reduzir carboplatina e etoposídeo em 50% Quarta ocorrência: Cessar o tratamento																																																			
Terceiro ou Quarto Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir carboplatina e etoposídeo em 50% Segunda ocorrência: Interromper o tratamento																																																			
Referência: 1. ALBAIN; Swog 9019; Journal of Clinical Oncology; 2002.																																																				

Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo
	1º.	Akynzeo 300mg/0,56mg (não SUS) Cápsula ou	1 Cápsula	V.O	N.A	D1	21 dias	3 ciclos	Alto	3:30
		Ondansetrona	16mg	E.V	15 minutos	D1				
	2º.	Dexametasona	10mg	S.F 0,9% 100mL						
	3º.	Pemetrexede	500mg/m²	E.V S.F 0,9% 100mL	10 minutos	D1				
	4º.	Carboplatina	AUC 6	E.V S.G 5% 500mL [0,5-10mg/mL]	60 minutos	D1				
	5º.	S.F 0,9%	1 Frasco	E.V S.F 0,9% 100mL	10 minutos	D1				
	6º.	Dexametasona Comprimido 4mg	4mg	V.O	N.A	D2-D4 12/12 horas				
	7º.	Ondansetrona Comprimido 8mg	8mg	V.O	N.A	D2-D4 12/12 horas SUS				
Observações: Radioterapia inicia no primeiro ciclo de quimioterapia.										
Ajustes posológicos:										
Carboplatina Pemetrexede Concomitante Radioterapia	Toxicidade hematológica									
	Contagem Absoluta de Neutrófilos x 10 ⁹ /L (exame de sangue pré-tratamento)									
	1.000 a menos de 1.500			O tratamento deve continuar se o paciente estiver clinicamente bem.						
	500 a menos de 1.000			Adiar o tratamento até a recuperação						
	menos de 500			Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir o pemetrexede e a carboplatina em 25% nos ciclos subsequentes						
	Neutropenia febril			Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir o pemetrexede e a carboplatina em 25% nos ciclos subsequentes						
	Plaquetas x 10 ⁹ /L (exame de sangue pré-tratamento)									
	75 a menos de 100			A recomendação geral é adiar, porém se o paciente estiver clinicamente bem pode ser apropriado continuar o tratamento						
	50 a menos de 75			Adiar o tratamento até a recuperação						
	menos de 50			Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir o pemetrexede e a carboplatina em 25% nos ciclos subsequentes						
	menos de 50 com sangramento			Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir o pemetrexede e a carboplatina em 50% nos ciclos subsequentes						
	Insuficiência renal									
	Depuração de creatinina (mL/min)									
	30 a 50			Recalcular a dose de carboplatina usando a fórmula de Calvert e reduzir o pemetrexede em 50%						
	menos de 30			Reter quimioterapia						
	Insuficiência hepática									
Não são necessárias modificações de dose										
Mucosite e estomatite										
Segundo Grau			Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir o pemetrexede em 25% Terceira ocorrência: Reduzir o pemetrexede em 50% Quarta ocorrência: Omitir pemetrexede							
Terceiro ou Quarto Grau			Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir o pemetrexede em 50% Segunda ocorrência: Omitir pemetrexede							
Diarréia										
Segundo Grau			Atrasar o tratamento até que a toxicidade seja resolvida para Primeiro Grau ou menos e reduzir as doses para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir pemetrexede e carboplatina em 25% Terceira ocorrência: Reduzir pemetrexede e carboplatina em 50%							

		Quarta ocorrência: Omitir pemetrexede e carboplatina
	Terceiro ou Quarto Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir as doses para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir pemetrexede e carboplatina em 50% Segunda ocorrência: Omitir pemetrexede e carboplatina
	Referência: 1. SENAN; et al. PROCLAIM: Randomized Phase III Trial of Pemetrexed Cisplatin or Etoposide-Cisplatin Plus Thoracic Radiation Therapy Followed by Consolidation Chemotherapy in Locally Advanced Non squamous Non-Small-Cell Lung CANCER; Journal of Clinical Oncology; 2016.	



Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo
Cisplatina Etoposídeo Concomitante Radioterapia	1º.	Ondansetrona	16mg	E.V	15 minutos	D1-D5	28 dias	2 ciclos	Alto	D1: 6:00 D2-D5: 3:00 D8: 5:30
		Dexametasona	10mg	S.F 0,9% 100mL						
	2º.	Etoposídeo	50mg/m²/dia	E.V S.F 0,9% 500mL S/PVC [0,2-0,4mg/mL]	60 minutos	D1-D5				
	3º.	Sulfato de Magnésio 10% 1000mg	1 Ampola	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1, D8				
	4º.	Cisplatina	50mg/m²	E.V S.F 0,9% 500mL	60 minutos	D1, D8				
	5º.	Hidratação	1 Frasco	E.V S.F 0,9% 500mL	50 minutos	D1, D8				
	6º.	S.F 0,9%	1 Frasco	E.V S.F 0,9% 100mL	10 minutos	D2-D5				
	7º.	Dexametasona Comprimido 4mg	4mg	V.O	N.A	D2-D4 D9-D11 12/12 horas				
	8º.	Ondansetrona Comprimido 8mg	8mg	V.O	N.A	D2-D4 D9-D11 12/12 horas				
	Observações: Radioterapia inicia no primeiro ciclo de quimioterapia. Ajustes posológicos:									
Toxicidade hematológica										
Contagem Absoluta de Neutrófilos x 10 ⁹ /L (exame de sangue pré-tratamento)										
500 a menos de 1.000			Adiar o tratamento até a recuperação							
menos de 500			Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir a cisplatina e o etoposídeo em 25% nos ciclos subsequentes							
Neutropenia febril			Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir a cisplatina e o etoposídeo em 25% nos ciclos subsequentes							
Plaquetas x 10 ⁹ /L (exame de sangue pré-tratamento)										
75 a menos de 100			O tratamento deve continuar se o paciente estiver clinicamente bem.							
50 a menos de 75			Adiar o tratamento até a recuperação							
menos de 50			Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir a cisplatina e o etoposídeo em 25% nos ciclos subsequentes							
Insuficiência renal										
Cr/Cl (mL/min)										
30 a menos de 50			Reduzir o etoposídeo em 25% e a cisplatina em 50% ou considerar substituir a cisplatina por carboplatina							
menos de 30			Reduzir o etoposídeo em 50% e omitir a cisplatina; considere substituir cisplatina por carboplatina							
Insuficiência hepática										
Disfunção hepática										
Leve			Reduzir o etoposídeo em 25%							
Moderado			Reduzir o etoposídeo em 50%							
Grave			Omitir etoposídeo							
Neuropatia periférica										
Segundo Grau			Reduzir a cisplatina em 25%; se persistir, reduzir a cisplatina em 50%							
Terceiro ou Quarto Grau			Omitir cisplatina							
Mucosite e estomatite										
Segundo Grau			Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução Segunda ocorrência: Reduzir cisplatina e etoposídeo em 25% Terceira ocorrência: Reduzir cisplatina e etoposídeo em 50% Quarta ocorrência: Cessar o tratamento							
Terceiro ou Quarto Grau			Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir cisplatina e etoposídeo em 50% Segunda ocorrência: Interromper o tratamento							
Referência:										
1. ALBAIN; Swog 9019; Journal of Clinical Oncology; 2002.										

Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo					
Cisplatina Pemetrexede Concomitante Radioterapia	1º.	Akynzeo 300mg/0,56mg (não SUS) Cápsula ou	1 Cápsula	V.O	N.A	D1	21 dias	3 ciclos	Alto	7:00					
		Ondansetrona	16mg	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1									
	2º.	Dexametasona	20mg												
	3º.	Pemetrexede	500mg/m²	E.V S.F 0,9% 100mL	10 minutos	D1									
	4º.	Cloreto de Potássio 19,1%	1 Ampola	E.V S.F 0,9% 1000mL	180 minutos	D1									
		Sulfato de Magnésio 10% 1000mg	1 Ampola												
	5º.	Cisplatina	75mg/m²	E.V S.F 0,9% 500mL	120 minutos	D1									
	5º.	Manitol 20%	1 Frasco	250mL	120 minutos	D1									
	6º.	Hidratação	1 Frasco	E.V S.F 0,9% 1000mL	50 minutos	D1									
	7º.	Dexametasona Comprimido 4mg	4mg	V.O	N.A	D2-D4 12/12 horas									
	8º.	Ondansetrona Comprimido 8mg	8mg	V.O	N.A	D2-D4 12/12 horas SUS									
	Observações: Radioterapia inicia no primeiro ciclo de quimioterapia.														
	Ajustes posológicos:														
	Toxicidade hematológica														
Contagem Absoluta de Neutrófilos x 10º/L (exame de sangue pré-tratamento)															
1.000 a menos de 1.500			O tratamento deve continuar se o paciente estiver clinicamente bem.												
500 a menos de 1.000			Adiar o tratamento até a recuperação												
menos de 500			Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir o pemetrexede e a cisplatina em 25% nos ciclos subsequentes												
Neutropenia febril			Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir o pemetrexede e a cisplatina em 25% nos ciclos subsequentes												
Plaquetas x 10º/L (exame de sangue pré-tratamento)															
75 a menos de 100			A recomendação geral é adiar, porém se o paciente estiver clinicamente bem pode ser apropriado continuar o tratamento												
50 a menos de 75			Adiar o tratamento até a recuperação												
menos de 50			Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir o pemetrexede e a cisplatina em 25% nos ciclos subsequentes												
menos de 50 com sangramento			Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir o pemetrexede e a cisplatina em 50% nos ciclos subsequentes												
Insuficiência renal															
Cr/Cl (mL/min)															
maior ou igual a 70				Não são necessárias modificações de dose											
50 a menos de 70				Reduzir a cisplatina em 25%											
30 a menos de 50				Reduzir o pemetrexede e a cisplatina em 50% ou considerar substituir a cisplatina por carboplatina											
menos de 30				Reter quimioterapia											
Insuficiência hepática															
Não são necessárias modificações de dose															
Neuropatia periférica															
Segundo Grau que está presente no início do próximo ciclo				Reduzir a cisplatina em 25%; se persistir, reduzir a cisplatina em 50%											
Terceiro ou Quarto Grau				Omitir cisplatina											
Mucosite e estomatite															
Segundo Grau				Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os											

		ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir o pemetrexede em 25% Terceira ocorrência: Reduzir o pemetrexede em 50% Quarta ocorrência: Omitir pemetrexede
	Terceiro ou Quarto Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir o pemetrexede em 50% Segunda ocorrência: Omitir pemetrexede
	Diarréia	
	Segundo Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir as doses para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir pemetrexede e cisplatina em 25% Terceira ocorrência: Reduzir pemetrexede e cisplatina em 50% Quarta ocorrência: Omitir pemetrexede e cisplatina
	Terceiro ou Quarto Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir as doses para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir pemetrexede e cisplatina em 50% Segunda ocorrência: Omitir pemetrexede e cisplatina
Referência:		
1. SENAN; et al. PROCLAIM: Randomized Phase III Trial of Pemetrexed Cisplatin or Etoposide-Cisplatin Plus Thoracic Radiation Therapy Followed by Consolidation Chemotherapy in Locally Advcaned Non squamous Non-Small-CellLung CANCER; Journal of Clinical Oncology; 2016.		

Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo
Durvalumabe (Manutenção)	1º.	Durvalumabe	10mg/kg	E.V S.F 0,9% 100mL [1-15mg/mL]	60 minutos	D1	14 dias	1 ano	Mínimo	2:00
	2º.	S.F 0,9%	1 Frasco	E.V S.F 0,9% 100mL	10 minutos	D1				
	Ajustes posológicos: Durvalumabe: Pneumonite/doença pulmonar intersticial imunomediada: Segundo Grau Suspende dose iniciar 1 a 2mg/kg/dia de prednisona ou equivalente seguido de uma redução gradual Terceiro ou Quarto Grau Descontinuar 1 a 4mg/kg/dia de prednisona ou equivalente seguido de uma redução gradual. Colite ou diarreia imunomediada: Segundo Grau Suspende dose iniciar 1 a 2mg/kg/dia de prednisona ou equivalente seguido de uma redução gradual Terceiro ou Quarto Grau Descontinuar Outras reações adversas imunomediadas Terceiro Grau Suspende dose 1 a 4mg/kg/dia de prednisona ou equivalente seguido de uma redução gradual Quarto Grau Descontinuar. Miosite/polimiosite imunomediada: Segundo Ou Terceiro Grau Suspende dose 1 a 4mg/kg/dia de prednisona ou equivalente seguido de uma redução gradual Quarto Grau Descontinuar Reações relacionadas com a perfusão: Primeiro ou Segundo Grau Interromper ou diminuir a taxa de perfusão. Pode ser considerada terapêutica prévia para profilaxia de reações subsequentes à infusão Terceiro ou Quarto Grau Descontinuar. Miocardite imunomediada: Segundo Grau Suspende dose iniciar 2 a 4mg/kg/dia de prednisona ou equivalente seguido de uma redução gradual Terceiro ou Quarto Grau Descontinuar Infecção Terceiro ou Quarto Grau Suspende dose até clinicamente estável. Diabetes mellitus tipo 1 imunomediada: Segundo Grau-4 Sem alterações Iniciar tratamento com insulina conforme indicação clínica Insuficiência suprarrenal ou hipofisite/hiperfunção hipofisária imunomediada Segundo Grau-4 Suspende dose até clinicamente estável Iniciar 1 a 2mg/kg/dia de prednisona ou equivalente seguido de uma redução gradual e terapêutica hormonal de substituição conforme indicação clínica Nefrite imunomediada: Segundo Grau com creatinina sérica >1,5-3 x (LSN ou valor inicial) Suspende dose Iniciar 1 a 2mg/kg/dia de prednisona ou equivalente seguido de uma redução gradual Terceiro Grau com creatinina sérica >3 x valor inicial ou >3-6 x LSN; Quarto Grau com creatinina sérica >6 x LSN Descontinua. Erupção cutânea ou dermatite imunomediada: Segundo Grau durante >7 dias Suspende dose Iniciar 1 a 2mg/kg/dia de prednisona ou equivalente seguido de uma redução gradual Terceiro Grau Quarto Grau Descontinuar Hepatite imunomediada: Segundo Grau com ALT ou AST >3-5 x LSN e/ou bilirrubina total >1,5-3 x LSN Suspende dose iniciar 1 a 2mg/kg/dia de prednisona ou equivalente seguido de uma redução gradual Terceiro Grau com AST ou ALT >5-≤8 x LSN ou bilirrubina total >3-≤5 x LSN Terceiro Grau com AST ou ALT >8 x LSN ou bilirrubina total >5 x LSN Descontinuar ALT ou AST simultaneamente >3 x LSN e bilirrubina total >2 x LSN sem outra causa. Referência: 1. ANTONIA, S.; et al. Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III Non-Small Cell Lung CANCER; NEJM; 2017.									

Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo
	1º.	Akynzeo 300mg/0,56mg (não SUS) Cápsula ou	1 Cápsula	V.O	N.A	D1	21 dias	4 ciclos + Manutenção Durvalumabe ate P.D ou T.L	Alto	3:30
		Ondansetrona	16mg	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1-D3				
	2º.	Dexametasona	10mg							
	3º.	Durvalumabe	1500mg (dose plana)	E.V S.F 0,9% 100mL [1-15mg/mL]	60 minutos	D1				
	4º.	Etoposídeo	100mg/m²/dia	E.V S.F 0,9% 500mL S/PVC [0,2-0,4mg/mL]	60 minutos	D1-D3				
	5º.	Carboplatina	AUC 5	E.V S.G 5% 500mL [0,5-10mg/mL]	60 minutos	D1				
	6º.	S.F 0,9%	1 Frasco	E.V S.F 0,9% 100mL	10 minutos	D1				
	7º.	Ondansetrona Comprimido 8mg	8mg	V.O	N.A	D4-D6 12/12 horas SUS				
Carboplatina Etoposídeo Durvalumabe	Ajustes posológicos:									
	Toxicidade hematológica									
	Contagem Absoluta de Neutrófilos x 10º/L (exame de sangue pré-tratamento)									
	500 a menos de 1.000		Adiar o tratamento até a recuperação							
	menos de 500		Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir a carboplatina e o etoposídeo em 25% nos ciclos subsequentes							
	Neutropenia febril		Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir a carboplatina e o etoposídeo em 25% nos ciclos subsequentes							
	Plaquetas x 10º/L (exame de sangue pré-tratamento)									
	75 a menos de 100		O tratamento deve continuar se o paciente estiver clinicamente bem.							
	50 a menos de 75		Adiar o tratamento até a recuperação							
	menos de 50		Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir a carboplatina e o etoposídeo em 25% nos ciclos subsequentes							
	Insuficiência renal									
	Cr/Cl (mL/min)									
	30 a menos de 50		Reduzir o etoposídeo em 25% e a carboplatina recacular a dose de carboplatina usando a fórmula de Calvert							
	menos de 30		Reduzir o etoposídeo em 50% e recacular a dose de carboplatina usando a fórmula de Calvert							
	Insuficiência hepática									
	Disfunção hepática									
	Leve		Reduzir o etoposídeo em 25%							
	Moderado		Reduzir o etoposídeo em 50%							
	Grave		Omitir etoposídeo							
	Mucosite e estomatite									
	Segundo Grau		Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução Segunda ocorrência: Reduzir carboplatina e etoposídeo em 25% Terceira ocorrência: Reduzir carboplatina e etoposídeo em 50% Quarta ocorrência: Cessar o tratamento							
	Terceiro ou Quarto Grau		Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir carboplatina e etoposídeo em 50% Segunda ocorrência: Interromper o tratamento							
	Durvalumabe: Pneumonite/doença pulmonar intersticial imunomediada: Segundo Grau Suspender dose iniciar 1 a 2mg/kg/dia de prednisona ou equivalente seguido de uma redução gradual Terceiro ou Quarto Grau Descontinuar 1 a 4mg/kg/dia de prednisona ou equivalente seguido de uma redução gradual.									
	Colite ou diarreia imunomediada: Segundo Grau Suspender dose iniciar 1 a 2mg/kg/dia de prednisona ou equivalente seguido de uma redução gradual Terceiro ou Quarto Grau Descontinuar Outras reações adversas imunomediadas Terceiro Grau Suspender dose 1 a 4mg/kg/dia de prednisona ou equivalente seguido de uma redução gradual Quarto Grau Descontinuar.									
	Miosite/polimiosite imunomediada: Segundo Ou Terceiro Grau Suspender dose 1 a 4mg/kg/dia de prednisona ou equivalente seguido de uma redução									

	gradual Quarto Grau Descontinuar Reações relacionadas com a perfusão: Primeiro ou Segundo Grau Interromper ou diminuir a taxa de perfusão. Pode ser considerada terapêutica prévia para profilaxia de reações subsequentes à infusão Terceiro ou Quarto Grau Descontinuar. Miocardite imunomediada: Segundo Grau Suspende dose iniciar 2 a 4mg/kg/dia de prednisona ou equivalente seguido de uma redução gradual Terceiro ou Quarto Grau Descontinuar Infecção Terceiro ou Quarto Grau Suspende dose até clinicamente estável. Diabetes mellitus tipo 1 imunomediada: Segundo Grau Sem alterações Iniciar tratamento com insulina conforme indicação clínica Insuficiência suprarrenal ou hipofisite/hiperfunção hipofisária imunomediada Segundo Grau-4 Suspende dose até clinicamente estável Iniciar 1 a 2mg/kg/dia de prednisona ou equivalente seguido de uma redução gradual e terapêutica hormonal de substituição conforme indicação clínica Nefrite imunomediada: Segundo Grau com creatinina sérica >1,5-3 x (LSN ou valor inicial) Suspende dose Iniciar 1 a 2mg/kg/dia de prednisona ou equivalente seguido de uma redução gradual Terceiro Grau com creatinina sérica >3 x valor inicial ou >3-6 x LSN; Quarto Grau com creatinina sérica >6 x LSN Descontinua. Erupção cutânea ou dermatite imunomediada: Segundo Grau durante >7 dias Suspende dose Iniciar 1 a 2mg/kg/dia de prednisona ou equivalente seguido de uma redução gradual Terceiro Grau Quarto Grau Descontinuar Hepatite imunomediada: Segundo Grau com ALT ou AST >3-5 x LSN e/ou bilirrubina total >1,5-3 x LSN Suspende dose iniciar 1 a 2mg/kg/dia de prednisona ou equivalente seguido de uma redução gradual Terceiro Grau com AST ou ALT >5-≤8 x LSN ou bilirrubina total >3-≤5 x LSN Terceiro Grau com AST ou ALT >8 x LSN ou bilirrubina total >5 x LSN Descontinuar ALT ou AST simultaneamente >3 x LSN e bilirrubina total >2 x LSN sem outra causa.
	Referência: 1. PAZ-ARES, L.; et al.; Durvalumab plus platinum-etoposide versus platinum-etoposide in first-line treatment of extensive-stage small-cell lung CANCER (CASPIAN): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial; The Lancet; Nº.394(10212); Pages: 1929-1939; 2019. RUDIN, C. M.; et al.; Pembrolizumabe or Placebo Plus Etoposide and Platinum as First-Line Therapy for Extensive-Stage Small-Cell Lung CANCER: Randomized, Double-Blind, Phase III KEYNOTE-604 Study; Journal of Clinical Oncology; 2020.



Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo																			
Cisplatina Etoposídeo Durvalumabe	1º.	Akynzeo 300mg/0,56mg (não SUS) Cápsula ou	1 Cápsula	V.O	N.A	D1	21 dias	4 ciclos + Manutenção Durvalumabe até P.D ou T.L	Alto	3:30																			
		Ondansetrona	16mg	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1-D3																							
	2º.	Dexametasona	10mg	E.V S.F 0,9% 100mL [1-15mg/mL]	60 minutos	D1																							
	3º.	Durvalumabe	1500mg (dose plana)			D1																							
	4º.	Etoposídeo	100mg/m²/dia	E.V S.F 0,9% 500mL S/PVC [0,2-0,4mg/mL]	60 minutos	D1-D3																							
	5º.	Cloreto de Potássio 19,1%	1 Ampola	E.V S.F 0,9% 1000mL	180 minutos	D1																							
		Sulfato de Magnésio 10% 1000mg	1 Ampola																										
	6º.	Cisplatina	75mg/m²	E.V S.F 0,9% 500mL	120 minutos	D1																							
	6º.	Manitol 20%	1 Frasco	250mL	120 minutos	D1																							
	7º.	Hidratação	1 Frasco	E.V S.F 0,9% 1000mL	50 minutos	D1																							
	8º.	S.F 0,9%	1 Frasco	E.V S.F 0,9% 100mL	10 minutos	D2, D3																							
	9º.	Ondansetrona Comprimido 8mg	8mg	V.O	N.A	D4-D6 12/12 horas SUS																							
	Anotações: A dose total de cisplatina pode ser fracionada e administrada ao longo de 3 dias. A substituição do etoposídeo oral pelo etoposídeo intravenoso NÃO é recomendada neste esquema. Ajustes posológicos:																												
	<table><tr><td colspan="2">Toxicidade hematológica</td></tr><tr><td colspan="2">Contagem Absoluta de Neutrófilos x 10³/L (exame de sangue pré-tratamento)</td></tr><tr><td>500 a menos de 1.000</td><td>Adiar o tratamento até a recuperação</td></tr><tr><td>menos de 500</td><td>Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir a cisplatina e o etoposídeo em 25% nos ciclos subsequentes</td></tr><tr><td>Neutropenia febril</td><td>Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir a cisplatina e o etoposídeo em 25% nos ciclos subsequentes</td></tr><tr><td colspan="2">Plaquetas x 10³/L (exame de sangue pré-tratamento)</td></tr><tr><td>75 a menos de 100</td><td>O tratamento deve continuar se o paciente estiver clinicamente bem.</td></tr><tr><td>50 a menos de 75</td><td>Adiar o tratamento até a recuperação</td></tr><tr><td>menos de 50</td><td>Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir a cisplatina e o etoposídeo em 25% nos ciclos subsequentes</td></tr></table>											Toxicidade hematológica		Contagem Absoluta de Neutrófilos x 10³/L (exame de sangue pré-tratamento)		500 a menos de 1.000	Adiar o tratamento até a recuperação	menos de 500	Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir a cisplatina e o etoposídeo em 25% nos ciclos subsequentes	Neutropenia febril	Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir a cisplatina e o etoposídeo em 25% nos ciclos subsequentes	Plaquetas x 10³/L (exame de sangue pré-tratamento)		75 a menos de 100	O tratamento deve continuar se o paciente estiver clinicamente bem.	50 a menos de 75	Adiar o tratamento até a recuperação	menos de 50	Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir a cisplatina e o etoposídeo em 25% nos ciclos subsequentes
	Toxicidade hematológica																												
	Contagem Absoluta de Neutrófilos x 10³/L (exame de sangue pré-tratamento)																												
	500 a menos de 1.000	Adiar o tratamento até a recuperação																											
	menos de 500	Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir a cisplatina e o etoposídeo em 25% nos ciclos subsequentes																											
	Neutropenia febril	Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir a cisplatina e o etoposídeo em 25% nos ciclos subsequentes																											
	Plaquetas x 10³/L (exame de sangue pré-tratamento)																												
	75 a menos de 100	O tratamento deve continuar se o paciente estiver clinicamente bem.																											
50 a menos de 75	Adiar o tratamento até a recuperação																												
menos de 50	Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir a cisplatina e o etoposídeo em 25% nos ciclos subsequentes																												
<table><tr><td colspan="2">Insuficiência renal</td></tr><tr><td colspan="2">Cr/Cl (mL/min)</td></tr><tr><td>30 a menos de 50</td><td>Reduzir o etoposídeo em 25% e a cisplatina em 50% ou considerar substituir a cisplatina por carboplatina</td></tr><tr><td>menos de 30</td><td>Reduzir o etoposídeo em 50% e omitir a cisplatina; considere substituir cisplatina por carboplatina</td></tr><tr><td colspan="2">Insuficiência hepática</td></tr><tr><td colspan="2">Disfunção hepática</td></tr><tr><td>Leve</td><td>Reduzir o etoposídeo em 25%</td></tr><tr><td>Moderado</td><td>Reduzir o etoposídeo em 50%</td></tr><tr><td>Grave</td><td>Omitir etoposídeo</td></tr></table>											Insuficiência renal		Cr/Cl (mL/min)		30 a menos de 50	Reduzir o etoposídeo em 25% e a cisplatina em 50% ou considerar substituir a cisplatina por carboplatina	menos de 30	Reduzir o etoposídeo em 50% e omitir a cisplatina; considere substituir cisplatina por carboplatina	Insuficiência hepática		Disfunção hepática		Leve	Reduzir o etoposídeo em 25%	Moderado	Reduzir o etoposídeo em 50%	Grave	Omitir etoposídeo	
Insuficiência renal																													
Cr/Cl (mL/min)																													
30 a menos de 50	Reduzir o etoposídeo em 25% e a cisplatina em 50% ou considerar substituir a cisplatina por carboplatina																												
menos de 30	Reduzir o etoposídeo em 50% e omitir a cisplatina; considere substituir cisplatina por carboplatina																												
Insuficiência hepática																													
Disfunção hepática																													
Leve	Reduzir o etoposídeo em 25%																												
Moderado	Reduzir o etoposídeo em 50%																												
Grave	Omitir etoposídeo																												
<table><tr><td colspan="2">Neuropatia periférica</td></tr><tr><td>Segundo Grau</td><td>Reduzir a cisplatina em 25%; se persistir, reduzir a cisplatina em 50%</td></tr><tr><td>Terceiro ou Quarto Grau</td><td>Omitir cisplatina</td></tr></table>											Neuropatia periférica		Segundo Grau	Reduzir a cisplatina em 25%; se persistir, reduzir a cisplatina em 50%	Terceiro ou Quarto Grau	Omitir cisplatina													
Neuropatia periférica																													
Segundo Grau	Reduzir a cisplatina em 25%; se persistir, reduzir a cisplatina em 50%																												
Terceiro ou Quarto Grau	Omitir cisplatina																												
<table><tr><td colspan="2">Mucosite e estomatite</td></tr></table>											Mucosite e estomatite																		
Mucosite e estomatite																													

	Segundo Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução Segunda ocorrência: Reduzir cisplatina e etoposídeo em 25% Terceira ocorrência: Reduzir cisplatina e etoposídeo em 50% Quarta ocorrência: Cessar o tratamento
	Terceiro ou Quarto Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir cisplatina e etoposídeo em 50% Segunda ocorrência: Interromper o tratamento
Durvalumabe: Pneumonite/doença pulmonar intersticial imunomediada: Segundo Grau Suspende dose iniciar 1 a 2mg/kg/dia de prednisona ou equivalente seguido de uma redução gradual Terceiro ou Quarto Grau Descontinuar 1 a 4mg/kg/dia de prednisona ou equivalente seguido de uma redução gradual. Colite ou diarreia imunomediada: Segundo Grau Suspende dose Iniciar 1 a 2mg/kg/dia de prednisona ou equivalente seguido de uma redução gradual Terceiro ou Quarto Grau Descontinuar Outras reações adversas imunomediadas Terceiro Grau Suspende dose 1 a 4mg/kg/dia de prednisona ou equivalente seguido de uma redução gradual Quarto Grau Descontinuar. Miosite/polimiosite imunomediada: Segundo Ou Terceiro Grau Suspende dose 1 a 4mg/kg/dia de prednisona ou equivalente seguido de uma redução gradual Quarto Grau Descontinuar Reações relacionadas com a perfusão: Primeiro ou Segundo Grau Interromper ou diminuir a taxa de perfusão. Pode ser considerada terapêutica prévia para profilaxia de reações subsequentes à infusão Terceiro ou Quarto Grau Descontinuar. Miocardite imunomediada: Segundo Grau Suspende dose Iniciar 2 a 4mg/kg/dia de prednisona ou equivalente seguido de uma redução gradual Terceiro ou Quarto Grau Descontinuar Infecção Terceiro ou Quarto Grau Suspende dose até clinicamente estável. Diabetes mellitus tipo 1 imunomediada: Segundo Grau-4 Sem alterações Iniciar tratamento com insulina conforme indicação clínica Insuficiência suprarrenal ou hipofisite/hiperfunção hipofisária imunomediada Segundo Grau-4 Suspende dose até clinicamente estável Iniciar 1 a 2mg/kg/dia de prednisona ou equivalente seguido de uma redução gradual e terapêutica hormonal de substituição conforme indicação clínica Nefrite imunomediada: Segundo Grau com creatinina sérica >1,5-3 x (LSN ou valor inicial) Suspende dose Iniciar 1 a 2mg/kg/dia de prednisona ou equivalente seguido de uma redução gradual Terceiro Grau com creatinina sérica >3 x valor inicial ou >3-6 x LSN; Quarto Grau com creatinina sérica >6 x LSN Descontinua. Erupção cutânea ou dermatite imunomediada: Segundo Grau durante >7 dias Suspende dose Iniciar 1 a 2mg/kg/dia de prednisona ou equivalente seguido de uma redução gradual Terceiro Grau Quarto Grau Descontinuar. Hepatite imunomediada: Segundo Grau com ALT ou AST >3-5 x LSN e/ou bilirrubina total >1,5-3 x LSN Suspende dose iniciar 1 a 2mg/kg/dia de prednisona ou equivalente seguido de uma redução gradual Terceiro Grau com AST ou ALT >5-≤8 x LSN ou bilirrubina total >3-≤5 x LSN Terceiro Grau com AST ou ALT >8 x LSN ou bilirrubina total >5 x LSN Descontinuar ALT ou AST simultaneamente >3 x LSN e bilirrubina total >2 x LSN sem outra causa. Referência: 1. PAZ-ARES, L.; et al.; Durvalumab plus platinum-etoposide versus platinum-etoposide in first-line treatment of extensive-stage small-cell lung CANCER (CASPIAN): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial; The Lancet; Nº.394(10212); Pages: 1929-1939; 2019. 2. RUDIN, C. M.; et al.; Pembrolizumabe or Placebo Plus Etoposide and Platinum as First-Line Therapy for Extensive-Stage Small-Cell Lung CANCER: Randomized, Double-Blind, Phase III KEYNOTE-604 Study; Journal of Clinical Oncology; 2020.		

Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo
Afatinibe	1º.	Afatinibe Comprimido 30mg 40mg	30mg-40mg	V.O	1 vez ao dia	Contínuo	Contínuo	T.L. P.D.	Mínimo	Retirada 30 minutos
	Ajustes posológicos:									
	Escalonamento de Dose									
	Para pacientes sem tratamento prévio com EGFR TKI que toleram 40mg de afatinibe diariamente nas primeiras três semanas e não tiveram reduções de dose anteriores			Considere o aumento da dose para 50mg de afatinibe por dia						
	Insuficiência renal									
	Depuração de creatinina (mL/min)									
	30 a 50			Não é necessária modificação de dose						
	menos de 30			Omitir afatinibe						
	Insuficiência hepática									
	Disfunção hepática									
	Leve/Moderado			Não é necessária modificação de dose						
	Grave			Omitir afatinibe						
	Mucosite e estomatite									
	Primeiro Grau ou Segundo Grau (tolerável)			Manejo sintomático; nenhuma modificação de dose necessária						
	Segundo Grau (intolerável) ou Terceiro Grau			Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reiniciar com as seguintes reduções de dose: Primeira ocorrência: Reduzir o afatinibe em 10mg Segunda ocorrência: Reduzir o afatinibe em mais 10mg Terceira ocorrência: Omitir o afatinibe						
	Quarto Grau			Omitir afatinibe						
	Diarréia									
	Primeiro Grau ou Segundo Grau			Tratar diarreia; nenhuma modificação de dose necessária						
	Segundo Grau (prolongado por mais de 48 horas) ou Terceiro Grau			Tratar diarreia; adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reiniciar com as seguintes reduções de dose: Primeira ocorrência: Reduzir o afatinibe em 10mg Segunda ocorrência: Reduzir o afatinibe em mais 10mg Terceira ocorrência: Omitir o afatinibe						
	Quarto Grau			Omitir afatinibe						
	Erupção cutânea acneiforme									
	Primeiro Grau ou Segundo Grau (tolerável)			Tratar erupção cutânea; nenhuma modificação de dose necessária						
	Segundo Grau (intolerável ou prolongado por mais de 7 dias) ou Terceiro Grau			Tratar erupção cutânea; adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reiniciar com as seguintes reduções de dose: Primeira ocorrência: Reduzir o afatinibe em 10mg Segunda ocorrência: Reduzir o afatinibe em mais 10mg Terceira ocorrência: Omitir o afatinibe						
	Referência:									
	1. PASSARO; et al. Activity of Afatinib in patients with NSCLC harboring uncommon mutations: Pooled analysis of three large phase 3B trials; Ann Oncology; 2019.									

Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo
Alectinibe	1º.	Alectinibe Cápsula 150mg	600mg	V.O	12/12 horas	Contínuo	Contínuo	T.L. P.D.	Mínimo	Retirada 30 minutos
	Ajustes posológicos:									
	Cronograma de redução da dose de alectinibe									
	Dose inicial		600mg duas vezes ao dia							
	Primeira redução da dose		450mg duas vezes ao dia							
	Redução da segunda dose		300mg duas vezes ao dia							
	*Se for necessária uma redução adicional da dose abaixo de 300mg duas vezes ao dia, interrompa o alectinibe.									
	Doença pulmonar intersticial/pneumonite									
	Todas as notas		Interromper imediatamente e descontinuar permanentemente se nenhuma outra causa potencial de doença pulmonar intersticial/pneumonite tiver sido identificada.							
	Creatinofosfoquinase (CPK)									
	>5 vezes o limite superior do normal (LSN)		Suspender temporariamente até a recuperação ao valor basal ou ≤2,5 vezes o LSN e, em seguida, retomar com a mesma dose.							
	>10 vezes o LSN ou segunda ocorrência de elevação de CPK >5 vezes o LSN		Suspender temporariamente até recuperação ao valor basal ou ≤2,5 vezes o LSN e, em seguida, retomar com dose reduzida (ver esquema de redução de dose).							
Insuficiência hepática*										
Alanina transaminase (ALT) ou aspartato transaminase (AST)										
Maior ou igual ao Terceiro Grau (>5 vezes o LSN) com bilirrubina total ≤2 vezes o LSN		Suspender temporariamente até recuperação ao valor basal ou ao Primeiro Grau (≤3 vezes o LSN), depois retomar com dose reduzida (ver esquema de redução de dose).								
Segundo Grau (>3 vezes o LSN) com elevação da bilirrubina total >2 vezes o LSN na ausência de colestase ou hemólise		Descontinuar permanentemente o alectinibe.								
*Nota: Tenha cuidado em pacientes com insuficiência hepática pré-existente ao iniciar o tratamento.										
Bradicardia										
Segundo Ou Terceiro Grau		Suspender até recuperação para Primeiro Grau (assintomático) ou frequência cardíaca ≥60 bpm. Avaliar medicamentos concomitantes: Se a medicação concomitante contribuinte for identificada e descontinuada, ou sua dose ajustada, retomar a dose anterior após recuperação para Primeiro Grau (assintomático) ou frequência cardíaca ≥60 bpm. Se não for identificada nenhuma medicação concomitante contribuinte ou se as medicações concomitantes contribuintes não forem descontinuadas ou modificadas na dose, retomar com dose reduzida após recuperação para Primeiro Grau (assintomático) ou frequência cardíaca ≥60 bpm (ver esquema de redução de dose).								
Quarto Grau		Interrompa permanentemente se nenhuma medicação concomitante contribuinte for identificada. Se a medicação concomitante contribuinte for identificada e descontinuada ou a sua dose ajustada, retomar com dose reduzida após recuperação para Primeiro Grau (assintomático) ou frequência cardíaca ≥60 bpm com monitorização frequente conforme clinicamente indicado (ver esquema de redução de dose). Interromper permanentemente em caso de recorrência.								
Referência:										
1. Alectinib versus Crizotinib in untreated ALK positive Non Small Cell Lung CANCER Alex Trial; NEJM; 2017.										

Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo																																						
Amivantamabe	1º.	Difenidramina	50mg	E.V S.F 0,9% 100mL	30 minutos	D1, D2 D8, D15, D29	21 dias	T.L. P.D.	Moderado	Tempo Aproximado:																																						
	2º.	Dexametasona	10mg	E.V S.F 0,9% 20mL	5 minutos	D1, D2 Semana 1				D1 Semana 1: 6:30																																						
	3º.	Paracetamol Comprimido	750mg	V.O	N.A	D1, D2 D8, D15, D29				D2 Semana 1: 6:30 <80kg: 6:30 >80kg: 8:00																																						
	4º.	Amivantamabe	350mg	E.V S.F 0,9% Volume Final 250mL	50mL/hr à 75mL/hr	D1 Semana 1				D8, D15, D29 Depois a cada 14 dias																																						
			<80kg: 700mg >80kg: 1050mg		50mL/hr à 75mL/hr	D2 Semana 1																																										
			<80kg: 1050mg		35mL/hr à 50mL/hr	D2 Semana 1																																										
			>80kg: 1400mg		D8: 85mL/hr Demais Infusões: 125mL/hr	D8, D15, D29 Depois a cada 14 dias																																										
					D8: 65mL/hr D15: 85mL/hr Demais Infusões: 125mL/hr																																											
	5º.	S.F 0,9%	1 Frasco	E.V S.F 0,9% 100mL	10 minutos	Todas as infusões				Demais Infusões: <80kg: >80kg: 3:30																																						
	Ajustes posológicos:																																															
	<table><tr><th colspan="3">Níveis de redução de dosagem de amivantamabe</th></tr><tr><th>Peso corporal basal do paciente</th><th><80kg</th><th>≥80kg</th></tr><tr><td>Dose inicial</td><td>1.050mg</td><td>1.400mg</td></tr><tr><td>1ª redução de dose</td><td>700mg</td><td>1.050mg</td></tr><tr><td>2ª redução de dose</td><td>350mg</td><td>700mg</td></tr><tr><td>3ª redução de dose</td><td colspan="2">Descontinuar o amivantamabe</td></tr></table>											Níveis de redução de dosagem de amivantamabe			Peso corporal basal do paciente	<80kg	≥80kg	Dose inicial	1.050mg	1.400mg	1ª redução de dose	700mg	1.050mg	2ª redução de dose	350mg	700mg	3ª redução de dose	Descontinuar o amivantamabe																				
	Níveis de redução de dosagem de amivantamabe																																															
	Peso corporal basal do paciente	<80kg	≥80kg																																													
	Dose inicial	1.050mg	1.400mg																																													
	1ª redução de dose	700mg	1.050mg																																													
	2ª redução de dose	350mg	700mg																																													
	3ª redução de dose	Descontinuar o amivantamabe																																														
	<table><tr><th colspan="3">Modificação da dosagem de amivantamabe para reações adversas</th></tr><tr><th>Reação adversa</th><th>Gravidade</th><th>Modificação de dosagem</th></tr><tr><td rowspan="6">Toxicidade dermatológica</td><td>Recomendações gerais</td><td>Se ocorrerem reações cutâneas, iniciar corticosteróides tópicos e antibióticos tópicos e/ou orais. Encaminhe imediatamente os pacientes que apresentam erupção cutânea grave, aparência ou distribuição atípica ou falta de melhora em² semanas a um dermatologista.</td></tr><tr><td>Pele seca</td><td>Aplique creme emoliente sem álcool.</td></tr><tr><td>Segundo Grau</td><td>Iniciar o gerenciamento de cuidados de suporte. Reavaliar após 2 semanas; se a erupção cutânea não melhorar, considere a redução da dose de amivantamabe.</td></tr><tr><td>Terceiro Grau</td><td>Suspender o amivantamabe e iniciar o tratamento de suporte. Adicione esteróides orais e considere uma consulta dermatológica. Após a recuperação para ≤Segundo Grau, retomar o amivantamabe em dose reduzida. Se não houver melhora em² semanas, descontinuar permanentemente o amivantamabe.</td></tr><tr><td>Quarto Grau</td><td>Descontinuar permanentemente o amivantamabe.</td></tr><tr><td>Condições cutâneas bolhosas, com bolhas ou esfoliantes graves (incluindo necrólise epidérmica tóxica)</td><td>Descontinuar permanentemente o amivantamabe.</td></tr><tr><td>Toxicidade ocular</td><td>Qualquer nota</td><td>Encaminhe imediatamente os pacientes que apresentam sintomas oculares a um oftalmologista. Com base na gravidade, suspender, reduzir a dose ou descontinuar permanentemente o amivantamab.</td></tr><tr><td>Toxicidade pulmonar: doença pulmonar intersticial (DPI)/pneumonite</td><td>Qualquer nota</td><td>Reter amivantamabe por suspeita de DPI/pneumonite. Descontinuar permanentemente o amivantamabe se for confirmada DPI/pneumonite.</td></tr><tr><td rowspan="3">Reação relacionada à infusão (RRP)</td><td>Primeiro ou Segundo Grau</td><td>Interromper a infusão de amivantamabe por suspeita de RRP e monitorar até que os sintomas da reação desapareçam. Retome a infusão a 50% da taxa de infusão na qual ocorreu a reação. Se não houver sintomas adicionais após 30 minutos, a taxa de infusão pode ser aumentada (ver Administração). Incluir corticosteroide com pré-medicações para doses subsequentes.</td></tr><tr><td>Terceiro Grau</td><td>Interromper a infusão de amivantamabe e administrar medicamentos de suporte. Monitore até que os sintomas da reação desapareçam. Retome a infusão a 50% da taxa de infusão na qual ocorreu a reação. Se não houver sintomas adicionais após 30 minutos, a taxa de infusão poderá ser aumentada (ver Administração). Incluir corticosteroide com pré-medicações para doses subsequentes. Para RRP recorrente de Terceiro Grau, descontinuar permanentemente o amivantamabe.</td></tr><tr><td>Quarto Grau</td><td>Descontinuar permanentemente o amivantamabe.</td></tr><tr><td rowspan="2">Outras reações adversas</td><td>Terceiro Grau</td><td>Suspender o amivantamabe até a recuperação para ≤Primeiro Grau ou linha de base. Retome com a mesma dose se a recuperação ocorrer dentro de 1 semana. Retomar com dose reduzida se a recuperação ocorrer após 1 semana, mas dentro de 4 semanas. Descontinuar permanentemente o amivantamabe se a recuperação não ocorrer dentro de 4 semanas.</td></tr><tr><td>Quarto Grau</td><td>Suspender o amivantamabe até a recuperação para ≤Primeiro Grau ou linha de base. Retomar com dose reduzida se a recuperação ocorrer dentro de 4 semanas. Descontinuar permanentemente o amivantamabe se a recuperação não ocorrer dentro de 4 semanas ou para reações recorrentes de Quarto Grau.</td></tr></table>											Modificação da dosagem de amivantamabe para reações adversas			Reação adversa	Gravidade	Modificação de dosagem	Toxicidade dermatológica	Recomendações gerais	Se ocorrerem reações cutâneas, iniciar corticosteróides tópicos e antibióticos tópicos e/ou orais. Encaminhe imediatamente os pacientes que apresentam erupção cutânea grave, aparência ou distribuição atípica ou falta de melhora em² semanas a um dermatologista.	Pele seca	Aplique creme emoliente sem álcool.	Segundo Grau	Iniciar o gerenciamento de cuidados de suporte. Reavaliar após 2 semanas; se a erupção cutânea não melhorar, considere a redução da dose de amivantamabe.	Terceiro Grau	Suspender o amivantamabe e iniciar o tratamento de suporte. Adicione esteróides orais e considere uma consulta dermatológica. Após a recuperação para ≤Segundo Grau, retomar o amivantamabe em dose reduzida. Se não houver melhora em² semanas, descontinuar permanentemente o amivantamabe.	Quarto Grau	Descontinuar permanentemente o amivantamabe.	Condições cutâneas bolhosas, com bolhas ou esfoliantes graves (incluindo necrólise epidérmica tóxica)	Descontinuar permanentemente o amivantamabe.	Toxicidade ocular	Qualquer nota	Encaminhe imediatamente os pacientes que apresentam sintomas oculares a um oftalmologista. Com base na gravidade, suspender, reduzir a dose ou descontinuar permanentemente o amivantamab.	Toxicidade pulmonar: doença pulmonar intersticial (DPI)/pneumonite	Qualquer nota	Reter amivantamabe por suspeita de DPI/pneumonite. Descontinuar permanentemente o amivantamabe se for confirmada DPI/pneumonite.	Reação relacionada à infusão (RRP)	Primeiro ou Segundo Grau	Interromper a infusão de amivantamabe por suspeita de RRP e monitorar até que os sintomas da reação desapareçam. Retome a infusão a 50% da taxa de infusão na qual ocorreu a reação. Se não houver sintomas adicionais após 30 minutos, a taxa de infusão pode ser aumentada (ver Administração). Incluir corticosteroide com pré-medicações para doses subsequentes.	Terceiro Grau	Interromper a infusão de amivantamabe e administrar medicamentos de suporte. Monitore até que os sintomas da reação desapareçam. Retome a infusão a 50% da taxa de infusão na qual ocorreu a reação. Se não houver sintomas adicionais após 30 minutos, a taxa de infusão poderá ser aumentada (ver Administração). Incluir corticosteroide com pré-medicações para doses subsequentes. Para RRP recorrente de Terceiro Grau, descontinuar permanentemente o amivantamabe.	Quarto Grau	Descontinuar permanentemente o amivantamabe.	Outras reações adversas	Terceiro Grau	Suspender o amivantamabe até a recuperação para ≤Primeiro Grau ou linha de base. Retome com a mesma dose se a recuperação ocorrer dentro de 1 semana. Retomar com dose reduzida se a recuperação ocorrer após 1 semana, mas dentro de 4 semanas. Descontinuar permanentemente o amivantamabe se a recuperação não ocorrer dentro de 4 semanas.	Quarto Grau	Suspender o amivantamabe até a recuperação para ≤Primeiro Grau ou linha de base. Retomar com dose reduzida se a recuperação ocorrer dentro de 4 semanas. Descontinuar permanentemente o amivantamabe se a recuperação não ocorrer dentro de 4 semanas ou para reações recorrentes de Quarto Grau.
	Modificação da dosagem de amivantamabe para reações adversas																																															
	Reação adversa	Gravidade	Modificação de dosagem																																													
Toxicidade dermatológica	Recomendações gerais	Se ocorrerem reações cutâneas, iniciar corticosteróides tópicos e antibióticos tópicos e/ou orais. Encaminhe imediatamente os pacientes que apresentam erupção cutânea grave, aparência ou distribuição atípica ou falta de melhora em² semanas a um dermatologista.																																														
	Pele seca	Aplique creme emoliente sem álcool.																																														
	Segundo Grau	Iniciar o gerenciamento de cuidados de suporte. Reavaliar após 2 semanas; se a erupção cutânea não melhorar, considere a redução da dose de amivantamabe.																																														
	Terceiro Grau	Suspender o amivantamabe e iniciar o tratamento de suporte. Adicione esteróides orais e considere uma consulta dermatológica. Após a recuperação para ≤Segundo Grau, retomar o amivantamabe em dose reduzida. Se não houver melhora em² semanas, descontinuar permanentemente o amivantamabe.																																														
	Quarto Grau	Descontinuar permanentemente o amivantamabe.																																														
	Condições cutâneas bolhosas, com bolhas ou esfoliantes graves (incluindo necrólise epidérmica tóxica)	Descontinuar permanentemente o amivantamabe.																																														
Toxicidade ocular	Qualquer nota	Encaminhe imediatamente os pacientes que apresentam sintomas oculares a um oftalmologista. Com base na gravidade, suspender, reduzir a dose ou descontinuar permanentemente o amivantamab.																																														
Toxicidade pulmonar: doença pulmonar intersticial (DPI)/pneumonite	Qualquer nota	Reter amivantamabe por suspeita de DPI/pneumonite. Descontinuar permanentemente o amivantamabe se for confirmada DPI/pneumonite.																																														
Reação relacionada à infusão (RRP)	Primeiro ou Segundo Grau	Interromper a infusão de amivantamabe por suspeita de RRP e monitorar até que os sintomas da reação desapareçam. Retome a infusão a 50% da taxa de infusão na qual ocorreu a reação. Se não houver sintomas adicionais após 30 minutos, a taxa de infusão pode ser aumentada (ver Administração). Incluir corticosteroide com pré-medicações para doses subsequentes.																																														
	Terceiro Grau	Interromper a infusão de amivantamabe e administrar medicamentos de suporte. Monitore até que os sintomas da reação desapareçam. Retome a infusão a 50% da taxa de infusão na qual ocorreu a reação. Se não houver sintomas adicionais após 30 minutos, a taxa de infusão poderá ser aumentada (ver Administração). Incluir corticosteroide com pré-medicações para doses subsequentes. Para RRP recorrente de Terceiro Grau, descontinuar permanentemente o amivantamabe.																																														
	Quarto Grau	Descontinuar permanentemente o amivantamabe.																																														
Outras reações adversas	Terceiro Grau	Suspender o amivantamabe até a recuperação para ≤Primeiro Grau ou linha de base. Retome com a mesma dose se a recuperação ocorrer dentro de 1 semana. Retomar com dose reduzida se a recuperação ocorrer após 1 semana, mas dentro de 4 semanas. Descontinuar permanentemente o amivantamabe se a recuperação não ocorrer dentro de 4 semanas.																																														
	Quarto Grau	Suspender o amivantamabe até a recuperação para ≤Primeiro Grau ou linha de base. Retomar com dose reduzida se a recuperação ocorrer dentro de 4 semanas. Descontinuar permanentemente o amivantamabe se a recuperação não ocorrer dentro de 4 semanas ou para reações recorrentes de Quarto Grau.																																														
Referência: 1. KEUNCHIL, P.; ERIC, B.; HAURA; NATASHA, B.; LEIGHL; Amivantamab in EGFR Exon 20 Insertion-Mutated Non-Small-Cell Lung CANCER Progressing on Platinum Chemotherapy: Initial Results From the CHRYSALIS Phase I Study; Journal of Clinical Oncology; Nº. 30:39; Pages: 3391-3402; 2021.																																																

Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo
	1º.	Atezolizumabe	1200mg	E.V S.F 0,9% 250mL [3,2-16,8mg/mL]	Primeira aplicação: 60 minutos Demais aplicações: 30 minutos	D1	21 dias	T.L. P.D.	Mínimo	Primeira: 2:30 Demais: 2:00
	2º.	S.F 0,9%	1 Frasco	E.V S.F 0,9% 100mL	10 minutos	D1				
Atezolizumabe	Observações: Durante dois anos. Ajustes posológicos: Pneumonite imunorrelacionada: Segundo Grau Tratamento deve ser suspenso para pneumonite Segundo Grau e deve ser introduzida prednisona 1-2mg/kg/dia ou equivalente. Se os sintomas melhorarem para ≤Primeiro Grau, reduza os corticosteroides gradualmente durante ≥1 mês. Tratamento pode ser reiniciado se o evento melhorar até ≤Primeiro Grau dentro de 12 semanas e os corticosteroides tiverem sido reduzidos para ≤10mg de prednisona ou equivalente por dia. Terceiro ou Quarto Grau Tratamento deve ser permanentemente descontinuado para pneumonite Gaus 3 ou 4. Hepatite imunorrelacionada: Segundo Grau Tratamento deve ser suspenso se eventos de Segundo Grau (ALT ou AST >3 a 5xLSN ou bilirrubina no sangue >1,5 a 3xLSN) persistirem por mais do que 5 a 7 dias e devem ser introduzidos 1-2mg/kg/dia de prednisona ou equivalente. Se os eventos melhorarem para ≤Primeiro Grau, reduza gradualmente os corticosteroides durante ≥1 mês. Tratamento pode ser reiniciado se o evento melhorar para ≤Primeiro Grau dentro de 12 semanas e os corticosteroides tiverem sido reduzidos para ≤10mg de prednisona ou equivalente por dia. Terceiro ou Quarto Grau Tratamento deve ser permanentemente descontinuado para eventos Terceiro ou Quarto Grau (ALT ou AST >5x LSN ou bilirrubina no sangue >3xLSN). Colite imunorrelacionada: Segundo Grau Tratamento deve ser suspenso para diarreia Gaus 2 ou 3 (aumento de ≥4 evacuações/dia em relação ao basal) ou colite (sintomática). Para diarreia ou colite Segundo Grau, se os sintomas persistirem >5 dias ou recorrerem, inicie 1-2mg/kg/dia de prednisona ou equivalente. Para diarreia ou colite Terceiro Grau, inicie corticosteroides IV (1-2mg/kg/dia de metilprednisolona ou equivalente). Depois que os sintomas melhorarem, inicie 1-2mg/kg/dia de prednisona ou equivalente. Se os sintomas melhorarem para ≤Primeiro Grau, reduza gradualmente os corticosteroides durante ≥1 mês. Tratamento pode ser reiniciado se o evento melhorar para ≤Primeiro Grau dentro de 12 semanas e os corticosteroides tiverem sido reduzidos para ≤10mg de prednisona ou equivalente por dia. Terceiro ou Quarto Grau Tratamento deve ser permanentemente descontinuado para diarreia ou colite Quarto Grau (potencialmente fatal; indicada intervenção urgente). Meningoencefalite imunorrelacionada: Qualquer Grau Tratamento deve ser permanentemente descontinuado para qualquer Grau de meningite ou encefalite. Tratamento com corticosteroides IV (1-2mg/kg/dia de metilprednisolona ou equivalente) deve ser iniciado. Depois que os sintomas melhorarem, seguir o tratamento com 1-2mg/kg/dia de prednisona ou equivalente. Pancreatite imunorrelacionada: Segundo Grau Tratamento deve ser suspenso para amilase sérica ≥Terceiro Grau ou níveis elevados de lipase (>2xLSN), ou pancreatite Gaus 2 ou 3, e deve-se iniciar tratamento com corsticosteroides intravenosos (1-2mg/kg/dia de metilprednisolona ou equivalente). Após melhora dos sintomas, siga com 1-2mg/kg/dia de prednisona ou equivalente. O tratamento com atezolizumabe pode ser reiniciado quando os níveis de amilase sérica e lipase melhorarem para ≤Primeiro Grau dentro de 12 semanas ou os sintomas de pancreatite forem resolvidos e os corticosteroides tiverem sido reduzidos para ≤10mg de prednisona ou equivalente por dia. Quarto Grau Tratamento deve ser permanentemente descontinuado para Quarto Grau ou qualquer Grau de pancreatite recorrente. Hipotireoidismo ou hipertireoidismo: Sintomático Atezolizumabe deve ser suspenso e a reposição de hormônio tireoidiano deve ser iniciada se necessário. Hipotireoidismo isolado pode ser tratado com terapia de reposição e sem corticosteroides. Para hipertireoidismo sintomático, atezolizumabe deve ser suspenso e uma droga antitireoide deve ser introduzida se necessário. O tratamento com atezolizumabe pode ser reiniciado quando os sintomas estiverem controlados e a função tireoidiana estiver melhorando. Insuficiência adrenal: Sintomática Deve ser suspenso o atezolizumabe. Iniciar tratamento com corticosteroides IV (1-2mg/kg/dia de metilprednisolona ou equivalente) deve ser iniciado. Depois que os sintomas melhorarem, siga com 1-2mg/kg/dia de prednisona ou equivalente. Se os sintomas melhorarem para ≤Primeiro Grau, reduza gradualmente os corticosteroides durante ≥1 mês. O tratamento pode ser reiniciado se o evento melhorar para ≤Primeiro Grau dentro de 12 semanas e os corticosteroides tiverem sido reduzidos para ≤10mg de prednisona ou equivalente por dia e o paciente estiver estável com terapia de reposição (se necessário). Hipofisite: Segundo Grau Tratamento deve ser suspenso em caso de hipofisite Segundo Grau e Terceiro Grau e tratamento com corticosteroides IV (1-2mg/kg/dia de metilprednisolona ou equivalente) deve ser iniciado e a reposição hormonal deve ser iniciada, se necessário. Depois que os sintomas melhorarem, seguir com 1-2mg/kg/dia de prednisona ou equivalente. Se os sintomas melhorarem para <Primeiro Grau, reduza gradualmente os corticosteroides durante >1 mês. O tratamento pode ser reiniciado se o evento melhorar para <Primeiro Grau dentro de 12 semanas e os corticosteroides tiverem sido reduzidos para <10mg de prednisona ou equivalente por dia e o paciente estiver estável com terapia de reposição (se necessário). Terceiro ou Quarto Grau Tratamento deve ser permanentemente descontinuado para hipofisite Quarto Grau. Diabetes mellitus: tipo 1 Hiperglicemia Terceiro ou Quarto Grau (glicose em jejum >250mg/dL ou 13,9mmol/L) Tratamento com insulina deve ser iniciado para diabetes mellitus tipo 1. Para hiperglicemia ≥Terceiro Grau (glicose em jejum >250mg/dL ou 13,9mmol/L), atezolizumabe deve ser suspenso. O tratamento pode ser reiniciado se o controle metabólico for atingido com terapia de reposição de insulina Miocardite imunorrelacionada: Segundo Grau Tratamento deve ser suspenso para miocardite Segundo Grau e deve ser iniciado tratamento com corticosteroides sistêmicos na dose de 1 a 2mg/kg/dia de prednisona ou equivalente. O tratamento com atezolizumabe pode ser reiniciado se o evento melhorar para ≤Primeiro Grau dentro de 12 semanas e os corticosteroides tiverem sido reduzidos para ≤10mg de prednisona ou equivalente por dia. Terceiro ou Quarto Grau Tratamento com atezolizumabe deve ser permanentemente descontinuado para miocardite Terceiro ou Quarto Grau.									
Referência: 1. BC CANCER AGENCY.										

Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo
Brigatinibe	1º.	Brigatinibe Comprimido 30mg 90mg 180mg	Ciclo 1: D1-D7: 90mg D8-28 do ciclo 1 e demais ciclos D1-D8: 180mg	V.O	1x ao dia	Contínuo	Contínuo	T.L. P.D.	Mínimo	Retirada 30 minutos
	Ajustes posológicos:									
	Esquema de redução da dose de Brigatinibe									
	Dose		Níveis de redução da dose							
			Primeiro		Segundo		Terceiro			
	90mg uma vez por dia (primeiros 7 dias)		Reduzir para 60mg uma vez por dia		Descontinuar permanentemente		Descontinuar permanentemente			
	180mg uma vez por dia		Reduzir para 120mg uma vez por dia		Reduzir para 90mg uma vez por dia		Reduzir para 60mg uma vez por dia			
	Descontinuar permanentemente o Brigatinibe se não for possível tolerar 60mg uma vez por dia. Se a dose for interrompida por 14 dias ou mais por razões que não sejam eventos adversos, retome com 90mg uma vez por dia durante 7 dias antes de aumentar para a dose anterior.									
	Toxicidade hematológica									
	Contagem Absoluta de Neutrófilos x 10º/L (exame de sangue pré-tratamento)									
	1.000 a menos de 1.500		O tratamento deve continuar se o paciente estiver clinicamente bem							
	500 a menos de 1.000		Retardar o tratamento até a recuperação							
	Menos de 0,5 ou neutropenia febril		Atrasar o tratamento até a recuperação e reduzir a dose da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir o Brigatinibe para o próximo nível de dose mais baixa Segunda ocorrência: Reduzir o Brigatinibe para o próximo nível de dose mais baixa Terceira ocorrência: Descontinuar Brigatinibe							
	Plaquetas x 10º/L (exame de sangue pré-tratamento)									
	50 a menos de 100		Se o paciente estiver clinicamente bem, pode ser apropriado continuar o tratamento;							
	25 a menos de 50		Retardar o tratamento até a recuperação							
	menos de 25		Atrasar o tratamento até a recuperação e reduzir a dose da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir o Brigatinibe para o próximo nível de dose mais baixa Segunda ocorrência: Reduzir o Brigatinibe para o próximo nível de dose mais baixa Terceira ocorrência: Descontinuar Brigatinibe							
	Recomendações de dosagem na disfunção renal									
	Cl/Cr (mL/min/1,73m²)			Dose recomendada						
	≥ 30			Não é necessária qualquer modificação da dose						
	< 30			Reduzir a dose inicial para 60mg uma vez por dia durante os primeiros 7 dias. A dose pode ser aumentada para 90mg uma vez por dia com base na segurança individual e tolerabilidade.						
	Compromisso hepático									
	Na linha de base:									
	Leve ou Moderado			Não são necessárias modificações da dose						
	Grave			Reduzir a dose inicial para 60mg uma vez por dia durante os primeiros 7 dias A dose pode ser aumentada para 120mg uma vez por dia com base na segurança e tolerabilidade individuais						
	Durante o tratamento:									
	Aumento das Transaminases (ALT e AST) +/- Bilirrubina									
	Primeiro ou Segundo Grau			Não é necessária qualquer modificação da dose						
	Transaminases de Terceiro Grau ou grau 4 com bilirrubina total 2,0 x LSN ou menos			Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para o grau 1 ou basal (3 x LSN ou menos) e retomar o Brigatinibe na dose seguinte mais baixa						
	Transaminases de Segundo Grau ou maiores com bilirrubina total maior que 2,0 x LSN			Descontinuar permanentemente o Brigatinibe						
	Doença pulmonar intersticial/Pneumonite									
	Primeiro Grau		Se ocorrerem novos sintomas pulmonares durante os primeiros 7 dias de tratamento, adiar o tratamento até à recuperação para o início do tratamento, retomar com a mesma dose e NÃO escalar para 180mg se houver suspeita de DPI/pneumonite Se ocorrerem novos sintomas pulmonares após os primeiros 7 dias de tratamento, adiar o tratamento até à recuperação para o início do tratamento e, em seguida, retomar com a mesma dose Se repetir, interrompa permanentemente o Brigatinibe							
	Segundo Grau		Se ocorrerem novos sintomas pulmonares durante os primeiros 7 dias de tratamento, adiar o tratamento até à recuperação para o início do tratamento, em seguida, retomar no nível de dose mais baixo seguinte e NÃO escalar para 180mg se houver							

		suspeita de DPI/pneumonite Se ocorrerem novos sintomas pulmonares após os primeiros 7 dias de tratamento, adiar o tratamento até a recuperação para o início do tratamento. Se houver suspeita de DPI/pneumonite, retome com a próxima dose mais baixa, caso contrário, retome com a mesma dose. Se repetir, interrompa permanentemente o Brigatinibe
	Terceiro ou Quarto Grau	Descontinuar permanentemente o Brigatinibe
Bradicardia		
	Bradicardia sintomática	Adiar o tratamento até que seja assintomático ou uma frequência cardíaca de repouso de 60bpm ou superior Identificar medicamentos concomitantes que possam estar causando bradicardia e interromper ou ajustar a dose, se possível. Se alcançado, retome com a mesma dose. Se nenhum medicamento concomitante for identificado ou não for descontinuado ou a dose ajustada, retome no próximo nível de dose mais baixo.
	Bradicardia com consequências fatais, intervenção urgente necessária	Adiar o tratamento até que seja assintomático ou uma frequência cardíaca de repouso de 60bpm ou mais Identificar medicamentos concomitantes que podem estar causando bradicardia e interromper ou ajustar a dose, se possível. Se for alcançado, retome com a próxima dose mais baixa e monitorize frequentemente conforme clinicamente indicado. Se nenhuma droga concomitante for identificada permanentemente, interrompa o Brigatinibe. Se repetir, interrompa permanentemente o Brigatinibe.
Hipertensão		
	Terceiro Grau	Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e retomar com a mesma dose Se se repetir, adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos, em seguida, retomar no próximo nível de dose mais baixa ou interromper permanentemente
	Quarto Grau	Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos, em seguida, retomar no próximo nível de dose mais baixa ou interromper permanentemente Se repetir, interrompa permanentemente o Brigatinibe.
Hiperglicemia		
	Terceiro Grau (500mg/dL ou maior)	Se o controle adequado da hiperglicemia não puder ser alcançado com o manejo médico ideal, adie até que o controle adequado da hiperglicemia seja alcançado. Se o controle hiperglicêmico for alcançado, retome a dose no próximo nível de dose mais baixo ou interrompa permanentemente.
Outras reações adversas		
	Terceiro Grau	Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para o início do estudo e, em seguida, retomar com a mesma dose Se se repetir, adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para o início do estudo e retomar no próximo nível de dose mais baixo
	Quarto Grau	Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para a linha de base e, em seguida, retomar no próximo nível de dose mais baixa Se se repetir, adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para o início do estudo e retomar no próximo nível de dose mais baixa ou interromper permanentemente.
Referência: 1. Camidge, D. R., H. R. Kim, M. J. Ahn et al. 2018. "Brigatinib versus Crizotinib in ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer." N Engl J Med: 379 (21): 2027-2039. 2. Kim, D. W., M. Tiseo, M. J. Ahn, et al. 2017. "Brigatinib in Patients With Crizotinib-Refractory Anaplastic Lymphoma Kinase-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer: A Randomized, Multicenter Phase II Trial." J Clin Oncol 35(22):2490-2498. 3. Huber, R. M., K. H. Hansen, L. Paz-Ares Rodriguez, et al. 2020. "Brigatinib in Crizotinib-Refractory ALK+ NSCLC: 2-Year Follow-up on Systemic and Intracranial Outcomes in the Phase 2 ALTA Trial." J Thorac Oncol 15(3):404-415.		

Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo
Carboplatina Gemcitabina Pembrolizumabe	1º.	Pembrolizumabe	200mg	E.V S.F 0,9% 100mL [1-10mg/mL]	30 minutos	D1	21 dias	4 Ciclos Depois Pembro	Alto	D1: 4:00 D8: 2:30
	2º.	Akynzeo 300mg/0,56mg (não SUS) Cápsula ou	1 Cápsula	V.O	N.A	D1				
		Ondansetrona	16mg	E.V S.F 0,9% 100mL	5 minutos	D1				
	3º.	Dexametasona	10mg							
	4º.	Ondansetrona	8mg	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D8				
	5º.	Gemcitabina	1000mg/m²	E.V S.F 0,9% 500mL [0,1-10mg/mL]	30 minutos	D1, D8				
	6º.	Carboplatina	AUC 5-6	E.V S.G 5% 500mL [0,5-10mg/mL]	60 minutos	D1				
	7º.	S.F 0,9%	1 Frasco	E.V S.F 0,9% 100mL	10 minutos	D1, D8				
	8º.	Dexametasona Comprimido 4mg	4mg	V.O	N.A	D2-D4 12/12 horas				
	9º.	Ondansetrona Comprimido 8mg	8mg	V.O	N.A	D2-D4 D9-D11 12/12 horas SUS				
	Observações: Após quatro ciclos, manter manutenção com Pembrolizumabe. Não há ajustes posológicos para pembrolizumabe. Ajustes posológicos:									
	Toxicidade hematológica									
	Contagem Absoluta de Neutrófilos x 10⁹/L (exame de sangue pré-tratamento)									
	1.000 a menos de 1.500			O tratamento deve continuar se o paciente estiver clinicamente bem						
	500 a menos de 1.000			Retardar o tratamento até a recuperação						
	menos de 500			Retardar o tratamento até a recuperação e reduzir a carboplatina e a gemcitabina em 25% para os ciclos subsequentes						
	Neutropenia febril ou atraso prévio para mielossupressão			Retardar o tratamento até a recuperação e reduzir a carboplatina e a gemcitabina em 25% para os ciclos subsequentes						
	Recuperação prolongada com mais de duas semanas de atraso ou três atrasos para mielossupressão			Retardar o tratamento até a recuperação e reduzir a carboplatina e a gemcitabina em 50% para ciclos subsequentes ou cessar						
	Plaquetas x 10⁹/L (exame de sangue pré-tratamento)									
	75 a menos de 100			A recomendação geral é adiar, no entanto, se o paciente estiver clinicamente bem, pode ser apropriado continuar o tratamento;						
	50 a menos de 75			Retardar o tratamento até a recuperação						
menos de 50			Retardar o tratamento até a recuperação e reduzir a carboplatina e a gemcitabina em 25% para os ciclos subsequentes							
Se o tratamento não ocorrer no dia 8, ele deve ser omitido em vez de adiado. O tratamento para o próximo ciclo deve prosseguir na data originalmente agendada e deve incorporar modificações da dose, conforme apropriado.										
Recomendações de dosagem renal										
Cl/Cr (mL/min/1,73m²)			Carboplatina				Gemcitabina			
≥60			AUC de destino usando a fórmula de Calvert				Dose completa			
45-59			AUC de destino usando a fórmula de Calvert				Dose completa			
30-44			Reduzir AUC de destino e recalcular dose usando a fórmula de Calvert				Dose completa			
15-29			Reduzir AUC de destino e recalcular dose usando a fórmula de Calvert Usualmente reduzir 25%				Dose completa			
<15 (sem terapia de substituição renal)			Fazer a menor AUC e avaliar tolerância. Usualmente reduzir 50%				Avaliar a tolerância			
Hemodiálise			Dose na hemodiálise: droga removida na HD. Existe a necessidade de doses suplementares. Em pacientes anúricos, a dose não deve exceder a 150mg/m² EV seguido por diálise dentro de 24-48 h de tratamento; HD:							

	150mg/m² IV; CAPD 75mg/m²; CRRT 200mg/m². HD: dose de carboplatina em mg = target AUC x 25; a hemodiálise deve ocorrer entre 12-24 h após a dose de carboplatina
Comprometimento hepático	
Disfunção hepática	
Moderado	Reduzir a gemcitabina em 25%
Grave	Não existem dados para a gemcitabina
Mucosite e estomatite	
Segundo Grau	Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir as doses para ciclos subsequentes da seguinte forma Primeira ocorrência: Sem redução da dose Segunda ocorrência: Reduzir carboplatina e gemcitabina em 25% Terceira ocorrência: Reduzir carboplatina e gemcitabina em 50% Quarta ocorrência: Omitir carboplatina e gemcitabina
Terceiro ou Quarto Grau	Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir as doses para ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir carboplatina e gemcitabina em 50%; Segunda ocorrência: Omitir carboplatina e gemcitabina.
Cessar a gemcitabina se uma das seguintes situações se desenvolver	
Toxicidade pulmonar ou Síndrome hemolítico-urêmica (SHU).	
Hepatite imunitária: Os doentes devem ser monitorizados quanto a alterações da função hepática (no início do tratamento, periodicamente durante o tratamento e conforme indicado com base na avaliação clínica) e sintomas de hepatite e devem ser excluídas outras causas. Devem ser administrados corticosteroides (dose inicial de 0,5-1mg/kg/dia (para acontecimentos de Segundo Grau) e de 1-2mg/kg/dia (para acontecimentos de Maior ou igual ao Terceiro Grau) de Prednisona ou equivalente seguido de redução lenta) e, com base na gravidade do aumento das enzimas hepáticas, o Pembrolizumabe deve ser suspenso ou interrompido definitivamente. Nefrite imunitária: Os doentes devem ser monitorizados quanto a alterações da função renal e devem ser excluídas outras causas de disfunção renal. Devem ser administrados corticosteroides para acontecimentos de Segundo Grau (dose inicial de 1-2mg/kg/dia de Prednisona ou equivalente seguido de redução lenta) e, com base na gravidade do aumento da creatinina, o Pembrolizumabe deve ser suspenso para nefrite de Segundo Grau e interrompido definitivamente para nefrite de Terceiro ou Quarto Grau. Pneumonite imunitária: A suspeita de pneumonite deve ser confirmada através de exames imagiológicos e devem ser excluídas outras causas. Devem ser administrados corticosteroides para acontecimentos de Segundo Grau (dose inicial de 1-2mg/kg/dia de Prednisona ou equivalente, seguido de redução lenta); Pembrolizumabe deve ser suspenso para pneumonite de Segundo Grau, e interrompido definitivamente para pneumonite de Terceiro Grau, Quarto Grau ou Segundo Grau recorrente. Endocrinopatias imunomediada: Relatou-se hipofisite. Monitorar os pacientes quanto a sinais e sintomas de hipofisite (incluindo hipopituitarismo e insuficiência adrenal secundária) e excluir outras causas. Administrar corticosteroides para tratar insuficiência adrenal secundária e reposição hormonal adicional conforme indicado clinicamente, suspender em caso de hipofisite moderada (Segundo Grau), suspender ou descontinuar em caso de hipofisite grave (Terceiro Grau) ou com risco de morte. (Quarto Grau). Relatou-se diabetes mellitus tipo 1, incluindo cetoacidose diabética. Monitorar os pacientes quanto a hiperglicemia ou outros sinais e sintomas de diabetes. Administrar insulina em caso de diabetes tipo 1 e suspender em caso de hiperglicemia grave até atingir o controle metabólico. Distúrbios tireoidianos foram relatados, e podem ocorrer a qualquer momento no tratamento; portanto, monitorar os pacientes quanto a alterações na função tireoidiana (no início do tratamento, periodicamente durante o tratamento e conforme indicado com base na avaliação clínica) e sinais e sintomas clínicos de distúrbios tireoidianos. O hipotireoidismo pode ser controlado com terapia de reposição sem interrupção do tratamento e sem corticosteroides. O hipertireoidismo pode ser controlado sintomaticamente. Suspender ou descontinuar em caso de hipertireoidismo grave (Terceiro Grau) ou com risco de morte (Quarto Grau). Reações graves de pele: Reações graves de pele imunomediadas foram reportadas. Pacientes com suspeita de reações graves de pele devem ser monitorados e outras causas devem ser excluídas. Baseada na gravidade da reação adversa, suspender ou descontinuar permanentemente o tratamento e administrar corticosteróides. Foram reportados casos de síndrome de Stevens-Johnson (SJS) e necrólise epidérmica tóxica (NET), alguns casos com desfechos fatais, em pacientes tratados. Em caso de sinais ou sintomas de SJS ou NET, suspender o tratamento e encaminhar o paciente para atendimento especializado para avaliação e tratamento. Em caso de confirmação de SJS ou NET, descontinuar permanentemente o tratamento com Pembrolizumabe. Reações relacionadas com a infusão: Reações graves à infusão, incluindo hipersensibilidade e anafilaxia, foram relatadas. Em caso de reações graves à infusão, parar a infusão e descontinuar permanentemente. Os pacientes com reação leve ou moderada à infusão podem continuar a receber Pembrolizumabe desde que mantidos sob cuidadosa observação; pode-se considerar a pré-medicação com antipirético e anti-histamínico. Outras reações adversas imunomediada: As seguintes reações adversas imunomediadas clinicamente significantes adicionais foram relatadas em menos de 1% de pacientes tratados: uveíte, miosite, síndrome de Guillain-Barré e pancreatite. Têm sido relatados casos dessas reações adversas imunomediadas, alguns dos quais graves, em estudos clínicos ou no uso pós-comercialização. A seguinte reação adversa foi reportada em outros estudos clínicos ou em uso pós comercialização: miocardite. Rejeição de transplante de órgãos sólidos foi relatada no uso pós-comercialização em pacientes tratados. O tratamento pode aumentar o risco de rejeição em receptores de transplante de órgãos sólidos. Considere o benefício do tratamento com Pembrolizumabe versus o risco da possibilidade de rejeição de órgãos nesses pacientes.	
Referência:	
1. BC CANCER AGENCY.	

Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo
	1º.	Atezolizumabe	1200mg	E.V S.F 0,9% 250mL [3,2-16,8mg/mL]	Primeira aplicação: 60 minutos Demais aplicações: 30 minutos	D1	21 dias	4-6 ciclos	Alto	6:30
	2º.	Difenidramina	50mg	E.V S.F 0,9% 100mL	30 minutos	D1				
	3º.	Cimetidina	300mg	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1				
	4º.	Akynzeo 300mg/0,56mg (não SUS) Cápsula ou	1 Cápsula	V.O	N.A	D1				
		Ondansetrona	16mg	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1				
	5º.	Dexametasona	20mg							
	6º.	Paclitaxel	200mg/m²	E.V S.F 0,9% 500mL S/PVC [0,3-1,2mg/mL]	180 minutos	D1				
	7º.	Carboplatina	AUC 6	E.V S.G 5% 500mL [0,5-2mg/m]	60 minutos	D1				
	8º.	S.F 0,9%	1 Frasco	E.V S.F 0,9% 100mL	10 minutos	D1				
	9º.	Dexametasona Comprimido 4mg	4mg	V.O	N.A	D2-D4 12/12 horas				
10º.	Ondansetrona Comprimido 8mg	8mg	V.O	N.A	D2-D4 12/12 horas SUS					
Carboplatina Paclitaxel Atezolizumabe	Observações importantes: É consenso que doses iniciais mais baixas, por exemplo, paclitaxel 175mg/m² e carboplatina AUC 5 devem ser consideradas se clinicamente indicado.									
	A partir do ciclo 5 ou 6 considere continuar com atezolizumabe como monoterapia. Esquema de dosagem alternativo em monoterapia com atezolizumabe 1.680mg a cada 28 dias por até dois anos.									
	Se a Cl/Cr estimado for >125 mL/min (ou seja, dose de 6 AUC >900mg), é altamente recomendável obter uma medição direta em vez de uma estimativa da função renal ou limitada a 900mg.									
	Ajustes posológicos:									
	Toxicidade hematológica									
	Contagem Absoluta de Neutrófilos x 10⁹/L (exame de sangue pré-tratamento)									
	1.000 a menos de 1.500*					O tratamento deve continuar se o paciente estiver clinicamente bem				
	500 a menos de 1.000					Adiar o tratamento até a recuperação				
	menos de 500					Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir o paclitaxel e a carboplatina em 25% nos ciclos subsequentes				
	Neutropenia febril ou atraso prévio para mielossupressão					Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir o paclitaxel e a carboplatina em 25% nos ciclos subsequentes				
	Recuperação prolongada com atraso superior a duas semanas ou terceiro atraso para mielossupressão					Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir o paclitaxel e a carboplatina em 50% nos ciclos subsequentes ou interrompa				
	Plaquetas x 10⁹/L (exame de sangue pré-tratamento)									
	75 a menos de 100					A recomendação geral é adiar, porém se o paciente estiver clinicamente bem pode ser apropriado continuar o tratamento				
	50 a menos de 75					Adiar o tratamento até a recuperação				
	menos de 50					Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir o paclitaxel e a carboplatina em 25% nos ciclos subsequentes				
	* Para pacientes muito pré-tratados ou pacientes tratados com intenção paliativa, considerar adiar o tratamento se a Contagem Absoluta de Neutrófilos for inferior a 1.500 (1,5 x 10 ⁹ /L).									
	Cl/Cr (mL/min/1,73m²)			Carboplatina			Atezolizumabe		Paclitaxel	
	≥60			Recalcular a dose usando a fórmula de Calvert			Dose completa		Dose completa	
	45-59			Recalcular a dose usando a fórmula de Calvert			Dose completa		Dose completa	
	30-44			Recalcular a dose usando a fórmula de Calvert			Dose completa		Dose completa	
	15-29			Recalcular a dose usando a fórmula de Calvert			Dose completa		Dose completa	
	<15			Redução 25%			Dose completa		Dose completa	

(sem terapia de substituição renal)		Potencial para aumento do risco de eventos adversos	Potencial para aumento do risco de eventos adversos
* Aumento do risco de eventos adversos hematológicos, especialmente em pacientes com baixo desempenho, tratamento anticâncer prévio extenso ou exposição concomitante a medicamentos nefrotóxicos.			
Insuficiência hepática			
Disfunção hepática			
Leve		Reduzir o paclitaxel em 25%	
Moderado		Reduzir o paclitaxel em 50%	
Grave		Omitir paclitaxel	

Neuropatia periférica	
Segundo Grau que está presente no início do próximo ciclo	Reduzir o paclitaxel em 25%; Se persistir, reduzir o paclitaxel em 50%
Terceiro e ou Quarto Grau	Omitir paclitaxel

Mucosite e estomatite	
Segundo Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade seja resolvida para Primeiro Grau ou menos e reduzir as doses para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir paclitaxel e carboplatina em 25% Terceira ocorrência: Reduzir paclitaxel e carboplatina em 50% Quarta ocorrência: Omitir paclitaxel e carboplatina
Terceiro e ou Quarto Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir as doses para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir paclitaxel e carboplatina em 50% Segunda ocorrência: Omitir paclitaxel e carboplatina

Ajustes posológicos Atezolizumabe: Pneumonite imunorrelacionada: Segundo Grau Tratamento deve ser suspenso para pneumonite Segundo Grau e deve ser introduzida prednisona 1-2mg/kg/dia ou equivalente. Se os sintomas melhorarem para ≤Primeiro Grau, reduza os corticosteroides gradualmente durante ≥1 mês. Tratamento pode ser reiniciado se o evento melhorar até ≤Primeiro Grau dentro de 12 semanas e os corticosteroides tiverem sido reduzidos para ≤10mg de prednisona ou equivalente por dia. Terceiro ou Quarto Grau Tratamento deve ser permanentemente descontinuado para pneumonite Graus 3 ou 4.

Hepatite imunorrelacionada: Segundo Grau Tratamento deve ser suspenso se eventos de Segundo Grau (ALT ou AST >3 a 5xLSN ou bilirrubina no sangue >1,5 a 3xLSN) persistirem por mais do que 5 a 7 dias e devem ser introduzidos 1-2mg/kg/dia de prednisona ou equivalente. Se os eventos melhorarem para ≤Primeiro Grau, reduza gradualmente os corticosteroides durante ≥1 mês. Tratamento pode ser reiniciado se o evento melhorar para ≤Primeiro Grau dentro de 12 semanas e os corticosteroides tiverem sido reduzidos para ≤10mg de prednisona ou equivalente por dia. Terceiro ou Quarto Grau Tratamento deve ser permanentemente descontinuado para eventos Terceiro ou Quarto Grau (ALT ou AST >5x LSN ou bilirrubina no sangue >3xLSN).

Colite imunorrelacionada: Segundo Grau Tratamento deve ser suspenso para diarreia Graus 2 ou 3 (aumento de ≥4 evacuações/dia em relação ao basal) ou colite (sintomática). Para diarreia ou colite Segundo Grau, se os sintomas persistirem >5 dias ou recorrerem, inicie 1-2mg/kg/dia de prednisona ou equivalente. Para diarreia ou colite Terceiro Grau, inicie corticosteroides IV (1-2mg/kg/dia de metilprednisolona ou equivalente). Depois que os sintomas melhorarem, inicie 1-2mg/kg/dia de prednisona ou equivalente. Se os sintomas melhorarem para ≤Primeiro Grau, reduza gradualmente os corticosteroides durante ≥1 mês. Tratamento pode ser reiniciado se o evento melhorar para ≤Primeiro Grau dentro de 12 semanas e os corticosteroides tiverem sido reduzidos para ≤10mg de prednisona ou equivalente por dia. Terceiro ou Quarto Grau Tratamento deve ser permanentemente descontinuado para diarreia ou colite Quarto Grau (potencialmente fatal; indicada intervenção urgente).

Meningoencefalite imunorrelacionada: Qualquer Grau Tratamento deve ser permanentemente descontinuado para qualquer Grau de meningite ou encefalite. Tratamento com corticosteroides IV (1-2mg/kg/dia de metilprednisolona ou equivalente) deve ser iniciado. Depois que os sintomas melhorarem, seguir o tratamento com 1-2mg/kg/dia de prednisona ou equivalente.

Pancreatite imunorrelacionada: Segundo Grau Tratamento deve ser suspenso para amilase sérica ≥Terceiro Grau ou níveis elevados de lipase (>2xLSN), ou pancreatite Graus 2 ou 3, e deve-se iniciar tratamento com corsticosteroides intravenosos (1-2mg/kg/dia de metilprednisolona ou equivalente). Após melhora dos sintomas, siga com 1-2mg/kg/dia de prednisona ou equivalente. O tratamento com atezolizumabe pode ser reiniciado quando os níveis de amilase sérica e lipase melhorarem para ≤Primeiro Grau dentro de 12 semanas ou os sintomas de pancreatite forem resolvidos e os corticosteroides tiverem sido reduzidos para ≤10mg de prednisona ou equivalente por dia. Quarto Grau Tratamento deve ser permanentemente descontinuado para Quarto Grau ou qualquer Grau de pancreatite recorrente.

Hipotireoidismo ou hipertireoidismo: Sintomático Atezolizumabe deve ser suspenso e a reposição de hormônio tireoidiano deve ser iniciada se necessário. Hipotireoidismo isolado pode ser tratado com terapia de reposição e sem corticosteroides. Para hipertireoidismo sintomático, atezolizumabe deve ser suspenso e uma droga antitireoide deve ser introduzida se necessário. O tratamento com atezolizumabe pode ser reiniciado quando os sintomas estiverem controlados e a função tireoidiana estiver melhorando.

Insuficiência adrenal: Sintomática Deve ser suspenso o atezolizumabe. Iniciar tratamento com corticosteroides IV (1-2mg/kg/dia de metilprednisolona ou equivalente) deve ser iniciado. Depois que os sintomas melhorarem, siga com 1-2mg/kg/dia de prednisona ou equivalente. Se os sintomas melhorarem para ≤Primeiro Grau, reduza gradualmente os corticosteroides durante ≥1 mês. O tratamento pode ser reiniciado se o evento melhorar para ≤Primeiro Grau dentro de 12 semanas e os corticosteroides tiverem sido reduzidos para ≤10mg de prednisona ou equivalente por dia e o paciente estiver estável com terapia de reposição (se necessário). **Hipofisite:** Segundo Grau Tratamento deve ser suspenso em caso de hipofisite Segundo Grau e Terceiro Grau e tratamento com corticosteroides IV (1-2mg/kg/dia de metilprednisolona ou equivalente) deve ser iniciado e a reposição hormonal deve ser iniciada, se necessário. Depois que os sintomas melhorarem, seguir com 1-2mg/kg/dia de prednisona ou equivalente. Se os sintomas melhorarem para <Primeiro Grau, reduza gradualmente os corticosteroides durante >1 mês. O tratamento pode ser reiniciado se o evento melhorar para <Primeiro Grau dentro de 12 semanas e os corticosteroides tiverem sido reduzidos para <10mg de prednisona ou equivalente por dia e o paciente estiver estável com terapia de reposição (se necessário). Terceiro ou Quarto Grau Tratamento deve ser permanentemente descontinuado para hipofisite Quarto Grau.

Diabetes mellitus: tipo 1 Hiperglicemia Terceiro ou Quarto Grau (glicose em jejum >250mg/dL ou 13,9mmol/L) Tratamento com insulina deve ser iniciado para diabetes mellitus tipo 1. Para hiperglicemia ≥Terceiro Grau (glicose em jejum >250mg/dL ou 13,9mmol/L), atezolizumabe deve ser suspenso. O tratamento pode ser reiniciado se o controle metabólico for atingido com terapia de reposição de insulina

Referência: 1. Morrissey, K. M., M. Marchand, H. Patel, et al. 2019. "Alternative dosing regimens for atezolizumab: an example of model-informed drug development in the postmarketing setting." Cancer Chemother Pharmacol 84(6):1257-1267.
2. Socinski, M. A., R. M. Jotte, F. Cappuzzo, et al. 2018. "Atezolizumab for First-Line Treatment of Metastatic Nonsquamous NSCLC." N Engl J Med 378(24):2288-2301.
3. Reidy, D. L., K. Y. Chung, J. P. Timoney, et al. 2007. "Bevacizumab 5mg/kg can be infused safely over 10 minutes." J Clin Oncol. 25(19):2691-2695.
4. Nogami, N., F. Barlesi, M. A. Socinski, et al. 2022. "IMpower150 Final Exploratory Analyses for Atezolizumab Plus Bevacizumab and Chemotherapy in Key NSCLC Patient Subgroups With EGFR Mutations or Metastases in the Liver or Brain." J Thorac Oncol 17(2):309-323.

Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo
	1º.	Atezolizumabe	1200mg	E.V S.F 0,9% 250mL [3,2-16,8mg/mL]	Primeira aplicação: 60 minutos Demais aplicações: 30 minutos	D1	21 dias	4-6 ciclos	Alto	6:30
	2º.	Bevacizumabe	15mg/kg	E.V S.F 0,9% 100mL	1º. 90 min 2º. 60 min Demais: 30 min	D1				
	3º.	Difenidramina	50mg	E.V S.F 0,9% 100mL	30 minutos	D1				
	4º.	Cimetidina	300mg	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1				
	5º.	Akynzeo 300mg/0,56mg (não SUS) Cápsula ou	1 Cápsula	V.O	N.A	D1				
		Ondansetrona	16mg	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1				
	6º.	Dexametasona	20mg							
	7º.	Paclitaxel	200mg/m²	E.V S.F 0,9% 500mL S/PVC [0,3-1,2mg/mL]	180 minutos	D1				
	8º.	Carboplatina	AUC 6	E.V S.G 5% 500mL [0,5-2mg/m]	60 minutos	D1				
	9º.	S.F 0,9%	1 Frasco	E.V S.F 0,9% 100mL	10 minutos	D1				
	10º.	Dexametasona Comprimido 4mg	4mg	V.O	N.A	D2-D4 12/12 horas				
11º.	Ondansetrona Comprimido 8mg	8mg	V.O	N.A	D2-D4 12/12 horas SUS					
Carboplatina Paclitaxel Atezolizumabe Bevacizumabe	Observações importantes: É consenso que doses iniciais mais baixas, por exemplo, paclitaxel 175mg/m² e carboplatina AUC 5 devem ser consideradas se clinicamente indicado. A partir do ciclo 5 ou 6 considere continuar com atezolizumabe como monoterapia. Esquema de dosagem alternativo em monoterapia com atezolizumabe 1.680mg a cada 28 dias por até dois anos. Se a Cl/Cr estimado for >125 mL/min (ou seja, dose de 6 AUC >900mg), é altamente recomendável obter uma medição direta em vez de uma estimativa da função renal ou limitada a 900mg. Ajustes posológicos:									
	Toxicidade hematológica									
	Contagem Absoluta de Neutrófilos x 10 ⁹ /L (exame de sangue pré-tratamento)									
	1.000 a menos de 1.500*					O tratamento deve continuar se o paciente estiver clinicamente bem				
	500 a menos de 1.000					Adiar o tratamento até a recuperação				
	menos de 500					Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir o paclitaxel e a carboplatina em 25% nos ciclos subsequentes				
	Neutropenia febril ou atraso prévio para mielossupressão					Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir o paclitaxel e a carboplatina em 25% nos ciclos subsequentes				
	Recuperação prolongada com atraso superior a duas semanas ou terceiro atraso para mielossupressão					Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir o paclitaxel e a carboplatina em 50% nos ciclos subsequentes ou interrompa				
	Plaquetas x 10 ⁹ /L (exame de sangue pré-tratamento)									
	75 a menos de 100					A recomendação geral é adiar, porém se o paciente estiver clinicamente bem pode ser apropriado continuar o tratamento				
	50 a menos de 75					Adiar o tratamento até a recuperação				
	menos de 50					Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir o paclitaxel e a carboplatina em 25% nos ciclos subsequentes				
	* Para pacientes muito pré-tratados ou pacientes tratados com intenção paliativa, considerar adiar o tratamento se a Contagem Absoluta de Neutrófilos for inferior a 1.500 (1,5 x 10 ⁹ /L).									
	Cl/Cr (mL/min/1,73m²)		Carboplatina		Bevacizumabe		Atezolizumabe		Paclitaxel	
	≥60		Recalcular a dose usando a fórmula de Calvert		Dose completa		Dose completa		Dose completa	
	45-59		Recalcular a dose usando a fórmula de Calvert		Dose completa		Dose completa		Dose completa	
	30-44		Recalcular a dose usando a fórmula de Calvert		Dose completa		Dose completa		Dose completa	

15-29	Recalcular a dose usando a fórmula de Calvert	Dose completa	Dose completa	Dose completa
<15 (sem terapia de substituição renal)	Redução 25%	Dose completa Potencial para aumento do risco de eventos adversos	Dose completa Potencial para aumento do risco de eventos adversos	Dose completa Potencial para aumento do risco de eventos adversos
* Aumento do risco de eventos adversos hematológicos, especialmente em pacientes com baixo desempenho, tratamento anticâncer prévio extenso ou exposição concomitante a medicamentos nefrotóxicos.				
Insuficiência hepática				
Disfunção hepática				
Leve		Reduzir o paclitaxel em 25%		
Moderado		Reduzir o paclitaxel em 50%		
Grave		Omitir paclitaxel		

Neuropatia periférica	
Segundo Grau que está presente no início do próximo ciclo	Reduzir o paclitaxel em 25%; Se persistir, reduzir o paclitaxel em 50%
Terceiro e ou Quarto Grau	Omitir paclitaxel

Mucosite e estomatite	
Segundo Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade seja resolvida para Primeiro Grau ou menos e reduzir as doses para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir paclitaxel e carboplatina em 25% Terceira ocorrência: Reduzir paclitaxel e carboplatina em 50% Quarta ocorrência: Omitir paclitaxel e carboplatina
Terceiro e ou Quarto Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir as doses para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir paclitaxel e carboplatina em 50% Segunda ocorrência: Omitir paclitaxel e carboplatina

Ajustes posológicos

Bevacizumabe: Interrompa o bevacizumabe se ocorrer qualquer um dos seguintes: Evento hemorrágico maior ou igual ao Terceiro Grau, embolia pulmonar, evento cerebrovascular ou insuficiência arterial, evento tromboembólico arterial, hipertensão Quarto Grau ou hipertensão Terceiro Grau persistente, síndrome nefrótica, perfuração gastrointestinal ou formação de fístula, episódio de síndrome de leucoencefalopatia posterior reversível.

Atezolizumabe: Pneumonite imunorrelacionada: Segundo Grau Tratamento deve ser suspenso para pneumonite Segundo Grau e deve ser introduzida prednisona 1-2mg/kg/dia ou equivalente. Se os sintomas melhorarem para ≤Primeiro Grau, reduza os corticosteroides gradualmente durante ≥1 mês. Tratamento pode ser reiniciado se o evento melhorar até ≤Primeiro Grau dentro de 12 semanas e os corticosteroides tiverem sido reduzidos para ≤10mg de prednisona ou equivalente por dia. Terceiro ou Quarto Grau Tratamento deve ser permanentemente descontinuado para pneumonite Graus 3 ou 4.

Hepatite imunorrelacionada: Segundo Grau Tratamento deve ser suspenso se eventos de Segundo Grau (ALT ou AST >3 a 5xLSN ou bilirrubina no sangue >1,5 a 3xLSN) persistirem por mais do que 5 a 7 dias e devem ser introduzidos 1-2mg/kg/dia de prednisona ou equivalente. Se os eventos melhorarem para ≤Primeiro Grau, reduza gradualmente os corticosteroides durante ≥1 mês. Tratamento pode ser reiniciado se o evento melhorar para ≤Primeiro Grau dentro de 12 semanas e os corticosteroides tiverem sido reduzidos para ≤10mg de prednisona ou equivalente por dia. Terceiro ou Quarto Grau Tratamento deve ser permanentemente descontinuado para eventos Terceiro ou Quarto Grau (ALT ou AST >5x LSN ou bilirrubina no sangue >3xLSN).

Colite imunorrelacionada: Segundo Grau Tratamento deve ser suspenso para diarreia Graus 2 ou 3 (aumento de ≥4 evacuações/dia em relação ao basal) ou colite (sintomática). Para diarreia ou colite Segundo Grau, se os sintomas persistirem >5 dias ou recorrerem, inicie 1-2mg/kg/dia de prednisona ou equivalente. Para diarreia ou colite Terceiro Grau, inicie corticosteroides IV (1-2mg/kg/dia de metilprednisolona ou equivalente). Depois que os sintomas melhorarem, inicie 1-2mg/kg/dia de prednisona ou equivalente. Se os sintomas melhorarem para ≤Primeiro Grau, reduza gradualmente os corticosteroides durante ≥1 mês. Tratamento pode ser reiniciado se o evento melhorar para ≤Primeiro Grau dentro de 12 semanas e os corticosteroides tiverem sido reduzidos para ≤10mg de prednisona ou equivalente por dia. Terceiro ou Quarto Grau Tratamento deve ser permanentemente descontinuado para diarreia ou colite Quarto Grau (potencialmente fatal; indicada intervenção urgente).

Meningoencefalite imunorrelacionada: Qualquer Grau Tratamento deve ser permanentemente descontinuado para qualquer Grau de meningite ou encefalite. Tratamento com corticosteroides IV (1-2mg/kg/dia de metilprednisolona ou equivalente) deve ser iniciado. Depois que os sintomas melhorarem, seguir o tratamento com 1-2mg/kg/dia de prednisona ou equivalente.

Pancreatite imunorrelacionada: Segundo Grau Tratamento deve ser suspenso para amilase sérica ≥Terceiro Grau ou níveis elevados de lipase (>2xLSN), ou pancreatite Graus 2 ou 3, e deve-se iniciar tratamento com corticosteroides intravenosos (1-2mg/kg/dia de metilprednisolona ou equivalente). Após melhora dos sintomas, siga com 1-2mg/kg/dia de prednisona ou equivalente. O tratamento com atezolizumabe pode ser reiniciado quando os níveis de amilase sérica e lipase melhorarem para ≤Primeiro Grau dentro de 12 semanas ou os sintomas de pancreatite forem resolvidos e os corticosteroides tiverem sido reduzidos para ≤10mg de prednisona ou equivalente por dia. Quarto Grau Tratamento deve ser permanentemente descontinuado para Quarto Grau ou qualquer Grau de pancreatite recorrente.

Hipotireoidismo ou hipertireoidismo: Sintomático Atezolizumabe deve ser suspenso e a reposição de hormônio tireoidiano deve ser iniciada se necessário. Hipotireoidismo isolado pode ser tratado com terapia de reposição e sem corticosteroides. Para hipertireoidismo sintomático, atezolizumabe deve ser suspenso e uma droga antitireoide deve ser introduzida se necessário. O tratamento com atezolizumabe pode ser reiniciado quando os sintomas estiverem controlados e a função tireoidiana estiver melhorando.

Insuficiência adrenal: Sintomática Deve ser suspenso o atezolizumabe. Iniciar tratamento com corticosteroides IV (1-2mg/kg/dia de metilprednisolona ou equivalente) deve ser iniciado. Depois que os sintomas melhorarem, siga com 1-2mg/kg/dia de prednisona ou equivalente. Se os sintomas melhorarem para ≤Primeiro Grau, reduza gradualmente os corticosteroides durante ≥1 mês. O tratamento pode ser reiniciado se o evento melhorar para ≤Primeiro Grau dentro de 12 semanas e os corticosteroides tiverem sido reduzidos para ≤10mg de prednisona ou equivalente por dia e o paciente estiver estável com terapia de reposição (se necessário).

Hipofisite: Segundo Grau Tratamento deve ser suspenso em caso de hipofisite Segundo Grau e Terceiro Grau e tratamento com corticosteroides IV (1-2mg/kg/dia de metilprednisolona ou equivalente) deve ser iniciado e a reposição hormonal deve ser iniciada, se necessário. Depois que os sintomas melhorarem, seguir com 1-2mg/kg/dia de prednisona ou equivalente. Se os sintomas melhorarem para <Primeiro Grau, reduza gradualmente os corticosteroides durante >1 mês. O tratamento pode ser reiniciado se o evento melhorar para <Primeiro Grau dentro de 12 semanas e os corticosteroides tiverem sido reduzidos para <10mg de prednisona ou equivalente por dia e o paciente estiver estável com terapia de reposição (se necessário). Terceiro ou Quarto Grau Tratamento deve ser permanentemente descontinuado para hipofisite Quarto Grau.

Diabetes mellitus: tipo 1 Hiperglicemia Terceiro ou Quarto Grau (glicose em jejum >250mg/dL ou 13,9mmol/L) Tratamento com insulina deve ser iniciado para diabetes mellitus tipo 1. Para hiperglicemia ≥Terceiro Grau (glicose em jejum >250mg/dL ou 13,9mmol/L), atezolizumabe deve ser suspenso. O tratamento pode ser reiniciado se o controle metabólico for atingido com terapia de reposição de insulina

Miocardite imunorrelacionada: Segundo Grau Tratamento deve ser suspenso para miocardite Segundo Grau e deve ser iniciado tratamento com

	corticosteroides sistêmicos na dose de 1 a 2mg/kg/dia de prednisona ou equivalente. O tratamento com atezolizumabe pode ser reiniciado se o evento melhorar para ≤Primeiro Grau dentro de 12 semanas e os corticosteroides tiverem sido reduzidos para ≤10mg de prednisona ou equivalente por dia. Terceiro ou Quarto Grau Tratamento com atezolizumabe deve ser permanentemente descontinuado para miocardite Terceiro ou Quarto Grau. Referência: 1. Morrissey, K. M., M. Marchand, H. Patel, et al. 2019. "Alternative dosing regimens for atezolizumab: an example of model-informed drug development in the postmarketing setting." Cancer Chemother Pharmacol 84(6):1257-1267. 2. Socinski, M. A., R. M. Jotte, F. Cappuzzo, et al. 2018. "Atezolizumab for First-Line Treatment of Metastatic Nonsquamous NSCLC." N Engl J Med 378(24):2288-2301. 3. Reidy, D. L., K. Y. Chung, J. P. Timoney, et al. 2007. "Bevacizumab 5mg/kg can be infused safely over 10 minutes." J Clin Oncol. 25(19):2691-2695. 4. Nogami, N., F. Barlesi, M. A. Socinski, et al. 2022. "IMpower150 Final Exploratory Analyses for Atezolizumab Plus Bevacizumab and Chemotherapy in Key NSCLC Patient Subgroups With EGFR Mutations or Metastases in the Liver or Brain." J Thorac Oncol 17(2):309-323.



Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo	
Carboplatina Paclitaxel	1º.	Difenidramina	50mg	E.V S.F 0,9% 100mL	30 minutos	D1	21 dias	4-6 ciclos	Alto	5:30	
	2º.	Cimetidina	300mg	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1					
	3º.	Akynzeo 300mg/0,56mg (não SUS) Cápsula ou	1 Cápsula	V.O	N.A	D1					
		Ondansetrona	16mg	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1					
	4º.	Dexametasona	20mg								
	5º.	Paclitaxel	175mg/m²	E.V S.F 0,9% 500mL S/PVC [0,3-1,2mg/mL]	180 minutos	D1					
	6º.	Carboplatina	AUC 5-6	E.V S.G 5% 500mL [0,5-2mg/m]	60 minutos	D1					
	7º.	S.F 0,9%	1 Frasco	E.V S.F 0,9% 100mL	10 minutos	D1					
	8º.	Dexametasona Comprimido 4mg	4mg	V.O	N.A	D2-D4 12/12 horas					
	9º.	Ondansetrona Comprimido 8mg	8mg	V.O	N.A	D2-D4 12/12 horas SUS					
	Ajustes posológicos:										
	Toxicidade hematológica										
	Contagem Absoluta de Neutrófilos x 10 ⁹ /L (exame de sangue pré-tratamento)										
	1.000 a menos de 1.500*		O tratamento deve continuar se o paciente estiver clinicamente bem								
	500 a menos de 1.000		Adiar o tratamento até a recuperação								
	menos de 500		Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir o paclitaxel e a carboplatina em 25% nos ciclos subsequentes								
	Neutropenia febril ou atraso prévio para mielossupressão		Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir o paclitaxel e a carboplatina em 25% nos ciclos subsequentes								
	Recuperação prolongada com atraso superior a duas semanas ou terceiro atraso para mielossupressão		Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir o paclitaxel e a carboplatina em 50% nos ciclos subsequentes ou interrompa								
	Plaquetas x 10 ⁹ /L (exame de sangue pré-trat mento)										
	75 a menos de 100		A recomendação geral é adiar, porém se o paciente estiver clinicamente bem pode ser apropriado continuar o tratamento								
	50 a menos de 75		Adiar o tratamento até a recuperação								
	menos de 50		Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir o paclitaxel e a carboplatina em 25% nos ciclos subsequentes								
	* Para pacientes muito pré-tratados ou pacientes tratados com intenção paliativa, considerar adiar o tratamento se a Contagem Absoluta de Neutrófilos for inferior a 1.500 (1,5 x 10 ⁹ /L).										
	Cl/Cr (mL/min/1,73m²)		Carboplatina				Paclitaxel				
	≥60		Recalcular a dose usando a fórmula de Calvert				Dose completa				
45-59		Recalcular a dose usando a fórmula de Calvert				Dose completa					
30-44		Recalcular a dose usando a fórmula de Calvert				Dose completa					
15-29		Recalcular a dose usando a fórmula de Calvert				Dose completa					
<15 (sem terapia de substituição renal)		Redução 25%				Dose completa Potencial para aumento do risco de eventos adversos					
* Aumento do risco de eventos adversos hematológicos, especialmente em pacientes com baixo desempenho, tratamento anticâncer prévio extenso ou exposição concomitante a medicamentos nefrotóxicos.											
Insuficiência hepática											
Disfunção hepática											
Leve			Reduzir o paclitaxel em 25%								
Moderado			Reduzir o paclitaxel em 50%								
Grave			Omitir paclitaxel								

	Neuropatia periférica	
	Segundo Grau que está presente no início do próximo ciclo	Reduzir o paclitaxel em 25%; Se persistir, reduzir o paclitaxel em 50%
	Terceiro ou Quarto Grau	Omitir paclitaxel
	Mucosite e estomatite	
	Segundo Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade seja resolvida para Primeiro Grau ou menos e reduzir as doses para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir paclitaxel e carboplatina em 25% Terceira ocorrência: Reduzir paclitaxel e carboplatina em 50% Quarta ocorrência: Omitir paclitaxel e carboplatina
Terceiro ou Quarto Grau		Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir as doses para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir paclitaxel e carboplatina em 50% Segunda ocorrência: Omitir paclitaxel e carboplatina
Referência: 1. BC CANCER AGENCY.		

Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo	
Carboplatina Paclitaxel (Alternativo)	1º.	Difenidramina	50mg	E.V S.F 0,9% 100mL	30 minutos	D1	21 dias	4 ciclos	Alto	5:30	
	2º.	Cimetidina	300mg	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1					
	3º.	Akynzeo 300mg/0,56mg (não SUS) Cápsula ou	1 Cápsula	V.O	N.A	D1					
		Ondansetrona	16mg	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1					
	4º.	Dexametasona	20mg								
	5º.	Paclitaxel	200mg/m²	E.V S.F 0,9% 500mL S/PVC [0,3-1,2mg/mL]	180 minutos	D1					
	6º.	Carboplatina	AUC 6	E.V S.G 5% 500mL [0,5-2mg/m]	60 minutos	D1					
	7º.	S.F 0,9%	1 Frasco	E.V S.F 0,9% 100mL	10 minutos	D1					
	8º.	Dexametasona Comprimido 4mg	4mg	V.O	N.A	D2-D4 12/12 horas					
	9º.	Ondansetrona Comprimido 8mg	8mg	V.O	N.A	D2-D4 12/12 horas SUS					
	Ajustes posológicos:										
	Toxicidade hematológica										
	Contagem Absoluta de Neutrófilos x 10 ⁹ /L (exame de sangue pré-tratamento)										
	1.000 a menos de 1.500*		O tratamento deve continuar se o paciente estiver clinicamente bem								
	500 a menos de 1.000		Adiar o tratamento até a recuperação								
	menos de 500		Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir o paclitaxel e a carboplatina em 25% nos ciclos subsequentes								
	Neutropenia febril ou atraso prévio para mielossupressão		Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir o paclitaxel e a carboplatina em 25% nos ciclos subsequentes								
	Recuperação prolongada com atraso superior a duas semanas ou terceiro atraso para mielossupressão		Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir o paclitaxel e a carboplatina em 50% nos ciclos subsequentes ou interrompa								
	Plaquetas x 10 ⁹ /L (exame de sangue pré-tratamento)										
	75 a menos de 100		A recomendação geral é adiar, porém se o paciente estiver clinicamente bem pode ser apropriado continuar o tratamento								
	50 a menos de 75		Adiar o tratamento até a recuperação								
	menos de 50		Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir o paclitaxel e a carboplatina em 25% nos ciclos subsequentes								
	* Para pacientes muito pré-tratados ou pacientes tratados com intenção paliativa, considerar adiar o tratamento se a Contagem Absoluta de Neutrófilos for inferior a 1.500 (1,5 x 10 ⁹ /L).										
Cl/Cr (mL/min/1,73m²)		Carboplatina				Paclitaxel					
≥60		Recalcular a dose usando a fórmula de Calvert				Dose completa					
45-59		Recalcular a dose usando a fórmula de Calvert				Dose completa					
30-44		Recalcular a dose usando a fórmula de Calvert				Dose completa					
15-29		Recalcular a dose usando a fórmula de Calvert				Dose completa					
<15 (sem terapia de substituição renal)		Redução 25%				Dose completa Potencial para aumento do risco de eventos adversos					
* Aumento do risco de eventos adversos hematológicos, especialmente em pacientes com baixo desempenho, tratamento anticâncer prévio extenso ou exposição concomitante a medicamentos nefrotóxicos.											
Insuficiência hepática											
Disfunção hepática											
Leve			Reduzir o paclitaxel em 25%								
Moderado			Reduzir o paclitaxel em 50%								

Grave	Omitir paclitaxel
Neuropatia periférica	
Segundo Grau que está presente no início do próximo ciclo	Reduzir o paclitaxel em 25%; Se persistir, reduzir o paclitaxel em 50%
Terceiro ou Quarto Grau	Omitir paclitaxel
Mucosite e estomatite	
Segundo Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade seja resolvida para Primeiro Grau ou menos e reduzir as doses para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir paclitaxel e carboplatina em 25% Terceira ocorrência: Reduzir paclitaxel e carboplatina em 50% Quarta ocorrência: Omitir paclitaxel e carboplatina
Terceiro ou Quarto Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir as doses para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir paclitaxel e carboplatina em 50% Segunda ocorrência: Omitir paclitaxel e carboplatina
Referência:	
1. BC CANCER AGENCY.	

Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo				
Carboplatina Vinorelbina	1º.	Akynzeo 300mg/0,56mg (não SUS) Cápsula ou	1 Cápsula	V.O	N.A	D1	21 dias	4 ciclos	Alto	3:00				
		Ondansetrona	16mg	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1, D8								
	2º.	Dexametasona	10mg											
	3º.	Vinorelbina	IV: 25mg/m² Se bem tolerada 30mg/m² a partir do ciclo 2 VO: 60mg/m² Se bem tolerada 80mg/m² a partir do ciclo 2	E.V S.F 0,9% 100mL-S/PVC [0,3-1,2mg/mL]	30 minutos	D1, D8								
	4º.	Carboplatina	AUC 5-6	E.V S.G 5% 500mL [0,5-2mg/m]	60 minutos	D1								
	5º.	S.F 0,9%	1 Frasco	E.V S.F 0,9% 100mL	10 minutos	D1								
	6º.	Dexametasona Comprimido 4mg	4mg	V.O	N.A	D2-D4 D9-D11 12/12 horas								
	7º.	Ondansetrona Comprimido 8mg	8mg	V.O	N.A	D2-D4 D9-D11 12/12 horas SUS								
	Ajustes posológicos:													
	Toxicidade hematológica													
	Contagem Absoluta de Neutrófilos x 10º/L (exame de sangue pré-tratamento)													
	1.000 a menos de 1.500*		O tratamento deve continuar se o paciente estiver clinicamente bem											
	500 a menos de 1.000		Adiar o tratamento até a recuperação											
	menos de 500		Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir a vinorelbina e a carboplatina em 25% nos ciclos subsequentes											
	Neutropenia febril ou atraso prévio para mielossupressão		Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir a vinorelbina e a carboplatina em 25% nos ciclos subsequentes											
	Recuperação prolongada com atraso superior a duas semanas ou terceiro atraso para mielossupressão		Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir a vinorelbina e a carboplatina em 50% nos ciclos subsequentes ou interrompa											
	Plaquetas x 10º/L (exame de sangue pré-tratamento)													
	75 a menos de 100		A recomendação geral é adiar, porém se o paciente estiver clinicamente bem pode ser apropriado continuar o tratamento											
	50 a menos de 75		Adiar o tratamento até a recuperação											
	menos de 50		Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir a vinorelbina e a carboplatina em 25% nos ciclos subsequentes											
	* Para pacientes muito pré-tratados ou pacientes tratados com intenção paliativa, considerar adiar o tratamento se a Contagem Absoluta de Neutrófilos for inferior a 1.500 (1,5 x 10º/L).													
	Cl/Cr (mL/min/1,73m²)		Carboplatina				Vinorelbina							
	≥60		Recalcular a dose usando a fórmula de Calvert				Dose completa							
	45-59		Recalcular a dose usando a fórmula de Calvert				Dose completa							
	30-44		Recalcular a dose usando a fórmula de Calvert				Dose completa							
	15-29		Recalcular a dose usando a fórmula de Calvert				Dose completa							
	<15 (sem terapia de substituição renal)		Redução 25%				Dose completa Potencial para aumento do risco de eventos adversos							
	*Aumento do risco de eventos adversos hematológicos, especialmente em pacientes com baixo desempenho, tratamento anticâncer prévio extenso ou exposição concomitante a medicamentos nefrotóxicos.													
	Insuficiência hepática													

	Disfunção hepática	
	Leve	Reduzir a vinorelbina em 25%
	Moderado	Reduzir a vinorelbina em 50%
	Grave	Omitir vinorelbina
	Mucosite e estomatite	
	Segundo Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade seja resolvida para Primeiro Grau ou menos e reduzir as doses para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir a vinorelbina e carboplatina em 25% Terceira ocorrência: Reduzir a vinorelbina e carboplatina em 50% Quarta ocorrência: Omitir protocolo
	Terceiro e ou Quarto Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir as doses para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir a vinorelbina e carboplatina em 50% Segunda ocorrência: Omitir protocolo
	Neuropatia periférica	
	Segundo que está presente no início do próximo ciclo	Reduzir a vinorelbina em 25%; se persistir, reduzir a vinorelbina em 50%
	Terceiro e ou Quarto Grau	Omitir vinorelbina
	Referência:	
	1. Tan, E. H., A. Szczesna, M. Krzakowski, et al. 2005. "Randomized study of vinorelbine--gemcitabine versus vinorelbine--carboplatin in patients with advanced non-small cell lung cancer." Lung Cancer 49(2):233-240.	
	2. Hotta, K., K. Matsuo, H. Ueoka, et al. 2004. "Meta-analysis of randomized clinical trials comparing Cisplatin to Carboplatin in patients with advanced non-small-cell lung cancer." J.Clin Oncol. 22(19):3852-3859.	
	3. Treat, J., G. Scagliotti, & G. Peng, et al. 2012. "Comparison of pemetrexed plus cisplatin with other first-line doublets in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): a combined analysis of three phase 3 trials." Lung Cancer 76 (2): 222-7.	
	4. Horvath, L., M. Boyer, S. Clarke, et al. 2001. "Carboplatin and vinorelbine in untreated locally advanced and metastatic non-small cell lung cancer." Lung Cancer. 32(2):173-178.	

Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo	
	1º.	Nivolumabe	360mg	E.V S.F 0,9% 100mL [1-10mg/mL]	30 minutos	D1, D22	42 dias	1 Ciclos seguido de tratamento contínuo com nivolumabe e ipilimumabe até progressão da doença ou toxicidade inaceitável por até 2 anos	Alto	6:30	
	2º.	Difenidramina	50mg	E.V S.F 0,9% 100mL	30 minutos	D1, D22					
	3º.	Cimetidina	300mg	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1, D22					
	4º.	Ipilimumabe	1mg/kg	E.V S.F 0,9% 1mL/mg [1-4mg/mL]	90 minutos	D1					
	5º.	Akynzeo 300mg/0,56mg (não SUS) Cápsula ou	1 Cápsula	V.O	N.A	D1, D22					
		Ondansetrona	16mg	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1, D22					
	6º.	Dexametasona	20mg								
	7º.	Paclitaxel	200mg/m²	E.V S.F 0,9% 500mL- S/PVC [0,3-1,2mg/mL]	180 minutos	D1, D22					
	8º.	Carboplatina	AUC 5-6	E.V S.G 5% 500mL [0,5-2mg/m]	60 minutos	D1, D22					
	9º.	S.F 0,9%	1 Frasco	E.V S.F 0,9% 100mL	10 minutos	D1, D22					
	10º.	Dexametasona Comprimido 4mg	4mg	V.O	N.A	D2-D4 D23-D25 12/12 horas					
	11º.	Ondansetrona Comprimido 8mg	8mg	V.O	N.A	D2-D4 D23-D25 12/12 horas SUS					
Carboplatina Paclitaxel Nivolumabe Ipilimumabe	Observações: Quando aplicados no mesmo dia aguardar 30 minutos após o término da infusão do Nivolumabe antes de iniciar o Ipilimumabe. Nivolumabe: Volume total da infusão não deve exceder 160mL, para pacientes com peso corporal <40kg o volume total de infusão não deve exceder 4mL/kg. A redução da dose não é recomendada. Não é necessário ajuste de dose em idosos, com insuficiência renal leve ou moderada ou com insuficiência hepática leve. Notas: - Nos ensaios clínicos, os pacientes poderiam ser tratados após a progressão, desde que apresentassem um benefício clínico e não apresentassem efeitos adversos, conforme avaliado pelo investigador. - Os doentes devem ser avaliados relativamente à resposta tumoral. - Nos primeiros meses após o início da imunoterapia, alguns pacientes podem apresentar exacerbação tumoral transitória (denominada "pseudo progressão" ou resposta imune). Isto pode manifestar-se como crescimento de lesões existentes ou desenvolvimento de novas lesões antes da posterior regressão do tumor. Embora isso seja raro (5%), pode-se considerar continuar o tratamento e realizar um segundo exame 4 a 6 semanas depois para confirmar a progressão, principalmente se o paciente permanecer bem. Foi observado recall de radiação com inibidores PD1; deve-se considerar o momento de início deste tratamento após um curso prolongado de radioterapia. Ajustes Posológicos: Nivolumabe: Elevações de AST, ALT ou bilirrubina total: Segundo Grau Suspende a(s)dose(s) até que os valores laboratoriais retornem aos valores da linha basal e o tratamento com corticosteroides, se necessário, seja concluído. Terceiro ou Quarto Grau Descontinuar o tratamento permanentemente. Diarreia ou colite: Segundo Ou Terceiro Grau Suspende a(s) dose(s) até que os sintomas sejam resolvidos e o tratamento com corticosteroides seja concluído. Quarto Grau Descontinuar o tratamento permanentemente. Pneumonite: Segundo Grau Suspende a(s) dose(s)até que os sintomas sejam resolvidos, as anormalidades radiográficas melhorem, e o tratamento com corticosteroides seja concluído. Terceiro ou Quarto Grau Descontinuar o tratamento permanentemente. Hipotireoidismo, hipertireoidismo, hipofisite, insuficiência adrenal, diabetes: Segundo Ou Terceiro Grau Suspende a(s) dose(s) até que os sintomas sejam resolvidos e o tratamento com corticosteroides (se necessário para os sintomas de inflamação aguda) seja concluído. O tratamento deve ser mantido na presença de terapia de reposição hormonal, contanto que nenhum sintoma esteja presente. Quarto Grau Descontinuar o tratamento permanentemente. Erupção cutânea: Terceiro Grau Suspende a(s) dose(s) até que os sintomas estejam resolvidos e o tratamento com corticosteroides seja concluído. Quarto Grau Descontinuar o tratamento permanentemente. Toxicidade renal: Segundo Ou Terceiro Grau Suspende a(s) dose(s) até que os valores de creatinina retornem aos valores da linha basal e o tratamento com corticosteroides seja concluído. Quarto Grau Descontinuar o tratamento permanentemente. Ipilimumabe: Reações relacionadas com a infusão: Interromper a infusão e instituir tratamento médico apropriado. Dependendo da gravidade da reação relacionada com a infusão, ponderar descontinuar a infusão ou administrar esteroides e anti-histamínicos. Para reações à infusão graves ou potencialmente fatais, descontinuar o tratamento permanentemente Interromper a infusão nos seguintes casos Gastrointestinais: sintomas graves (dor abdominal, diarreia grave ou alteração significativa do número de defecações, sangue nas fezes, hemorragia gastrointestinal, perfuração gastrointestinal). Hepáticas: elevações graves na aspartato aminotransferase (AST), alanina aminotransferase (ALT), bilirrubina total ou sintomas de hepatotoxicidade. Tecidos cutâneos: erupção cutânea potencialmente fatal (incluindo síndrome de Stevens-Johnson ou necrólise epidérmica tóxica) ou prurido grave disseminado interferindo com as atividades diárias ou requerendo intervenção médica. Neurológicas: aparecimento ou agravamento de neuropatia grave motora ou sensorial. Outros sistemas: nefrite, pneumonite, pancreatite, miocardite não infecciosa. Toxicidade hematológica										
	Contagem Absoluta de Neutrófilos x 10³/L (exame de sangue pré-tratamento)										
	1.000 a menos de 1.500*						O tratamento deve continuar se o paciente estiver clinicamente bem				
	500 a menos de 1.000						Adiar o tratamento até a recuperação				

menos de 500		Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir o paclitaxel e a carboplatina em 25% nos ciclos subsequentes		
Neutropenia febril ou atraso prévio para mielossupressão		Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir o paclitaxel e a carboplatina em 25% nos ciclos subsequentes		
Recuperação prolongada com atraso superior a duas semanas ou terceiro atraso para mielossupressão		Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir o paclitaxel e a carboplatina em 50% nos ciclos subsequentes ou interrompa		
Plaquetas x 10º/L (exame de sangue pré-tratamento)				
75 a menos de 100		A recomendação geral é adiar, porém se o paciente estiver clinicamente bem pode ser apropriado continuar o tratamento		
50 a menos de 75		Adiar o tratamento até a recuperação		
menos de 50		Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir o paclitaxel e a carboplatina em 25% nos ciclos subsequentes		
* Para pacientes muito pré-tratados ou pacientes tratados com intenção paliativa, considerar adiar o tratamento se a Contagem Absoluta de Neutrófilos for inferior a 1.500 (1,5 x 10º/L).				
Cl/Cr (mL/min/1,73m²)	Carboplatina	Paclitaxel	Nivolumabe	Ipilimumabe
≥60	Recalcular a dose usando a fórmula de Calvert	Dose completa	Dose completa	Dose completa
45-59	Recalcular a dose usando a fórmula de Calvert	Dose completa	Dose completa	Dose completa
30-44	Recalcular a dose usando a fórmula de Calvert	Dose completa	Dose completa	Dose completa
15-29	Recalcular a dose usando a fórmula de Calvert	Dose completa	Dose completa	Dose completa
<15 (sem terapia de substituição renal)	Redução 25%	Redução 25%	Dose completa	Dose completa
*Aumento do risco de eventos adversos hematológicos, especialmente em pacientes com baixo desempenho, tratamento anticâncer prévio extenso ou exposição concomitante a medicamentos nefrotóxicos.				
Insuficiência hepática				
Disfunção hepática				
Leve		Reduzir o paclitaxel em 25%		
Moderado		Reduzir o paclitaxel em 50%		
Grave		Omitir paclitaxel		
Neuropatia periférica				
Segundo Grau que está presente no início do próximo ciclo		Reduzir o paclitaxel em 25%; Se persistir, reduzir o paclitaxel em 50%		
Terceiro ou Quarto Grau		Omitir paclitaxel		
Mucosite e estomatite				
Segundo Grau		Atrasar o tratamento até que a toxicidade seja resolvida para Primeiro Grau ou menos e reduzir as doses para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir paclitaxel e carboplatina em 25% Terceira ocorrência: Reduzir paclitaxel e carboplatina em 50% Quarta ocorrência: Omitir paclitaxel e carboplatina		
Terceiro ou Quarto Grau		Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir as doses para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir paclitaxel e carboplatina em 50% Segunda ocorrência: Omitir paclitaxel e carboplatina		
Referência:				
1. Larkin, J., V. Chiarion-Sileni, R. Gonzalez, et al. 2015. "Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma." N Engl J Med 373(1):23-34.				
2. Momtaz, P., V. Park, K. S. Panageas, et al. 2015. "Safety of Infusing Ipilimumab Over 30 Minutes." J Clin Oncol 33(30):3454-3458.				
3.Paz-Ares, L., T. E. Ciuleanu, M. Cobo, et al. 2021. "First-line nivolumab plus ipilimumab combined with two cycles of chemotherapy in patients with non-small-cell lung cancer (CheckMate 9LA): an international, randomised, open-label, phase 3 trial." Lancet Oncol 22(2):198-211.				

Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo																						
Carboplatina Erlotinibe Pemetrexede	1º.	Akynzeo 300mg/0,56mg (não SUS) Cápsula ou	1 Cápsula	V.O	N.A	D1	21 dias	4 ciclos	Alto	3:30																						
		Ondansetrona	16mg	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1																										
	2º.	Dexametasona	10mg																													
	3º.	Pemetrexede	500mg/m²	E.V S.F 0,9% 100mL	10 minutos	D1																										
	4º.	Carboplatina	AUC 5-6	E.V S.G 5% 500mL [0,5-2mg/m]	60 minutos	D1																										
	5º.	S.F 0,9%	1 Frasco	E.V S.F 0,9% 100mL	10 minutos	D1																										
	6º.	Dexametasona Comprimido 4mg	4mg	V.O	N.A	D2-D4 12/12 horas																										
	7º.	Ondansetrona Comprimido 8mg	8mg	V.O	N.A	D2-D4 12/12 horas SUS																										
	8º.	Erlotinibe Comprimido 150mg	150mg	V.O	1 vez ao dia	Contínuo	Contínuo																									
	Referência: Após quatro ciclos, manter manutenção com Pemetrexede e Erlotinibe. Reposição de Ácido Folínico e Vitamina B12 necessário. Ajustes posológicos: <table><tr><td colspan="2">Erupção cutânea acneiforme</td></tr><tr><td>Primeiro Grau ou Segundo Grau</td><td>Tratar erupção cutânea; nenhuma modificação de dose necessária</td></tr><tr><td>Terceiro Grau</td><td>Tratar erupção cutânea; atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes em 50mg</td></tr></table>											Erupção cutânea acneiforme		Primeiro Grau ou Segundo Grau	Tratar erupção cutânea; nenhuma modificação de dose necessária	Terceiro Grau	Tratar erupção cutânea; atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes em 50mg															
Erupção cutânea acneiforme																																
Primeiro Grau ou Segundo Grau	Tratar erupção cutânea; nenhuma modificação de dose necessária																															
Terceiro Grau	Tratar erupção cutânea; atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes em 50mg																															
<table><tr><td colspan="2">Toxicidade hematológica</td></tr><tr><td colspan="2">Contagem Absoluta de Neutrófilos x 10º/L (exame de sangue pré-tratamento)</td></tr><tr><td>1.000 a menos de 1.500</td><td>O tratamento deve continuar se o paciente estiver clinicamente bem.</td></tr><tr><td>500 a menos de 1.000</td><td>Adiar o tratamento até a recuperação</td></tr><tr><td>menos de 500</td><td>Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir o pemetrexede e a carboplatina em 25% nos ciclos subsequentes</td></tr><tr><td>Neutropenia febril</td><td>Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir o pemetrexede e a carboplatina em 25% nos ciclos subsequentes</td></tr><tr><td colspan="2">Plaquetas x 10º/L (exame de sangue pré-tratamento)</td></tr><tr><td>75 a menos de 100</td><td>A recomendação geral é adiar, porém se o paciente estiver clinicamente bem pode ser apropriado continuar o tratamento</td></tr><tr><td>50 a menos de 75</td><td>Adiar o tratamento até a recuperação</td></tr><tr><td>menos de 50</td><td>Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir o pemetrexede e a carboplatina em 25% nos ciclos subsequentes</td></tr><tr><td>menos de 50 com sangramento</td><td>Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir o pemetrexede e a carboplatina em 50% nos ciclos subsequentes</td></tr></table>											Toxicidade hematológica		Contagem Absoluta de Neutrófilos x 10º/L (exame de sangue pré-tratamento)		1.000 a menos de 1.500	O tratamento deve continuar se o paciente estiver clinicamente bem.	500 a menos de 1.000	Adiar o tratamento até a recuperação	menos de 500	Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir o pemetrexede e a carboplatina em 25% nos ciclos subsequentes	Neutropenia febril	Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir o pemetrexede e a carboplatina em 25% nos ciclos subsequentes	Plaquetas x 10º/L (exame de sangue pré-tratamento)		75 a menos de 100	A recomendação geral é adiar, porém se o paciente estiver clinicamente bem pode ser apropriado continuar o tratamento	50 a menos de 75	Adiar o tratamento até a recuperação	menos de 50	Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir o pemetrexede e a carboplatina em 25% nos ciclos subsequentes	menos de 50 com sangramento	Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir o pemetrexede e a carboplatina em 50% nos ciclos subsequentes
Toxicidade hematológica																																
Contagem Absoluta de Neutrófilos x 10º/L (exame de sangue pré-tratamento)																																
1.000 a menos de 1.500	O tratamento deve continuar se o paciente estiver clinicamente bem.																															
500 a menos de 1.000	Adiar o tratamento até a recuperação																															
menos de 500	Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir o pemetrexede e a carboplatina em 25% nos ciclos subsequentes																															
Neutropenia febril	Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir o pemetrexede e a carboplatina em 25% nos ciclos subsequentes																															
Plaquetas x 10º/L (exame de sangue pré-tratamento)																																
75 a menos de 100	A recomendação geral é adiar, porém se o paciente estiver clinicamente bem pode ser apropriado continuar o tratamento																															
50 a menos de 75	Adiar o tratamento até a recuperação																															
menos de 50	Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir o pemetrexede e a carboplatina em 25% nos ciclos subsequentes																															
menos de 50 com sangramento	Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir o pemetrexede e a carboplatina em 50% nos ciclos subsequentes																															
<table><tr><td colspan="2">Insuficiência renal</td></tr><tr><td colspan="2">Depuração de creatinina (mL/min)</td></tr><tr><td>30 a 50</td><td>Recalcular a dose de carboplatina usando a fórmula de Calvert e reduzir o pemetrexede em 50%</td></tr><tr><td>menos de 30</td><td>Reter quimioterapia</td></tr></table>											Insuficiência renal		Depuração de creatinina (mL/min)		30 a 50	Recalcular a dose de carboplatina usando a fórmula de Calvert e reduzir o pemetrexede em 50%	menos de 30	Reter quimioterapia														
Insuficiência renal																																
Depuração de creatinina (mL/min)																																
30 a 50	Recalcular a dose de carboplatina usando a fórmula de Calvert e reduzir o pemetrexede em 50%																															
menos de 30	Reter quimioterapia																															
<table><tr><td colspan="2">Insuficiência hepática</td></tr><tr><td>Leve/Moderado</td><td>Considere começar com 75mg e aumentar a dose para 100mg após 4 semanas se o medicamento for bem tolerado 1</td></tr><tr><td>Grave</td><td>Omitir erlotinibe</td></tr></table>											Insuficiência hepática		Leve/Moderado	Considere começar com 75mg e aumentar a dose para 100mg após 4 semanas se o medicamento for bem tolerado 1	Grave	Omitir erlotinibe																
Insuficiência hepática																																
Leve/Moderado	Considere começar com 75mg e aumentar a dose para 100mg após 4 semanas se o medicamento for bem tolerado 1																															
Grave	Omitir erlotinibe																															
<table><tr><td colspan="2">Mucosite e estomatite</td></tr><tr><td>Segundo Grau</td><td>Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir o pemetrexede em 25%</td></tr></table>											Mucosite e estomatite		Segundo Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir o pemetrexede em 25%																		
Mucosite e estomatite																																
Segundo Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir o pemetrexede em 25%																															

		Terceira ocorrência: Reduzir o pemetrexede em 50% Quarta ocorrência: Omitir pemetrexede
	Terceiro ou Quarto Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir o pemetrexede em 50% Segunda ocorrência: Omitir pemetrexede
	Diarréia	
	Segundo Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade seja resolvida para Primeiro Grau ou menos e reduzir as doses para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir pemetrexede e carboplatina em 25% Terceira ocorrência: Reduzir pemetrexede e carboplatina em 50% Quarta ocorrência: Omitir pemetrexede e carboplatina Erlotinibe: Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reiniciar com a dose anterior
	Terceiro ou Quarto Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir as doses para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir pemetrexede e carboplatina em 50% Segunda ocorrência: Omitir pemetrexede e carboplatina Erlotinibe: Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes em 50mg
Referência: 1. NORONHA; et al. Gefitinib versus Erlotinib plus pemetrexed and carboplatin as first line treatment in advcaned EGFR mutated non small cell lung CANCER; JCO; 2020.		

Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo
Carboplatina Paclitaxel Nivolumabe	1º.	Nivolumabe	360mg	E.V S.F 0,9% 100mL [1-10mg/mL]	30 minutos	D1	21 dias	3 Ciclos	Alto	5:30
	2º.	Difenidramina	50mg	E.V S.F 0,9% 100mL	30 minutos	D1				
	3º.	Cimetidina	300mg	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1				
	4º.	Akynzeo 300mg/0,56mg (não SUS) Cápsula ou	1 Cápsula	V.O	N.A	D1				
		Ondansetrona	16mg	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1				
	5º.	Dexametasona	20mg							
	6º.	Paclitaxel	200mg/m²	E.V S.F 0,9% 500mL- S/PVC [0,3-1,2mg/mL]	180 minutos	D1				
	7º.	Carboplatina	AUC 5-6	E.V S.G 5% 500mL [0,5-2mg/m]	60 minutos	D1				
	8º.	S.F 0,9%	1 Frasco	E.V S.F 0,9% 100mL	10 minutos	D1				
	9º.	Dexametasona Comprimido 4mg	4mg	V.O	N.A	D2-D4 12/12 horas				
	10º.	Ondansetrona Comprimido 8mg	8mg	V.O	N.A	D2-D4 12/12 horas SUS				
Observações: Quando aplicados no mesmo dia aguardar 30 minutos após o término da infusão do Nivolumabe antes de iniciar a quimioterapia. Nivolumabe: Volume total da infusão não deve exceder 160mL, para pacientes com peso corporal <40kg o volume total de infusão não deve exceder 4mL/kg. A redução da dose não é recomendada. Não é necessário ajuste de dose em idosos, com insuficiência renal leve ou moderada ou com insuficiência hepática leve. Notas: - Nos ensaios clínicos, os pacientes poderiam ser tratados após a progressão, desde que apresentassem um benefício clínico e não apresentassem efeitos adversos, conforme avaliado pelo investigador. - Os doentes devem ser avaliados relativamente à resposta tumoral. - Nos primeiros meses após o início da imunoterapia, alguns pacientes podem apresentar exacerbação tumoral transitória (denominada "pseudo progressão" ou resposta imune). Isto pode manifestar-se como crescimento de lesões existentes ou desenvolvimento de novas lesões antes da posterior regressão do tumor. Embora isso seja raro (5%), pode-se considerar continuar o tratamento e realizar um segundo exame 4 a 6 semanas depois para confirmar a progressão, principalmente se o paciente permanecer bem. Foi observado recall de radiação com inibidores PD1; deve-se considerar o momento de início deste tratamento após um curso prolongado de radioterapia. Ajustes Posológicos: Nivolumabe: Elevações de AST, ALT ou bilirrubina total: Segundo Grau Suspende a(s)dose(s) até que os valores laboratoriais retornem aos valores da linha basal e o tratamento com corticosteroides, se necessário, seja concluído. Terceiro ou Quarto Grau Descontinuar o tratamento permanentemente. Diarreia ou colite: Segundo Ou Terceiro Grau Suspende a(s) dose(s) até que os sintomas sejam resolvidos e o tratamento com corticosteroides seja concluído. Quarto Grau Descontinuar o tratamento permanentemente. Pneumonite: Segundo Grau Suspende a(s) dose(s)até que os sintomas sejam resolvidos, as anormalidades radiográficas melhorem, e o tratamento com corticosteroides seja concluído. Terceiro ou Quarto Grau Descontinuar o tratamento permanentemente. Hipotireoidismo, hipertireoidismo, hipofisite, insuficiência adrenal, diabetes: Segundo Ou Terceiro Grau Suspende a(s) dose(s) até que os sintomas sejam resolvidos e o tratamento com corticosteroides (se necessário para os sintomas de inflamação aguda) seja concluído. O tratamento deve ser mantido na presença de terapia de reposição hormonal, contanto que nenhum sintoma esteja presente. Quarto Grau Descontinuar o tratamento permanentemente. Erupção cutânea: Terceiro Grau Suspende a(s) dose(s) até que os sintomas estejam resolvidos e o tratamento com corticosteroides seja concluído. Quarto Grau Descontinuar o tratamento permanentemente. Toxicidade renal: Segundo Ou Terceiro Grau Suspende a(s) dose(s) até que os valores de creatinina retornem aos valores da linha basal e o tratamento com corticosteroides seja concluído. Quarto Grau Descontinuar o tratamento permanentemente.										
Contagem Absoluta de Neutrófilos x 10³/L (exame de sangue pré-tratamento)										
1.000 a menos de 1.500*						O tratamento deve continuar se o paciente estiver clinicamente bem				
500 a menos de 1.000						Adiar o tratamento até a recuperação				
menos de 500						Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir o paclitaxel e a carboplatina em 25% nos ciclos subsequentes				
Neutropenia febril ou atraso prévio para mielossupressão						Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir o paclitaxel e a carboplatina em 25% nos ciclos subsequentes				
Recuperação prolongada com atraso superior a duas semanas ou terceiro atraso para mielossupressão						Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir o paclitaxel e a carboplatina em 50% nos ciclos subsequentes ou interrompa				
Plaquetas x 10³/L (exame de sangue pré-tratamento)										
75 a menos de 100						A recomendação geral é adiar, porém se o paciente estiver clinicamente bem pode ser apropriado continuar o tratamento				

50 a menos de 75		Adiar o tratamento até a recuperação
menos de 50		Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir o paclitaxel e a carboplatina em 25% nos ciclos subsequentes
* Para pacientes muito pré-tratados ou pacientes tratados com intenção paliativa, considerar adiar o tratamento se a Contagem Absoluta de Neutrófilos for inferior a 1.500 (1,5 x 10 ⁹ /L).		
Cl/Cr (mL/min/1,73m²)	Carboplatina	Paclitaxel
≥60	Recalcular a dose usando a fórmula de Calvert	Dose completa
45-59	Recalcular a dose usando a fórmula de Calvert	Dose completa
30-44	Recalcular a dose usando a fórmula de Calvert	Dose completa
15-29	Recalcular a dose usando a fórmula de Calvert	Dose completa
<15 (sem terapia de substituição renal)	Redução 25%	Redução 25%
*Aumento do risco de eventos adversos hematológicos, especialmente em pacientes com baixo desempenho, tratamento anticâncer prévio extenso ou exposição concomitante a medicamentos nefrotóxicos.		
Insuficiência hepática		
Disfunção hepática		
Leve	Reduzir o paclitaxel em 25%	
Moderado	Reduzir o paclitaxel em 50%	
Grave	Omitir paclitaxel	
Neuropatia periférica		
Segundo Grau que está presente no início do próximo ciclo	Reduzir o paclitaxel em 25%; Se persistir, reduzir o paclitaxel em 50%	
Terceiro ou Quarto Grau	Omitir paclitaxel	
Mucosite e estomatite		
Segundo Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade seja resolvida para Primeiro Grau ou menos e reduzir as doses para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir paclitaxel e carboplatina em 25% Terceira ocorrência: Reduzir paclitaxel e carboplatina em 50% Quarta ocorrência: Omitir paclitaxel e carboplatina	
Terceiro ou Quarto Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir as doses para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir paclitaxel e carboplatina em 50% Segunda ocorrência: Omitir paclitaxel e carboplatina	
Referência:		
1. Forde, PM, J. Spicer, S. Lu, et al. 2022. "Nivolumabe neoadjuvante mais quimioterapia em câncer de pulmão ressecável." N Engl J Med 386(21):1973-1985.		

Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo
Carboplatina Pemetrexede Nivolumabe	1º.	Nivolumabe	360mg	E.V S.F 0,9% 100mL [1-10mg/mL]	30 minutos	D1	21 dias	3 Ciclos	Alto	5:00
	2º.	Difenidramina	50mg	E.V S.F 0,9% 100mL	30 minutos	D1				
	3º.	Cimetidina	300mg	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1				
	4º.	Akynzeo 300mg/0,56mg (não SUS) Cápsula ou	1 Cápsula	V.O	N.A	D1				
		Ondansetrona	16mg	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1				
	5º.	Dexametasona	20mg							
	6º.	Pemetrexede	500mg/m²	E.V S.F 0,9% 100mL	10 minutos	D1				
	7º.	Carboplatina	AUC 5-6	E.V S.G 5% 500mL [0,5-2mg/m]	60 minutos	D1				
	8º.	S.F 0,9%	1 Frasco	E.V S.F 0,9% 100mL	10 minutos	D1				
	9º.	Dexametasona Comprimido 4mg	4mg	V.O	N.A	D2-D4 12/12 horas				
	10º.	Ondansetrona Comprimido 8mg	8mg	V.O	N.A	D2-D4 12/12 horas SUS				
Observações: Quando aplicados no mesmo dia aguardar 30 minutos após o término da infusão do Nivolumabe antes de iniciar a quimioterapia. Nivolumabe: Volume total da infusão não deve exceder 160mL, para pacientes com peso corporal <40kg o volume total de infusão não deve exceder 4mL/kg. A redução da dose não é recomendada. Não é necessário ajuste de dose em idosos, com insuficiência renal leve ou moderada ou com insuficiência hepática leve. Notas: - Nos ensaios clínicos, os pacientes poderiam ser tratados após a progressão, desde que apresentassem um benefício clínico e não apresentassem efeitos adversos, conforme avaliado pelo investigador. - Os doentes devem ser avaliados relativamente à resposta tumoral. - Nos primeiros meses após o início da imunoterapia, alguns pacientes podem apresentar exacerbação tumoral transitória (denominada "pseudo progressão" ou resposta imune). Isto pode manifestar-se como crescimento de lesões existentes ou desenvolvimento de novas lesões antes da posterior regressão do tumor. Embora isso seja raro (5%), pode-se considerar continuar o tratamento e realizar um segundo exame 4 a 6 semanas depois para confirmar a progressão, principalmente se o paciente permanecer bem. Foi observado recall de radiação com inibidores PD1; deve-se considerar o momento de início deste tratamento após um curso prolongado de radioterapia. Ajustes Posológicos: Nivolumabe: Elevações de AST, ALT ou bilirrubina total: Segundo Grau Suspende a(s)dose(s) até que os valores laboratoriais retornem aos valores da linha basal e o tratamento com corticosteroides, se necessário, seja concluído. Terceiro ou Quarto Grau Descontinuar o tratamento permanentemente. Diarreia ou colite: Segundo Ou Terceiro Grau Suspende a(s) dose(s) até que os sintomas sejam resolvidos e o tratamento com corticosteroides seja concluído. Quarto Grau Descontinuar o tratamento permanentemente. Pneumonite: Segundo Grau Suspende a(s) dose(s)até que os sintomas sejam resolvidos, as anormalidades radiográficas melhorem, e o tratamento com corticosteroides seja concluído. Terceiro ou Quarto Grau Descontinuar o tratamento permanentemente. Hipotireoidismo, hipertireoidismo, hipofisite, insuficiência adrenal, diabetes: Segundo Ou Terceiro Grau Suspende a(s) dose(s) até que os sintomas sejam resolvidos e o tratamento com corticosteroides (se necessário para os sintomas de inflamação aguda) seja concluído. O tratamento deve ser mantido na presença de terapia de reposição hormonal, contanto que nenhum sintoma esteja presente. Quarto Grau Descontinuar o tratamento permanentemente. Erupção cutânea: Terceiro Grau Suspende a(s) dose(s) até que os sintomas estejam resolvidos e o tratamento com corticosteroides seja concluído. Quarto Grau Descontinuar o tratamento permanentemente. Toxicidade renal: Segundo Ou Terceiro Grau Suspende a(s) dose(s) até que os valores de creatinina retornem aos valores da linha basal e o tratamento com corticosteroides seja concluído. Quarto Grau Descontinuar o tratamento permanentemente. Toxicidade hematológica:										
Ajustes posológicos:										
Erupção cutânea acneiforme										
Primeiro ou Segundo Grau			Tratar erupção cutânea; nenhuma modificação de dose necessária							
Terceiro Grau			Tratar erupção cutânea; atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes em 50mg							
Toxicidade hematológica										
Contagem Absoluta de Neutrófilos x 10³/L (exame de sangue pré-tratamento)										
1.000 a menos de 1.500				O tratamento deve continuar se o paciente estiver clinicamente bem.						
500 a menos de 1.000				Adiar o tratamento até a recuperação						
menos de 500				Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir o pemetrexede e a carboplatina em 25% nos ciclos subsequentes						
Neutropenia febril				Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir o pemetrexede e a carboplatina em 25% nos						

		ciclos subsequentes
	Plaquetas x 10 ⁹ /L (exame de sangue pré-tratamento)	
	75 a menos de 100	A recomendação geral é adiar, porém se o paciente estiver clinicamente bem pode ser apropriado continuar o tratamento
	50 a menos de 75	Adiar o tratamento até a recuperação
	menos de 50	Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir o pemetrexede e a carboplatina em 25% nos ciclos subsequentes
	menos de 50 com sangramento	Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir o pemetrexede e a carboplatina em 50% nos ciclos subsequentes
	Insuficiência renal	
	Depuração de creatinina (mL/min)	
	30 a 50	Recalcular a dose de carboplatina usando a fórmula de Calvert e reduzir o pemetrexede em 50%
	menos de 30	Reter quimioterapia
	Insuficiência hepática	
	Leve/Moderado	Nenhum ajuste necessário
	Grave	Reduzir o pemetrexede em 25%
	Mucosite e estomatite	
	Segundo Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir o pemetrexede em 25% Terceira ocorrência: Reduzir o pemetrexede em 50% Quarta ocorrência: Omitir pemetrexede
	Terceiro ou Quarto Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir o pemetrexede em 50% Segunda ocorrência: Omitir pemetrexede
	Diarréia	
	Segundo Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade seja resolvida para Primeiro Grau ou menos e reduzir as doses para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir pemetrexede e carboplatina em 25% Terceira ocorrência: Reduzir pemetrexede e carboplatina em 50% Quarta ocorrência: Omitir pemetrexede e carboplatina Erlotinibe: Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reiniciar com a dose anterior
	Terceiro ou Quarto Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir as doses para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir pemetrexede e carboplatina em 50% Segunda ocorrência: Omitir pemetrexede e carboplatina Erlotinibe: Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes em 50mg
	Referência:	
	1. Forde, P. M., J. Spicer, S. Lu, et al. 2022. "Neoadjuvant Nivolumab plus Chemotherapy in Resectable Lung Cancer." N Engl J Med 386(21):1973-1985.	

Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo
Carboplatina Gefitinibe Pemetrexede	1º.	Akynzeo 300mg/0,56mg (não SUS) Cápsula ou	1 Cápsula	V.O	N.A	D1	21 dias	4 ciclos	Alto	3:30
		Ondansetrona	16mg	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1				
	2º.	Dexametasona	10mg							
	3º.	Pemetrexede	500mg/m²	E.V S.F 0,9% 100mL	10 minutos	D1				
	4º.	Carboplatina	AUC 5-6	E.V S.G 5% 500mL [0,5-2mg/m]	60 minutos	D1				
	5º.	S.F 0,9%	1 Frasco	E.V S.F 0,9% 100mL	10 minutos	D1				
	6º.	Dexametasona Comprimido 4mg	4mg	V.O	N.A	D2-D4 12/12 horas				
	7º.	Ondansetrona Comprimido 8mg	8mg	V.O	N.A	D2-D4 12/12 horas SUS				
	8º.	Gefitinibe Comprimido 250mg	250mg	V.O	1 vez ao dia	Contínuo	Contínuo			
	Referência: Após quatro ciclos, manter manutenção com Pemetrexede e Gefitinibe. Reposição de Ácido Folínico e Vitamina B12 necessário. Ajustes posológicos:									
Erupção cutânea acneiforme										
Primeiro Grau ou Segundo Grau			Tratar erupção cutânea; nenhum atraso no tratamento é necessário							
Terceiro Grau			Tratar erupção cutânea; atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e considerar reiniciar com²50mg uma vez ao dia (Primeira ocorrência) ou dosagem em dias alternados (Segunda ocorrência)							
Toxicidade hematológica										
Contagem Absoluta de Neutrófilos x 10º/L (exame de sangue pré-tratamento)										
1.000 a menos de 1.500			tratamento deve continuar se o paciente estiver clinicamente bem.							
500 a menos de 1.000			Adiar o tratamento até a recuperação							
menos de 500			Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir o pemetrexede e a carboplatina em 25% nos ciclos subsequentes							
Neutropenia febril			Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir o pemetrexede e a carboplatina em 25% nos ciclos subsequentes							
Plaquetas x 10º/L (exame de sangue pré-tratamento)										
75 a menos de 100			A recomendação geral é adiar, porém se o paciente estiver clinicamente bem pode ser apropriado continuar o tratamento							
50 a menos de 75			Adiar o tratamento até a recuperação							
menos de 50			Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir o pemetrexede e a carboplatina em 25% nos ciclos subsequentes							
menos de 50 com sangramento			Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir o pemetrexede e a carboplatina em 50% nos ciclos subsequentes							
Insuficiência renal										
Depuração de creatinina (mL/min)										
30 a 50			Recalcular a dose de carboplatina usando a fórmula de Calvert e reduzir o pemetrexede em 50%							
menos de 30			Reter quimioterapia							
Insuficiência hepática										
Devido a metástases hepáticas			Não é necessária modificação de dose							
Secundário ao tratamento			Omitir o tratamento se for grave							
Mucosite e estomatite										
Segundo Grau			Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose							

		Segunda ocorrência: Reduzir o pemetrexede em 25% Terceira ocorrência: Reduzir o pemetrexede em 50% Quarta ocorrência: Omitir pemetrexede
	Terceiro ou Quarto Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir o pemetrexede em 50% Segunda ocorrência: Omitir pemetrexede
	Diarréia	
	Segundo Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade seja resolvida para Primeiro Grau ou menos e reduzir as doses para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir pemetrexede e carboplatina em 25% Terceira ocorrência: Reduzir pemetrexede e carboplatina em 50% Quarta ocorrência: Omitir pemetrexede e carboplatina Gefitinibe: Adiar o tratamento até que a toxicidade seja resolvida para Primeiro Grau ou menos e reiniciar Gefitinibe na dose de 250mg uma vez ao dia
	Terceiro ou Quarto Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir as doses para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir pemetrexede e carboplatina em 50% Segunda ocorrência: Omitir pemetrexede e carboplatina Gefitinibe: Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e considerar reiniciar com 250mg uma vez ao dia (Primeira ocorrência) ou dosagem em dias alternados (Segunda ocorrência)
Referência: 1. NORONHA; et al. Gefitinib versus Erlotinib plus pemetrexed and carboplatin as first line treatment in advanced EGFR mutated non small cell lung CANCER; JCO; 2020.		

Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo	
Carboplatina Pembrolizumabe Pemetrexede	1º.	Pembrolizumabe	200mg	E.V S.F 0,9% 100mL [1-10mg/mL]	30 minutos	D1	21 dias	4 ciclos	Alto	3:30	
	2º.	Ondansetrona	16mg	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1					
		Dexametasona	10mg								
	3º.	Akynzeo 300mg/0,56mg (não SUS) Cápsula ou	1 Cápsula	V.O	N.A	D1					
	4º.	Pemetrexede	500mg/m²	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1					
	5º.	Carboplatina	AUC 5-6	E.V S.G 5% 500mL [0,5-2mg/m]	60 minutos	D1					
	6º.	S.F 0,9%	1 Frasco	E.V S.F 0,9% 100mL	10 minutos	D1					
	7º.	Dexametasona Comprimidos 4mg	4mg	V.O	N.A	D2-D4 12/12 horas					
	8º.	Ondansetrona Comprimido 8mg	8mg	V.O	N.A	D2-D4 12/12 horas SUS					
	Ajustes posológicos:										
	Toxicidade hematológica										
	Contagem Absoluta de Neutrófilos x 10³/L (exame de sangue pré-tratamento)										
	1.000 a menos de 1.500			O tratamento deve continuar se o paciente estiver clinicamente bem.							
	500 a menos de 1.000			Adiar o tratamento até a recuperação							
	menos de 500			Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir o pemetrexede e a carboplatina em 25% nos ciclos subsequentes							
	Neutropenia febril			Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir o pemetrexede e a carboplatina em 25% nos ciclos subsequentes							
Plaquetas x 10³/L (exame de sangue pré-tratamento)											
75 a menos de 100			A recomendação geral é adiar, porém se o paciente estiver clinicamente bem pode ser apropriado continuar o tratamento								
50 a menos de 75			Adiar o tratamento até a recuperação								
menos de 50			Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir o pemetrexede e a carboplatina em 25% nos ciclos subsequentes								
menos de 50 com sangramento			Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir o pemetrexede e a carboplatina em 50% nos ciclos subsequentes								
Insuficiência renal											
Depuração de creatinina (mL/min)											
30 a 50			Recalcular a dose de carboplatina usando a fórmula de Calvert e reduzir o pemetrexede em 50%								
menos de 30			Reter quimioterapia								
Insuficiência hepática											
Não são necessárias modificações de dose											
Mucosite e estomatite											
Segundo Grau			Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir o pemetrexede em 25% Terceira ocorrência: Reduzir o pemetrexede em 50% Quarta ocorrência: Omitir pemetrexede								
Terceiro ou Quarto Grau			Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir o pemetrexede em 50% Segunda ocorrência: Omitir pemetrexede								
Diarréia											
Segundo Grau			Atrasar o tratamento até que a toxicidade seja resolvida para Primeiro Grau ou menos e reduzir as doses para os ciclos subsequentes da seguinte forma:								

	Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir pemetrexede e carboplatina em 25% Terceira ocorrência: Reduzir pemetrexede e carboplatina em 50% Quarta ocorrência: Omitir pemetrexede e carboplatina
Terceiro ou Quarto Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir as doses para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir pemetrexede e carboplatina em 50% Segunda ocorrência: Omitir pemetrexede e carboplatina

Após quatro ciclos, manter manutenção com Pemetrexede e Pembrolizumabe.

Reposição de Ácido Folínico e Vitamina B12 necessário.

Hepatite imunitária: Os doentes devem ser monitorizados quanto a alterações da função hepática (no início do tratamento, periodicamente durante o tratamento e conforme indicado com base na avaliação clínica) e sintomas de hepatite e devem ser excluídas outras causas. Devem ser administrados corticosteroides (dose inicial de 0,5-1mg/kg/dia (para acontecimentos de Segundo Grau) e de 1-2mg/kg/dia (para acontecimentos de Maior ou igual ao Terceiro Grau) de Prednisona ou equivalente seguido de redução lenta) e, com base na gravidade do aumento das enzimas hepáticas, o Pembrolizumabe deve ser suspenso ou interrompido definitivamente.

Nefrite imunitária: Os doentes devem ser monitorizados quanto a alterações da função renal e devem ser excluídas outras causas de disfunção renal. Devem ser administrados corticosteroides para acontecimentos de Segundo Grau (dose inicial de 1-2mg/kg/dia de Prednisona ou equivalente seguido de redução lenta) e, com base na gravidade do aumento da creatinina, o Pembrolizumabe deve ser suspenso para nefrite de Segundo Grau e interrompido definitivamente para nefrite de Terceiro ou Quarto Grau.

Pneumonite imunitária: A suspeita de pneumonite deve ser confirmada através de exames imagiológicos e devem ser excluídas outras causas. Devem ser administrados corticosteroides para acontecimentos de Segundo Grau (dose inicial de 1-2mg/kg/dia de Prednisona ou equivalente, seguido de redução lenta); Pembrolizumabe deve ser suspenso para pneumonite de Segundo Grau, e interrompido definitivamente para pneumonite de Terceiro Grau, Quarto Grau ou Segundo Grau recorrente.

Endocrinopatias imunomediada: Relatou-se hipofisite. Monitorar os pacientes quanto a sinais e sintomas de hipofisite (incluindo hipopituitarismo e insuficiência adrenal secundária) e excluir outras causas. Administrar corticosteroides para tratar insuficiência adrenal secundária e reposição hormonal adicional conforme indicado clinicamente, suspender em caso de hipofisite moderada (Segundo Grau), suspender ou descontinuar em caso de hipofisite grave (Terceiro Grau) ou com risco de morte. (Quarto Grau). Relatou-se diabetes mellitus tipo 1, incluindo cetoacidose diabética. Monitorar os pacientes quanto a hiperglicemia ou outros sinais e sintomas de diabetes. Administrar insulina em caso de diabetes tipo 1 e suspender em caso de hiperglicemia grave até atingir o controle metabólico. Distúrbios tireoidianos foram relatados, e podem ocorrer a qualquer momento no tratamento; portanto, monitorar os pacientes quanto a alterações na função tireoidiana (no início do tratamento, periodicamente durante o tratamento e conforme indicado com base na avaliação clínica) e sinais e sintomas clínicos de distúrbios tireoidianos. O hipotireoidismo pode ser controlado com terapia de reposição sem interrupção do tratamento e sem corticosteroides. O hipertireoidismo pode ser controlado sintomaticamente. Suspender ou descontinuar em caso de hipertireoidismo grave (Terceiro Grau) ou com risco de morte (Quarto Grau).

Reações graves de pele: Reações graves de pele imunomediadas foram reportadas. Pacientes com suspeita de reações graves de pele devem ser monitorados e outras causas devem ser excluídas. Baseada na gravidade da reação adversa, suspender ou descontinuar permanentemente o tratamento e administrar corticosteróides. Foram reportados casos de síndrome de Stevens-Johnson (SJS) e necrólise epidérmica tóxica (NET), alguns casos com desfechos fatais, em pacientes tratados. Em caso de sinais ou sintomas de SJS ou NET, suspender o tratamento e encaminhar o paciente para atendimento especializado para avaliação e tratamento. Em caso de confirmação de SJS ou NET, descontinuar permanentemente o tratamento com Pembrolizumabe.

Reações relacionadas com a infusão: Reações graves à infusão, incluindo hipersensibilidade e anafilaxia, foram relatadas. Em caso de reações graves à infusão, parar a infusão e descontinuar permanentemente. Os pacientes com reação leve ou moderada à infusão podem continuar a receber Pembrolizumabe desde que mantidos sob cuidadosa observação; pode-se considerar a pré-medicação com antipirético e anti-histamínico.

Outras reações adversas imunomediada: As seguintes reações adversas imunomediadas clinicamente significantes adicionais foram relatadas em menos de 1% de pacientes tratados: uveíte, miosite, síndrome de Guillain-Barré e pancreatite. Têm sido relatados casos dessas reações adversas imunomediadas, alguns dos quais graves, em estudos clínicos ou no uso pós-comercialização. A seguinte reação adversa foi reportada em outros estudos clínicos ou em uso pós comercialização: miocardite. Rejeição de transplante de órgãos sólidos foi relatada no uso pós-comercialização em pacientes tratados. O tratamento pode aumentar o risco de rejeição em receptores de transplante de órgãos sólidos. Considere o benefício do tratamento com Pembrolizumabe versus o risco da possibilidade de rejeição de órgãos nesses pacientes.

Referência:

- BORGHAEI, H.; et al. 24-month overall survival from KEYNOTE-021 Cohort G: pemetrexed and carboplatin with or without Pembrolizumabe as first-line therapy for advcaned non-smal l cell lung câncer; Journal of Thoracic Oncology; Nº.14(1); Pages: 124-129; 2019.
- GANDHI, L.; et al. Pembrolizumabe plus chemotherapy in metastatic non-small cell lung CANCER; New England Journal of Medicine; Nº.378(22); Pages: 2078-2092; 2018.
- LANGER, C. J.; et al. Carboplatin and pemetrexed with or without Pembrolizumabe for advcaned, non-squamous non-small cell lung CANCER: a randomised, phase 2 cohort of the open-label KEYNOTE-021 study; Lancet Oncology; Nº. 17(11); Pages: 1497-1508; 2016.
- MERCK canADA: KEYTRUDA (Pembrolizumabe) product monograph; Kirkland, Quebec; 2017.
- POSTOW, M.; WOLCHOK, J. Toxicities Associated With Checkpoint Inhibitor Immunotherapy; Up To Date revised; 2015.

Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo	
	1º.	Nivolumabe	360mg	E.V S.F 0,9% 100mL [1-10mg/mL]	30 minutos	D1	21 dias	4 Ciclos Depois Pembro	Alto	D1: 4:00 D8: 2:30	
	2º.	Akynzeo 300mg/0,56mg (não SUS) Cápsula ou	1 Cápsula	V.O	N.A	D1					
		Ondansetrona	16mg	E.V S.F 0,9% 100mL	5 minutos	D1					
	3º.	Dexametasona	10mg								
	4º.	Ondansetrona	8mg	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D8					
	5º.	Gemcitabina	1000mg/m²	E.V S.F 0,9% 500mL [0,1-10mg/mL]	30 minutos	D1, D8					
	6º.	Carboplatina	AUC 5-6	E.V S.G 5% 500mL [0,5-10mg/mL]	60 minutos	D1					
	7º.	S.F 0,9%	1 Frasco	E.V S.F 0,9% 100mL	10 minutos	D1, D8					
	8º.	Dexametasona Comprimido 4mg	4mg	V.O	N.A	D2-D4 12/12 horas					
	9º.	Ondansetrona Comprimido 8mg	8mg	V.O	N.A	D2-D4 D9-D11 12/12 horas SUS					
Carboplatina Gemcitabina Nivolumabe	Observações: Quando aplicados no mesmo dia aguardar 30 minutos após o término da infusão do Nivolumabe antes de iniciar a quimioterapia. Nivolumabe: Volume total da infusão não deve exceder 160mL, para pacientes com peso corporal <40kg o volume total de infusão não deve exceder 4mL/kg. A redução da dose não é recomendada. Não é necessário ajuste de dose em idosos, com insuficiência renal leve ou moderada ou com insuficiência hepática leve. Notas: - Nos ensaios clínicos, os pacientes poderiam ser tratados após a progressão, desde que apresentassem um benefício clínico e não apresentassem efeitos adversos, conforme avaliado pelo investigador. - Os doentes devem ser avaliados relativamente à resposta tumoral. - Nos primeiros meses após o início da imunoterapia, alguns pacientes podem apresentar exacerbação tumoral transitória (denominada "pseudo progressão" ou resposta imune). Isto pode manifestar-se como crescimento de lesões existentes ou desenvolvimento de novas lesões antes da posterior regressão do tumor. Embora isso seja raro (5%), pode-se considerar continuar o tratamento e realizar um segundo exame 4 a 6 semanas depois para confirmar a progressão, principalmente se o paciente permanecer bem. Foi observado recall de radiação com inibidores PD1; deve-se considerar o momento de início deste tratamento após um curso prolongado de radioterapia. Ajustes Posológicos: Nivolumabe: Elevações de AST, ALT ou bilirrubina total: Segundo Grau Suspende a(s)dose(s) até que os valores laboratoriais retornem aos valores da linha basal e o tratamento com corticosteroides, se necessário, seja concluído. Terceiro ou Quarto Grau Descontinuar o tratamento permanentemente. Diarreia ou colite: Segundo Ou Terceiro Grau Suspende a(s) dose(s) até que os sintomas sejam resolvidos e o tratamento com corticosteroides seja concluído. Quarto Grau Descontinuar o tratamento permanentemente. Pneumonite: Segundo Grau Suspende a(s) dose(s)até que os sintomas sejam resolvidos, as anormalidades radiográficas melhorem, e o tratamento com corticosteroides seja concluído. Terceiro ou Quarto Grau Descontinuar o tratamento permanentemente. Hipotireoidismo, hipertireoidismo, hipofisite, insuficiência adrenal, diabetes: Segundo Ou Terceiro Grau Suspende a(s) dose(s) até que os sintomas sejam resolvidos e o tratamento com corticosteroides (se necessário para os sintomas de inflamação aguda) seja concluído. O tratamento deve ser mantido na presença de terapia de reposição hormonal, contanto que nenhum sintoma esteja presente. Quarto Grau Descontinuar o tratamento permanentemente. Erupção cutânea: Terceiro Grau Suspende a(s) dose(s) até que os sintomas estejam resolvidos e o tratamento com corticosteroides seja concluído. Quarto Grau Descontinuar o tratamento permanentemente. Toxicidade renal: Segundo Ou Terceiro Grau Suspende a(s) dose(s) até que os valores de creatinina retornem aos valores da linha basal e o tratamento com corticosteroides seja concluído. Quarto Grau Descontinuar o tratamento permanentemente.										
	Toxicidade hematológica										
	Contagem Absoluta de Neutrófilos x 10 ⁹ /L (exame de sangue pré-tratamento)										
	1.000 a menos de 1.500			O tratamento deve continuar se o paciente estiver clinicamente bem							
	500 a menos de 1.000			Retardar o tratamento até a recuperação							
	menos de 500			Retardar o tratamento até a recuperação e reduzir a carboplatina e a gemcitabina em 25% para os ciclos subsequentes							
	Neutropenia febril ou atraso prévio para mielossupressão			Retardar o tratamento até a recuperação e reduzir a carboplatina e a gemcitabina em 25% para os ciclos subsequentes							
	Recuperação prolongada com mais de duas semanas de atraso ou três atrasos para mielossupressão			Retardar o tratamento até a recuperação e reduzir a carboplatina e a gemcitabina em 50% para ciclos subsequentes ou cessar							
	Plaquetas x 10 ⁹ /L (exame de sangue pré-tratamento)										
	75 a menos de 100			A recomendação geral é adiar, no entanto, se o paciente estiver clinicamente bem, pode ser apropriado continuar o tratamento;							
50 a menos de 75			Retardar o tratamento até a recuperação								

menos de 50		Retardar o tratamento até a recuperação e reduzir a carboplatina e a gemcitabina em 25% para os ciclos subsequentes	
Se o tratamento não ocorrer no dia 8, ele deve ser omitido em vez de adiado. O tratamento para o próximo ciclo deve prosseguir na data originalmente agendada e deve incorporar modificações da dose, conforme apropriado.			
Recomendações de dosagem renal			
Cl/Cr (mL/min/1,73m²)	Carboplatina		Gemcitabina
≥60	AUC de destino usando a fórmula de Calvert		Dose completa
45-59	AUC de destino usando a fórmula de Calvert		Dose completa
30-44	Reduzir AUC de destino e recalcular dose usando a fórmula de Calvert		Dose completa
15-29	Reduzir AUC de destino e recalcular dose usando a fórmula de Calvert Usualmente reduzir 25%		Dose completa
<15 (sem terapia de substituição renal)	Fazer a menor AUC e avaliar tolerância. Usualmente reduzir 50%		Avaliar a tolerância
Hemodiálise	Dose na hemodiálise: droga removida na HD. Existe a necessidade de doses suplementares. Em pacientes anúricos, a dose não deve exceder a 150mg/m² EV seguido por diálise dentro de 24-48 h de tratamento; HD: 150mg/m² IV; CAPD 75mg/m²; CRRT 200mg/m². HD: dose de carboplatina em mg = target AUC x 25; a hemodiálise deve ocorrer entre 12-24 h após a dose de carboplatina		
Comprometimento hepático			
Disfunção hepática			
Moderado	Reduzir a gemcitabina em 25%		
Grave	Não existem dados para a gemcitabina		
Mucosite e estomatite			
Segundo Grau	Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir as doses para ciclos subsequentes da seguinte forma Primeira ocorrência: Sem redução da dose Segunda ocorrência: Reduzir carboplatina e gemcitabina em 25% Terceira ocorrência: Reduzir carboplatina e gemcitabina em 50% Quarta ocorrência: Omitir carboplatina e gemcitabina		
Terceiro ou Quarto Grau	Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir as doses para ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir carboplatina e gemcitabina em 50%; Segunda ocorrência: Omitir carboplatina e gemcitabina.		
Cessar a gemcitabina se uma das seguintes situações se desenvolver			
Toxicidade pulmonar ou Síndrome hemolítico-urêmica (SHU).			
Referência: 1. BC CANCER AGENCY.			

Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo				
	1º.	Nivolumabe	360mg	E.V S.F 0,9% 100mL [1-10mg/mL]	30 minutos	D1	21 dias	4 ciclos Seguido de manutenção com Pemetrexede e Nivolumabe	Alto	Protocolo Completo: 5:00 Nivolumabe e Pemetrexe de: 2:00 Somente Nivolumabe 1:30				
	2º.	Akynzeo 300mg/0,56mg (não SUS) Cápsula ou	1 Cápsula	V.O	N.A	D1								
		Ondansetrona	16mg	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1								
	3º.	Dexametasona	20mg											
	4º.	Pemetrexede	500mg/m²	E.V S.F 0,9% 100mL	10 minutos	D1								
	5º.	Cloreto de Potássio 19,1%	1 Ampola	E.V S.F 0,9% 1000mL	90 minutos	D1								
		Sulfato de Magnésio 10% 1000mg	1 Ampola											
	6º.	Cisplatina	75mg/m²	E.V S.F 0,9% 500mL	120 minutos	D1								
	7º.	Manitol 20%	1 Frasco	250mL	120 minutos	D1								
	8º.	Hidratação	1 Frasco	E.V S.F 0,9% 1000mL	50 minutos	D1								
9º.	Dexametasona Comprimido 4mg	4mg	V.O	N.A	D2-D4 12/12 horas									
10º.	Ondansetrona Comprimido 8mg	8mg	V.O	N.A	D2-D4 12/12 horas SUS									
Cisplatina Pemetrexede Nivolumabe	Observações: Nivolumabe: Volume total da infusão não deve exceder 160mL, para pacientes com peso corporal <40kg o volume total de infusão não deve exceder 4mL/kg. A redução da dose não é recomendada. Não é necessário ajuste de dose em idosos, com insuficiência renal leve ou moderada ou com insuficiência hepática leve. Notas: - Nos ensaios clínicos, os pacientes poderiam ser tratados após a progressão, desde que apresentassem um benefício clínico e não apresentassem efeitos adversos, conforme avaliado pelo investigador. - Os doentes devem ser avaliados relativamente à resposta tumoral. - Nos primeiros meses após o início da imunoterapia, alguns pacientes podem apresentar exacerbação tumoral transitória (denominada "pseudo progressão" ou resposta imune). Isto pode manifestar-se como crescimento de lesões existentes ou desenvolvimento de novas lesões antes da posterior regressão do tumor. Embora isso seja raro (5%), pode-se considerar continuar o tratamento e realizar um segundo exame 4 a 6 semanas depois para confirmar a progressão, principalmente se o paciente permanecer bem. Foi observado recall de radiação com inibidores PD1; deve-se considerar o momento de início deste tratamento após um curso prolongado de radioterapia. Ajustes Posológicos: Nivolumabe: Elevações de AST, ALT ou bilirrubina total: Segundo Grau Suspender a(s)dose(s) até que os valores laboratoriais retornem aos valores da linha basal e o tratamento com corticosteroides, se necessário, seja concluído. Terceiro ou Quarto Grau Descontinuar o tratamento permanentemente. Diarreia ou colite: Segundo Ou Terceiro Grau Suspender a(s) dose(s) até que os sintomas sejam resolvidos e o tratamento com corticosteroides seja concluído. Quarto Grau Descontinuar o tratamento permanentemente. Pneumonite: Segundo Grau Suspender a(s) dose(s)até que os sintomas sejam resolvidos, as anormalidades radiográficas melhorem, e o tratamento com corticosteroides seja concluído. Terceiro ou Quarto Grau Descontinuar o tratamento permanentemente. Hipotireoidismo, hipertireoidismo, hipofisite, insuficiência adrenal, diabetes: Segundo Ou Terceiro Grau Suspender a(s) dose(s) até que os sintomas sejam resolvidos e o tratamento com corticosteroides (se necessário para os sintomas de inflamação aguda) seja concluído. O tratamento deve ser mantido na presença de terapia de reposição hormonal, contanto que nenhum sintoma esteja presente. Quarto Grau Descontinuar o tratamento permanentemente. Erupção cutânea: Terceiro Grau Suspender a(s) dose(s) até que os sintomas estejam resolvidos e o tratamento com corticosteroides seja concluído. Quarto Grau Descontinuar o tratamento permanentemente. Toxicidade renal: Segundo Ou Terceiro Grau Suspender a(s) dose(s) até que os valores de creatinina retornem aos valores da linha basal e o tratamento com corticosteroides seja concluído. Quarto Grau Descontinuar o tratamento permanentemente. Ajustes posológicos:													
	Toxicidade hematológica													
	Contagem Absoluta de Neutrófilos x 10º/L (exame de sangue pré-tratamento)													
	1.000 a menos de 1.500		O tratamento deve continuar se o paciente estiver clinicamente bem.											
	500 a menos de 1.000		Adiar o tratamento até a recuperação											
	menos de 500		Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir o pemetrexede e a cisplatina em 25% nos ciclos subsequentes											
	Neutropenia febril		Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir o pemetrexede e a cisplatina em 25% nos ciclos subsequentes											
	Plaquetas x 10º/L (exame de sangue pré-tratamento)													
	75 a menos de 100		A recomendação geral é adiar, porém se o paciente estiver clinicamente bem pode ser apropriado continuar o tratamento											
	50 a menos de 75		Adiar o tratamento até a recuperação											
menos de 50		Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir o pemetrexede e a cisplatina em 25% nos ciclos subsequentes												
menos de 50 com sangramento		Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir o pemetrexede e a cisplatina em 50% nos ciclos subsequentes												

Insuficiência renal	
Cr/Cl (mL/min)	
maior ou igual a 70	Não são necessárias modificações de dose
50 a menos de 70	Reduzir a cisplatina em 25%
30 a menos de 50	Reduzir o pemetrexede e a cisplatina em 50% ou considerar substituir a cisplatina por carboplatina
menos de 30	Reter quimioterapia
Insuficiência hepática	
Não são necessárias modificações de dose	

Neuropatia periférica	
Segundo Grau que está presente no início do próximo ciclo	Reduzir a cisplatina em 25%; se persistir, reduzir a cisplatina em 50%
Terceiro ou Quarto Grau	Omitir cisplatina

Mucosite e estomatite	
Segundo Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir o pemetrexede em 25% Terceira ocorrência: Reduzir o pemetrexede em 50% Quarta ocorrência: Omitir pemetrexede
Terceiro ou Quarto Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir o pemetrexede em 50% Segunda ocorrência: Omitir pemetrexede

Diarréia	
Segundo Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir as doses para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir pemetrexede e cisplatina em 25% Terceira ocorrência: Reduzir pemetrexede e cisplatina em 50% Quarta ocorrência: Omitir pemetrexede e cisplatina
Terceiro ou Quarto Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir as doses para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir pemetrexede e cisplatina em 50% Segunda ocorrência: Omitir pemetrexede e cisplatina

Referência:

1. Treat, J., G. Scagliotti, & G. Peng, et al. 2012. "Comparison of pemetrexed plus cisplatin with other first-line doublets in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): a combined analysis of three phase 3 trials." Lung Cancer 76 (2): 222-7.

2. Scagliotti, G. V., P. Parikh, J. von Pawel, et al. 2008. "Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naive patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer." J Clin Oncol 26(21):3543-3551

Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via-Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo	
CG Pembrolizumabe Cisplatina Gemcitabina Pembrolizumabe	1º.	Pembrolizumabe	200mg	E.V S.F 0,9% 100mL [1-10mg/mL]	30 minutos	D1	21 dias	4 Ciclos	Alto	D1: 7:30 D8: 2:30	
	2º.	Akynzeo 300mg/0,56mg (não SUS) Cápsula ou	1 Cápsula	V.O	N.A	D1					
		Ondansetrona	16mg	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1					
	3º.	Dexametasona	20mg								
	4º.	Ondansetrona	8mg	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D8					
	5º.	Gemcitabina	1250mg/m²	E.V S.F 0,9% 500mL [0,1-10mg/mL]	30 minutos	D1, D8					
	6º.	Cloreto de Potássio 19,1%	1 Ampola	E.V S.F 0,9% 1000mL	90 minutos	D1					
		Sulfato de Magnésio 10% 1000mg	1 Ampola								
	7º.	Cisplatina	75mg/m²	E.V S.F 0,9% 500mL	120 minutos	D1					
	7º.	Manitol 20%	1 Frasco	250mL	120 minutos	D1					
	8º.	Hidratação	1 Frasco	E.V S.F 0,9% 1000mL	50 minutos	D1					
	9º.	S.F 0,9%	1 Frasco	E.V S.F 0,9% 100mL	10 minutos	D1					
	10º.	Dexametasona Comprimido 4mg	4mg	V.O	N.A	D2-D4 12/12 horas					
	11º.	Ondansetrona Comprimido 8mg	8mg	V.O	N.A	D2-D4 D9-D11 12/12 horas SUS					
	Observações: Após quatro ciclos, manter manutenção com pembrolizumabe. Não há ajustes posológicos previstos para pembrolizumabe. Ajustes posológicos:										
	Toxicidade hematológica										
	Dia 1										
	Contagem Absoluta de Neutrófilos x 10³/L (exame de sangue pré-tratamento)										
	1 0 a menos de 1,5			O tratamento deve continuar se o paciente estiver clinicamente bem							
	500 a menos de 1.000			Adiar o tratamento até a recuperação							
	menos de 500			Atrasar o tratamento até a recuperação e reduzir a gemcitabina e a cisplatina em 25% nos ciclos subsequentes							
Neutropenia febril, atraso prévio para mielossupressão ou neutropenia Quarto Grau por mais de 7 dias			Atrasar o tratamento até a recuperação e reduzir a gemcitabina e a cisplatina em 25% nos ciclos subsequentes								
Recuperação prolongada com atraso superior a duas semanas ou terceiro atraso para mielossupressão			Adie o tratamento até a recuperação e reduza a gemcitabina a cisplatina em 50% nos ciclos subsequentes ou considere a interrupção								
Plaquetas x 10³/L (exame de sangue pré-tratamento)											
75 a menos e 00			O tratamento;								
50 a menos de 75			Adiar o tratamento até a recuperação								
menos de 50			Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir a gemcitabina e a cisplatina em 25% nos ciclos subsequentes								
Dia 8											
Contagem Absoluta de Neutrófilos x 10³/L (exame de sangue pré-tratamento)											
500 a menos de 1.000			Considerar reduzir a gemcitabina e a cisplatina em 25% e prosseguir com o tratamento								
menos de 500			Omitir tratamento								
Plaquetas x 10³/L (exame de sangue pré-tratamento)											
50 a menos de 100			Considerar reduzir a gemcitabina e a cisplatina em 25% e prosseguir com o tratamento								
menos de 50			Omitir tratamento								
*Omitir o tratamento e prosseguir com o próximo ciclo na data originalmente programada se recuperado, incorporando modificações de dose conforme apropriado.											

Insuficiência renal	
Depuração de creatinina (mL/min)	
maior ou igual a 70	Não são necessárias modificações de dose
50 a menos de 70	Reduzir a cisplatina em 25%
30 a menos de 50	Reduzir em 50% ou considerar substituir a cisplatina por carboplatina
menos de 30	Interromper a quimioterapia e mudar o protocolo

Insuficiência hepática	
Disfunção hepática	
Mínimo	Reduzir em 25%
Leve	Reduzir em 50%;
Moderado	Reduzir em 25%, omitir a cisplatina
Grave	Reduzir em 50%, omitir a cisplatina

Mucosite e estomatite	
Segundo Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade seja resolvida para Primeiro Grau ou menos e reduzir as doses para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir gemcitabina e cisplatina em 25% Terceira ocorrência: Reduzir gemcitabina e cisplatina em 50% Quarta ocorrência: Omitir cisplatina e gemcitabina
Terceiro ou Quarto Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade seja resolvida para Primeiro Grau ou menos e reduzir as doses para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir gemcitabina e gemcitabina em 50% Segunda ocorrência: Omitir cisplatina e gemcitabina

Interrompa a gemcitabina se ocorrer algum dos seguintes sintomas	
Toxicidade pulmonar Síndrome hemolítico-urêmica	

Hepatite imunitária: Os doentes devem ser monitorizados quanto a alterações da função hepática (no início do tratamento, periodicamente durante o tratamento e conforme indicado com base na avaliação clínica) e sintomas de hepatite e devem ser excluídas outras causas. Devem ser administrados corticosteroides (dose inicial de 0,5-1mg/kg/dia (para acontecimentos de Segundo Grau) e de 1-2mg/kg/dia (para acontecimentos de Maior ou igual ao Terceiro Grau) de Prednisona ou equivalente seguido de redução lenta) e, com base na gravidade do aumento das enzimas hepáticas, o Pembrolizumabe deve ser suspenso ou interrompido definitivamente.

Nefrite imunitária: Os doentes devem ser monitorizados quanto a alterações da função renal e devem ser excluídas outras causas de disfunção renal. Devem ser administrados corticosteroides para acontecimentos de Segundo Grau (dose inicial de 1-2mg/kg/dia de Prednisona ou equivalente seguido de redução lenta) e, com base na gravidade do aumento da creatinina, o Pembrolizumabe deve ser suspenso para nefrite de Segundo Grau e interrompido definitivamente para nefrite de Terceiro ou Quarto Grau.

Pneumonite imunitária: A suspeita de pneumonite deve ser confirmada através de exames imagiológicos e devem ser excluídas outras causas. Devem ser administrados corticosteroides para acontecimentos de Segundo Grau (dose inicial de 1-2mg/kg/dia de Prednisona ou equivalente, seguido de redução lenta); Pembrolizumabe deve ser suspenso para pneumonite de Segundo Grau, e interrompido definitivamente para pneumonite de Terceiro Grau, Quarto Grau ou Segundo Grau recorrente.

Endocrinopatias imunomediada: Relatou-se hipofisite. Monitorar os pacientes quanto a sinais e sintomas de hipofisite (incluindo hipopituitarismo e insuficiência adrenal secundária) e excluir outras causas. Administrar corticosteroides para tratar insuficiência adrenal secundária e reposição hormonal adicional conforme indicado clinicamente, suspender em caso de hipofisite moderada (Segundo Grau), suspender ou descontinuar em caso de hipofisite grave (Terceiro Grau) ou com risco de morte. (Quarto Grau). Relatou-se diabetes mellitus tipo 1, incluindo cetoacidose diabética. Monitorar os pacientes quanto a hiperglicemia ou outros sinais e sintomas de diabetes. Administrar insulina em caso de diabetes tipo 1 e suspender em caso de hiperglicemia grave até atingir o controle metabólico. Distúrbios tireoidianos foram relatados, e podem ocorrer a qualquer momento no tratamento; portanto, monitorar os pacientes quanto a alterações na função tireoidiana (no início do tratamento, periodicamente durante o tratamento e conforme indicado com base na avaliação clínica) e sinais e sintomas clínicos de distúrbios tireoidianos. O hipotireoidismo pode ser controlado com terapia de reposição sem interrupção do tratamento e sem corticosteroides. O hipertireoidismo pode ser controlado sintomaticamente. Suspender ou descontinuar em caso de hipertireoidismo grave (Terceiro Grau) ou com risco de morte (Quarto Grau).

Reações graves de pele: Reações graves de pele imunomediadas foram reportadas. Pacientes com suspeita de reações graves de pele devem ser monitorados e outras causas devem ser excluídas. Baseada na gravidade da reação adversa, suspender ou descontinuar permanentemente o tratamento e administrar corticosteróides. Foram reportados casos de síndrome de Stevens-Johnson (SJS) e necrólise epidérmica tóxica (NET), alguns casos com desfechos fatais, em pacientes tratados. Em caso de sinais ou sintomas de SJS ou NET, suspender o tratamento e encaminhar o paciente para atendimento especializado para avaliação e tratamento. Em caso de confirmação de SJS ou NET, descontinuar permanentemente o tratamento com Pembrolizumabe.

Reações relacionadas com a infusão: Reações graves à infusão, incluindo hipersensibilidade e anafilaxia, foram relatadas. Em caso de reações graves à infusão, parar a infusão e descontinuar permanentemente. Os pacientes com reação leve ou moderada à infusão podem continuar a receber Pembrolizumabe desde que mantidos sob cuidadosa observação; pode-se considerar a pré-medicação com antipirético e anti-histamínico.

Outras reações adversas imunomediada: As seguintes reações adversas imunomediadas clinicamente significantes adicionais foram relatadas em menos de 1% de pacientes tratados: uveíte, miosite, síndrome de Guillain-Barré e pancreatite. Têm sido relatados casos dessas reações adversas imunomediadas, alguns dos quais graves, em estudos clínicos ou no uso pós-comercialização. A seguinte reação adversa foi reportada em outros estudos clínicos ou em uso pós comercialização: miocardite. Rejeição de transplante de órgãos sólidos foi relatada no uso pós-comercialização em pacientes tratados. O tratamento pode aumentar o risco de rejeição em receptores de transplante de órgãos sólidos. Considere o benefício do tratamento com Pembrolizumabe versus o risco da possibilidade de rejeição de órgãos nesses pacientes.

Referência:

- RECK, M.; et al. Pembrolizumabe versus chemotherapy for P.D.-L1-positive non-small cell lung câncer; New England Journal of Medicine; Nº. 375(19); Pages: 1823-1833; 2016.
- PAZ-ARES, L.; et al. Pembrolizumabe plus chemotherapy for squamous non-small cell lung câncer; New England Journal of Medicine; Nº. 379(21); Page: 2040; 2018.

Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via-Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo	
CG	1º.	Nivolumabe	360mg	E.V S.F 0,9% 100mL [1-10mg/mL]	30 minutos	D1	21 dias	4 Ciclos Seguido de manutenç ão com nivolumab e	Alto	D1: 8:00 D8: 2:30 Somente Nivolumabe 1:30	
	2º.	Akynzeo 300mg/0,56mg (não SUS) Cápsula ou	1 Cápsula	V.O	N.A	D1					
		Ondansetrona	16mg	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1					
	3º.	Dexametasona	20mg								
	4º.	Ondansetrona	8mg	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D8					
	5º.	Gemcitabina	1000-1250mg/m²	E.V S.F 0,9% 500mL [0,1-10mg/mL]	30 minutos	D1, D8					
	6º.	Cloreto de Potássio 19,1%	1- 2 Ampolas	E.V S.F 0,9% 1000mL	90-180 minutos	D1					
		Sulfato de Magnésio 10% 1000mg	1 Ampola								
	7º.	Cisplatina	75-80mg/m²	E.V S.F 0,9% 500mL	120 minutos	D1					
	7º.	Manitol 20%	1 Frasco	250mL	120 minutos	D1					
	8º.	Hidratação	1 Frasco	E.V S.F 0,9% 1000mL	50 minutos	D1					
	9º.	S.F 0,9%	1 Frasco	E.V S.F 0,9% 100mL	10 minutos	D1					
	10º.	Dexametasona Comprimido 4mg	4mg	V.O	N.A	D2-D4 12/12 horas					
	11º.	Ondansetrona Comprimido 8mg	8mg	V.O	N.A	D2-D4 D9-D11 12/12 horas SUS					
CG	Observações: Nivolumabe: Volume total da infusão não deve exceder 160mL, para pacientes com peso corporal <40kg o volume total de infusão não deve exceder 4mL/kg. A redução da dose não é recomendada. Não é necessário ajuste de dose em idosos, com insuficiência renal leve ou moderada ou com insuficiência hepática leve. Notas: - Nos ensaios clínicos, os pacientes poderiam ser tratados após a progressão, desde que apresentassem um benefício clínico e não apresentassem efeitos adversos, conforme avaliado pelo investigador. - Os doentes devem ser avaliados relativamente à resposta tumoral. - Nos primeiros meses após o início da imunoterapia, alguns pacientes podem apresentar exacerbação tumoral transitória (denominada "pseudo progressão" ou resposta imune). Isto pode manifestar-se como crescimento de lesões existentes ou desenvolvimento de novas lesões antes da posterior regressão do tumor. Embora isso seja raro (5%), pode-se considerar continuar o tratamento e realizar um segundo exame 4 a 6 semanas depois para confirmar a progressão, principalmente se o paciente permanecer bem. Foi observado recall de radiação com inibidores PD1; deve-se considerar o momento de início deste tratamento após um curso prolongado de radioterapia. Ajustes Posológicos: Nivolumabe: Elevações de AST, ALT ou bilirrubina total: Segundo Grau Suspende a(s)dose(s) até que os valores laboratoriais retornem aos valores da linha basal e o tratamento com corticosteroides, se necessário, seja concluído. Terceiro ou Quarto Grau-Descontinuar o tratamento permanentemente. Diarreia ou colite: Segundo Ou Terceiro Grau Suspende a(s) dose(s) até que os sintomas sejam resolvidos e o tratamento com corticosteroides seja concluído. Quarto Grau Descontinuar o tratamento permanentemente. Pneumonite: Segundo Grau Suspende a(s) dose(s)até que os sintomas sejam resolvidos, as anormalidades radiográficas melhorem, e o tratamento com corticosteroides seja concluído. Terceiro ou Quarto Grau Descontinuar o tratamento permanentemente. Hipotireoidismo, hipertireoidismo, hipofisite, insuficiência adrenal, diabetes: Segundo Ou Terceiro Grau Suspende a(s) dose(s) até que os sintomas sejam resolvidos e o tratamento com corticosteroides (se necessário para os sintomas de inflamação aguda) seja concluído. O tratamento deve ser mantido na presença de terapia de reposição hormonal, contanto que nenhum sintoma esteja presente. Quarto Grau Descontinuar o tratamento permanentemente. Erupção cutânea: Terceiro Grau Suspende a(s) dose(s) até que os sintomas estejam resolvidos e o tratamento com corticosteroides seja concluído. Quarto Grau Descontinuar o tratamento permanentemente. Toxicidade renal: Segundo Ou Terceiro Grau Suspende a(s) dose(s) até que os valores de creatinina retornem aos valores da linha basal e o tratamento com corticosteroides seja concluído. Quarto Grau Descontinuar o tratamento permanentemente. Ajustes posológicos:										
	Toxicidade hematológica										
	Dia 1										
	Contagem Absoluta de Neutrófilos x 10³/L (exame de sangue pré-tratamento)										
	1 0 a menos de 1,5			O tratamento deve continuar se o paciente estiver clinicamente bem							
	500 a menos de 1.000			Adiar o tratamento até a recuperação							
	menos de 500			Atrasar o tratamento até a recuperação e reduzir a gemcitabina e a cisplatina em 25% nos ciclos subsequentes							
	Neutropenia febril, atraso prévio para mielossupressão ou neutropenia Quarto Grau por mais de 7 dias			Atrasar o tratamento até a recuperação e reduzir a gemcitabina e a cisplatina em 25% nos ciclos subsequentes							
	Recuperação prolongada com			Adie o tratamento até a recuperação e reduza a gemcitabina a cisplatina em 50% nos ciclos subsequentes ou							

atraso superior a duas semanas ou terceiro atraso para mielossupressão	considere a interrupção
Plaquetas x 10 ⁹ /L (exame de sangue pré-tratamento)	
75 a menos de 100	O tratamento;
50 a menos de 75	Adiar o tratamento até a recuperação
menos de 50	Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir a gemcitabina e a cisplatina em 25% nos ciclos subsequentes
Dia 8	
Contagem Absoluta de Neutrófilos x 10 ⁹ /L (exame de sangue pré-tratamento)	
500 a menos de 1.000	Considerar reduzir a gemcitabina e a cisplatina em 25% e prosseguir com o tratamento
menos de 500	Omitir tratamento
Plaquetas x 10 ⁹ /L (exame de sangue pré-tratamento)	
50 a menos de 100	Considerar reduzir a gemcitabina e a cisplatina em 25% e prosseguir com o tratamento
menos de 50	Omitir tratamento

*Omitir o tratamento e prosseguir com o próximo ciclo na data originalmente programada se recuperado, incorporando modificações de dose conforme apropriado.

Insuficiência renal	
Depuração de creatinina (mL/min)	
maior ou igual a 70	Não são necessárias modificações de dose
50 a menos de 70	Reduzir a cisplatina em 25%
30 a menos de 50	Reduzir em 50% ou considerar substituir a cisplatina por carboplatina
menos de 30	Interromper a quimioterapia e mudar o protocolo

Insuficiência hepática	
Disfunção hepática	
Mínimo	Reduzir em 25%
Leve	Reduzir em 50%;
Moderado	Reduzir em 25%, omitir a cisplatina
Grave	Reduzir em 50%, omitir a cisplatina

Mucosite e estomatite	
Segundo Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade seja resolvida para Primeiro Grau ou menos e reduzir as doses para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir gemcitabina e cisplatina em 25% Terceira ocorrência: Reduzir gemcitabina e cisplatina em 50% Quarta ocorrência: Omitir cisplatina e gemcitabina
Terceiro ou Quarto Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade seja resolvida para Primeiro Grau ou menos e reduzir as doses para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir gemcitabina e gemcitabina em 50% Segunda ocorrência: Omitir cisplatina e gemcitabina

Interrompa a gemcitabina se ocorrer algum dos seguintes sintomas
Toxicidade pulmonar Síndrome hemolítico-urêmica

Referência:

1. Crombie,C., Burns, W. & Karapetis, C. et al. 2009 " Randomised phase II trial of gemcitabine and either day 1 or day 8 carboplatin for advanced non-small-cell lung cancer: Is thrombocytopaenia predictable?" Asia- Pacific Journal of Clinical Oncology 5: 24-31.
2. Harper, P. 2003. "Update on gemcitabine/carboplatin in patients with advanced non-small cell lung cancer." Semin.Oncol. 30(4 Suppl 10):2-12.
3. Hotta, K., K. Matsuo, H. Ueoka, et al. 2004. "Meta-analysis of randomized clinical trials comparing Cisplatin to Carboplatin in patients with advanced non-small-cell lung cancer." J.Clin Oncol. 22(19):3852-3859.
4. Treat, J., G. Scagliotti, & G. Peng, et al. 2012. "Comparison of pemetrexed plus cisplatin with other first-line doublets in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): a combined analysis of three phase 3 trials." Lung Cancer 76 (2): 222-7.
5. Le Chevalier, T., G. Scagliotti, R. Natale, et al. 2005. "Efficacy of gemcitabine plus platinum chemotherapy compared with other platinum containing regimens in advanced non-small-cell lung cancer: a meta-analysis of survival outcomes." Lung Cancer. 47(1):69-80.
6. Schiller, J. H., D. Harrington, C. P. Belani, et al. 2002. "Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer." N.Engl.J.Med. 346(2):92-98.

Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via-Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo												
CP	1º.	Nivolumabe	360mg	E.V S.F 0,9% 100mL [1-10mg/mL]	30 minutos	D1	21 dias	4 Ciclos Seguido de manutenç ão com nivolumab e	Alto	D1: 8:00 D8: 2:30 Somente Nivolumabe 1:30												
	2º.	Akynzeo 300mg/0,56mg (não SUS) Cápsula ou	1 Cápsula	V.O	N.A	D1																
		Ondansetrona	16mg	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1																
	3º.	Dexametasona	20mg																			
	4º.	Difenidramina	50mg	E.V S.F 0,9% 100mL	30 minutos	D1																
	5º.	Cimetidina	300mg	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1																
	6º.	Paclitaxel	175mg/m²	E.V S.F 0,9% 250mL S/PVC [0,3-1,2mg/mL]	60 minutos	D1																
	7º.	Cloreto de Potássio 19,1%	1 Ampola	E.V S.F 0,9% 1000mL	90 minutos	D1																
		Sulfato de Magnésio 10% 1000mg	1 Ampola																			
	8º.	Cisplatina	70-75mg/m²	E.V S.F 0,9% 500mL	120 minutos	D1																
	8º.	Manitol 20%	1 Frasco	250mL	120 minutos	D1																
	9º.	Hidratação	1 Frasco	E.V S.F 0,9% 1000mL	50 minutos	D1																
	10º.	S.F 0,9%	1 Frasco	E.V S.F 0,9% 100mL	10 minutos	D1																
	11º.	Dexametasona Comprimido 4mg	4mg	V.O	N.A	D2-D4 12/12 horas																
	12º.	Ondansetrona Comprimido 8mg	8mg	V.O	N.A	D2-D4 D9-D11 12/12 horas SUS																
Nivolumabe	Observações: Nivolumabe: Volume total da infusão não deve exceder 160mL, para pacientes com peso corporal <40kg o volume total de infusão não deve exceder 4mL/kg. A redução da dose não é recomendada. Não é necessário ajuste de dose em idosos, com insuficiência renal leve ou moderada ou com insuficiência hepática leve. Notas: - Nos ensaios clínicos, os pacientes poderiam ser tratados após a progressão, desde que apresentassem um benefício clínico e não apresentassem efeitos adversos, conforme avaliado pelo investigador. - Os doentes devem ser avaliados relativamente à resposta tumoral. - Nos primeiros meses após o início da imunoterapia, alguns pacientes podem apresentar exacerbação tumoral transitória (denominada "pseudo progressão" ou resposta imune). Isto pode manifestar-se como crescimento de lesões existentes ou desenvolvimento de novas lesões antes da posterior regressão do tumor. Embora isso seja raro (5%), pode-se considerar continuar o tratamento e realizar um segundo exame 4 a 6 semanas depois para confirmar a progressão, principalmente se o paciente permanecer bem. Foi observado recall de radiação com inibidores PD1; deve-se considerar o momento de início deste tratamento após um curso prolongado de radioterapia.																					
Cisplatina	Ajustes Posológicos: Nivolumabe: Elevações de AST, ALT ou bilirrubina total: Segundo Grau Suspende a(s)dose(s) até que os valores laboratoriais retornem aos valores da linha basal e o tratamento com corticosteroides, se necessário, seja concluído. Terceiro ou Quarto Grau-Descontinuar o tratamento permanentemente. Diarreia ou colite: Segundo Ou Terceiro Grau Suspende a(s) dose(s) até que os sintomas sejam resolvidos e o tratamento com corticosteroides seja concluído. Quarto Grau Descontinuar o tratamento permanentemente. Pneumonite: Segundo Grau Suspende a(s) dose(s)até que os sintomas sejam resolvidos, as anormalidades radiográficas melhorem, e o tratamento com corticosteroides seja concluído. Terceiro ou Quarto Grau Descontinuar o tratamento permanentemente. Hipotireoidismo, hipertireoidismo, hipofisite, insuficiência adrenal, diabetes: Segundo Ou Terceiro Grau Suspende a(s) dose(s) até que os sintomas sejam resolvidos e o tratamento com corticosteroides (se necessário para os sintomas de inflamação aguda) seja concluído. O tratamento deve ser mantido na presença de terapia de reposição hormonal, contanto que nenhum sintoma esteja presente. Quarto Grau Descontinuar o tratamento permanentemente. Erupção cutânea: Terceiro Grau Suspende a(s) dose(s) até que os sintomas estejam resolvidos e o tratamento com corticosteroides seja concluído. Quarto Grau Descontinuar o tratamento permanentemente.																					
Paclitaxel	Toxicidade renal: Segundo Ou Terceiro Grau Suspende a(s) dose(s) até que os valores de creatinina retornem aos valores da linha basal e o tratamento com corticosteroides seja concluído. Quarto Grau Descontinuar o tratamento permanentemente.																					
Nivolumabe	Ajustes posológicos: <table><tr><th colspan="2">Toxicidade hematológica</th></tr><tr><th colspan="2">Contagem Absoluta de Neutrófilos x 10⁹/L (exame de sangue pré-tratamento)</th></tr><tr><td>1.000 a menos de 1.500</td><td>O tratamento deve continuar se o paciente estiver clinicamente bem</td></tr><tr><td>500 a menos de 1.000</td><td>Adiar o tratamento até a recuperação</td></tr><tr><td>menos de 500</td><td>Atrasar o tratamento até a recuperação e reduzir o paclitaxel e a cisplatina em 25% nos ciclos subsequentes</td></tr><tr><td>Neutropenia febril, atraso prévio para mielossupressão ou neutropenia Quarto Grau por mais de 7 dias</td><td>Atrasar o tratamento até a recuperação e reduzir o paclitaxel e a cisplatina em 25% nos ciclos subsequentes</td></tr></table>										Toxicidade hematológica		Contagem Absoluta de Neutrófilos x 10 ⁹ /L (exame de sangue pré-tratamento)		1.000 a menos de 1.500	O tratamento deve continuar se o paciente estiver clinicamente bem	500 a menos de 1.000	Adiar o tratamento até a recuperação	menos de 500	Atrasar o tratamento até a recuperação e reduzir o paclitaxel e a cisplatina em 25% nos ciclos subsequentes	Neutropenia febril, atraso prévio para mielossupressão ou neutropenia Quarto Grau por mais de 7 dias	Atrasar o tratamento até a recuperação e reduzir o paclitaxel e a cisplatina em 25% nos ciclos subsequentes
Toxicidade hematológica																						
Contagem Absoluta de Neutrófilos x 10 ⁹ /L (exame de sangue pré-tratamento)																						
1.000 a menos de 1.500	O tratamento deve continuar se o paciente estiver clinicamente bem																					
500 a menos de 1.000	Adiar o tratamento até a recuperação																					
menos de 500	Atrasar o tratamento até a recuperação e reduzir o paclitaxel e a cisplatina em 25% nos ciclos subsequentes																					
Neutropenia febril, atraso prévio para mielossupressão ou neutropenia Quarto Grau por mais de 7 dias	Atrasar o tratamento até a recuperação e reduzir o paclitaxel e a cisplatina em 25% nos ciclos subsequentes																					

Recuperação prolongada com atraso superior a duas semanas ou terceiro atraso por mielossupressão	Adie o tratamento até a recuperação e reduza o paclitaxel a cisplatina em 50% nos ciclos subsequentes ou considere a interrupção
Plaquetas x 10 ⁹ /L (exame de sangue pré-tratamento)	
75 a menos de 100	O tratamento deverá continuar se o paciente estiver clinicamente bem.
50 a menos de 75	Adiar o tratamento até a recuperação
menos de 50	Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir o paclitaxel e a cisplatina em 25% nos ciclos subsequentes

Insuficiência renal	
Depuração de creatinina (mL/min)	
maior ou igual a 70	Não são necessárias modificações de dose
50 a menos de 70	Reduzir a cisplatina em 25%
30 a menos de 50	Reduzir em 50% ou considerar substituir a cisplatina por carboplatina
menos de 30	Interromper a quimioterapia e mudar o protocolo

Insuficiência hepática	
Disfunção hepática	
Mínimo	Reduzir em 25% cisplatina e paclitaxel
Leve	Reduzir em 25% cisplatina e paclitaxel
Moderado	Reduzir em 50% a cisplatina e paclitaxel
Grave	Reduzir em 50% a cisplatina e omitir o paclitaxel

Mucosite e estomatite	
Segundo Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade seja resolvida para Primeiro Grau ou menos e reduzir as doses para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir paclitaxel e cisplatina em 25% Terceira ocorrência: Reduzir paclitaxel e cisplatina em 50% Quarta ocorrência: Omitir cisplatina e paclitaxel.
Terceiro ou Quarto Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade seja resolvida para Primeiro Grau ou menos e reduzir as doses para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir cisplatina e paclitaxel em 50% Segunda ocorrência: Omitir cisplatina e paclitaxel.

Referência:
1. BC CANCER AGENCY.

Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via-Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo																						
	1º.	Akynzeo 300mg/0,56mg (não SUS) Cápsula ou	1 Cápsula	V.O	N.A	D1	21 dias	4 Ciclos	Alto	D1: 7:00 D8, D15: 2:30																						
		Ondansetrona	16mg	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1, D8, D15																										
	2º.	Dexametasona	20mg																													
	3º.	Vinorelbina	30mg/m²	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1, D8, D15																										
	4º.	Cloreto de Potássio 19,1%	2 Ampolas	E.V S.F 0,9% 1000mL	180 minutos	D1																										
		Sulfato de Magnésio 10% 1000mg	1 Ampola																													
	5º.	Cisplatina	80mg/m²	E.V S.F 0,9% 500mL	180 minutos	D1																										
	5º.	Manitol 20%	1 Frasco	250mL	180 minutos	D1																										
	6º.	Hidratação	1 Frasco	E.V S.F 0,9% 1000mL	50 minutos	D1																										
	7º.	S.F 0,9%	1 Frasco	E.V S.F 0,9% 100mL	10 minutos	D8, D15																										
8º.	Dexametasona Comprimido 4mg	4mg	V.O	N.A	D2-D4 12/12 horas																											
9º.	Ondansetrona Comprimido 8mg	8mg	V.O	N.A	D2-D4 D9-D11 D16-D18 12/12 horas SUS																											
Cisplatina Vinorelbina	Observações: Limitar infusão em cateter central, droga vesicante.																															
	Ajustes posológicos:																															
<table><tr><th colspan="2">Toxicidade hematológica</th></tr><tr><th colspan="2">Contagem Absoluta de Neutrófilos x 10³/L (exame de sangue pré-tratamento)</th></tr><tr><td>1.000 a menos de 1.500</td><td>O tratamento deve continuar se o paciente estiver clinicamente bem.</td></tr><tr><td>500 a menos de 1.000</td><td>Adiar o tratamento até a recuperação</td></tr><tr><td>menos de 500</td><td>Atrasar o tratamento até a recuperação e reduzir a cisplatina e a vinorelbina em 25% nos ciclos subsequentes</td></tr><tr><td>Neutropenia febril ou atraso prévio para mielossupressão</td><td>Atrasar o tratamento até a recuperação e reduzir a cisplatina e a vinorelbina em 25% nos ciclos subsequentes</td></tr><tr><td>Recuperação prolongada com atraso superior a duas semanas ou terceiro atraso por mielossupressão</td><td>Adie o tratamento até a recuperação e reduza a cisplatina e a vinorelbina em 50% nos ciclos subsequentes ou interrompa</td></tr><tr><th colspan="2">Plaquetas x 10³/L (exame de sangue pré-tratamento)</th></tr><tr><td>75 a menos de 100</td><td>Se o paciente estiver clinicamente bem pode ser apropriado continuar o tratamento</td></tr><tr><td>50 a menos de 75</td><td>Adiar o tratamento até a recuperação</td></tr><tr><td>menos de 50</td><td>Atrasar o tratamento até a recuperação e reduzir a cisplatina e a vinorelbina em 25% nos ciclos subsequentes</td></tr></table>											Toxicidade hematológica		Contagem Absoluta de Neutrófilos x 10³/L (exame de sangue pré-tratamento)		1.000 a menos de 1.500	O tratamento deve continuar se o paciente estiver clinicamente bem.	500 a menos de 1.000	Adiar o tratamento até a recuperação	menos de 500	Atrasar o tratamento até a recuperação e reduzir a cisplatina e a vinorelbina em 25% nos ciclos subsequentes	Neutropenia febril ou atraso prévio para mielossupressão	Atrasar o tratamento até a recuperação e reduzir a cisplatina e a vinorelbina em 25% nos ciclos subsequentes	Recuperação prolongada com atraso superior a duas semanas ou terceiro atraso por mielossupressão	Adie o tratamento até a recuperação e reduza a cisplatina e a vinorelbina em 50% nos ciclos subsequentes ou interrompa	Plaquetas x 10³/L (exame de sangue pré-tratamento)		75 a menos de 100	Se o paciente estiver clinicamente bem pode ser apropriado continuar o tratamento	50 a menos de 75	Adiar o tratamento até a recuperação	menos de 50	Atrasar o tratamento até a recuperação e reduzir a cisplatina e a vinorelbina em 25% nos ciclos subsequentes
Toxicidade hematológica																																
Contagem Absoluta de Neutrófilos x 10³/L (exame de sangue pré-tratamento)																																
1.000 a menos de 1.500	O tratamento deve continuar se o paciente estiver clinicamente bem.																															
500 a menos de 1.000	Adiar o tratamento até a recuperação																															
menos de 500	Atrasar o tratamento até a recuperação e reduzir a cisplatina e a vinorelbina em 25% nos ciclos subsequentes																															
Neutropenia febril ou atraso prévio para mielossupressão	Atrasar o tratamento até a recuperação e reduzir a cisplatina e a vinorelbina em 25% nos ciclos subsequentes																															
Recuperação prolongada com atraso superior a duas semanas ou terceiro atraso por mielossupressão	Adie o tratamento até a recuperação e reduza a cisplatina e a vinorelbina em 50% nos ciclos subsequentes ou interrompa																															
Plaquetas x 10³/L (exame de sangue pré-tratamento)																																
75 a menos de 100	Se o paciente estiver clinicamente bem pode ser apropriado continuar o tratamento																															
50 a menos de 75	Adiar o tratamento até a recuperação																															
menos de 50	Atrasar o tratamento até a recuperação e reduzir a cisplatina e a vinorelbina em 25% nos ciclos subsequentes																															
Se o tratamento precisar ser adiado no Dia 8, ele deverá ser omitido em vez de adiado e o próximo tratamento planejado para a data originalmente agendada, caso seja recuperado.																																
<table><tr><th colspan="2">Insuficiência renal</th></tr><tr><th colspan="2">Cr/Cl (mL/min) *</th></tr><tr><td>maior ou igual a 70</td><td>Não são necessárias modificações de dose</td></tr><tr><td>50 a menos de 70</td><td>Reduzir a cisplatina em 25%</td></tr><tr><td>30 a menos de 50</td><td>Reduzir a cisplatina em 50% ou considerar substituir a cisplatina por carboplatina</td></tr><tr><td>menos de 30</td><td>Considere substituir a cisplatina por carboplatina ou suspender a quimioterapia</td></tr><tr><td>Hemodiálise</td><td>Cisplatina HDI: dialisável; administrar 50% da dose após HD nos dias de diálise; DP: administrar 50% da dose; CRRT: administrar 75% da dose normal; HD: 37,5-50mg/m² a cada 3-4 semanas (50% de redução na dose); CAPD: 37,5-50mg/m² a cada 3-4 semanas (50% de redução na dose); CRRT: 60-75mg/m² a cada 3-4 semanas (25% de redução na dose)</td></tr></table>											Insuficiência renal		Cr/Cl (mL/min) *		maior ou igual a 70	Não são necessárias modificações de dose	50 a menos de 70	Reduzir a cisplatina em 25%	30 a menos de 50	Reduzir a cisplatina em 50% ou considerar substituir a cisplatina por carboplatina	menos de 30	Considere substituir a cisplatina por carboplatina ou suspender a quimioterapia	Hemodiálise	Cisplatina HDI: dialisável; administrar 50% da dose após HD nos dias de diálise; DP: administrar 50% da dose; CRRT: administrar 75% da dose normal; HD: 37,5-50mg/m² a cada 3-4 semanas (50% de redução na dose); CAPD: 37,5-50mg/m² a cada 3-4 semanas (50% de redução na dose); CRRT: 60-75mg/m² a cada 3-4 semanas (25% de redução na dose)								
Insuficiência renal																																
Cr/Cl (mL/min) *																																
maior ou igual a 70	Não são necessárias modificações de dose																															
50 a menos de 70	Reduzir a cisplatina em 25%																															
30 a menos de 50	Reduzir a cisplatina em 50% ou considerar substituir a cisplatina por carboplatina																															
menos de 30	Considere substituir a cisplatina por carboplatina ou suspender a quimioterapia																															
Hemodiálise	Cisplatina HDI: dialisável; administrar 50% da dose após HD nos dias de diálise; DP: administrar 50% da dose; CRRT: administrar 75% da dose normal; HD: 37,5-50mg/m² a cada 3-4 semanas (50% de redução na dose); CAPD: 37,5-50mg/m² a cada 3-4 semanas (50% de redução na dose); CRRT: 60-75mg/m² a cada 3-4 semanas (25% de redução na dose)																															

	Insuficiência hepática	
	Disfunção hepática	
	Leve	Reduzir a vinorelbina em 25%
	Moderado	Reduzir a vinorelbina em 50%
	Grave	Omitir vinorelbina
	Neuropatia periférica	
	Segundo Grau que está presente no início do próximo ciclo	Reduzir a cisplatina e a vinorelbina em 25%; se persistir, reduzir a cisplatina e a vinorelbina em 50%
	Terceiro ou Quarto Grau	Omitir cisplatina e vinorelbina
	Mucosite e estomatite	
	Segundo Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade seja resolvida para Primeiro Grau ou menos e reduzir as doses para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir cisplatina e vinorelbina em 25% Terceira ocorrência: Reduzir cisplatina e vinorelbina em 50% Quarta ocorrência: Omitir cisplatina e vinorelbina
	Terceiro ou Quarto Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir as doses para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir cisplatina e vinorelbina em 50% Segunda ocorrência: Omitir cisplatina e vinorelbina
	Referência: 1. The International Adjuvant Lung CANCER Trial Collaborative Group. Cisplatin-based adjuvant chemotherapy in patients with completely resected non-small-cell lung câncer; New England Journal of Medicine; Nº. 350; Pages: 351-360; 2004. WINTON, T.; et al. Vinorelbine plus cisplatin vs. observation in resected non-small-cell lung câncer; New England Journal of Medicine; Nº. 352; Page: 2589; 2005.	

Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo
Cemiplimabe	1º.	Paracetamol	1000mg	V.O 45 minutos antes	N.A	D1	21 dias	Contínuo até progressão da doença ou toxicidade inaceitável (até 2 anos)	Baixo	2:30
	2º.	Hidrocortisona	100mg	E.V S.F 0,9% 50mL	15 minutos	D1				
	3º.	Difenidramina	50mg	E.V S.F 0,9% 100mL	30 minutos	D1				
	4º.	Cimetidina	300mg	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1				
	5º.	Ondansetrona Comprimido 8mg	8mg	V.O	N.A	D1-D3 12/12h				
	6º.	Loperamida	4mg antes da infusão Seguido de 2mg a cada evento de diarreia (máximo 16mg/dia)	V.O	N.A	D1-D21 S.N				
	7º.	Cemiplimabe	350mg	E.V S.F 0,9%, S.G 5% 100mL [1-20mg/mL]	30 minutos	D1				
	8º.	S.F 0,9%	1 Frasco	E.V S.F 0,9% 100mL	10 minutos	D1				
Ajustes posológicos: A redução da dose não é recomendada Não é necessário ajuste de dose em idosos ou com insuficiência hepática leve ou renal. Referência: 1. Migden, M. R., D. Rischin, C. D. Schmults, et al. 2018. "PD-1 Blockade with Cemiplimab in Advanced Cutaneous Squamous-Cell Carcinoma." N Engl J Med 379(4):341-351. 2. Migden, M. R., N. I. Khushalani, A. L. S. Chang, et al. 2020. "Cemiplimab in locally advanced cutaneous squamous cell carcinoma: results from an open-label, phase 2, single-arm trial." Lancet Oncol 21(2):294-305. 3. Rischin, D., N. I. Khushalani, C. D. Schmults, et al. 2020. "Phase II study of cemiplimab in patients (pts) with advanced cutaneous squamous cell carcinoma (CSCC): Longer follow-up." J Clin Oncol 38(15_suppl):10018-10018. 4. Sezer, A., S. Kilickap, M. Gümüş, et al. 2021. "Cemiplimab monotherapy for first-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer with PD-L1 of at least 50%: a multicentre, open-label, global, phase 3, randomised, controlled trial." Lancet 397(10274):592-604.										

Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo
Crizotinibe	1º.	Crizotinibe Comprimido 200mg 250mg	250mg	V.O	12/12 horas	Contínuo	Contínuo	T.L. P.D.	Mínimo	Retirada 30 minutos
	Ajustes posológicos:									
	Toxicidade hematológica									
	Contagem Absoluta de Neutrófilos x 10⁹/L (exame de sangue pré-tratamento)									
	1.000 a menos de 1.500		O tratamento deve continuar se o paciente estiver clinicamente bem.							
	500 a menos de 1.000		Adiar o tratamento até a recuperação							
	menos de 500 ou neutropenia febril		Atrasar o tratamento até a recuperação e reduzir a dose da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir o crizotinibe para 200mg duas vezes ao dia Segunda ocorrência: Reduzir o crizotinibe para 250mg uma vez ao dia Terceira ocorrência: Descontinuar o crizotinibe							
	Plaquetas x 10⁹/L (exame de sangue pré-tratamento)									
	50 a menos de 100		A recomendação geral é adiar, porém se o paciente estiver clinicamente bem pode ser apropriado continuar o tratamento							
	25 a menos de 50		Adiar o tratamento até a recuperação							
	menos de 25		Atrasar o tratamento até a recuperação e reduzir a dose da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir o crizotinibe para 200mg duas vezes ao dia Segunda ocorrência: Reduzir o crizotinibe para 250mg uma vez ao dia Terceira ocorrência: Descontinuar o crizotinibe							
	Insuficiência renal									
	Depuração de creatinina (mL/min)									
	30 a 50		Não são necessárias modificações de dose							
	menos de 30		Reduzir o crizotinibe para 250mg uma vez ao dia A dose pode ser aumentada para 200mg duas vezes ao dia com base na segurança e tolerabilidade individual após pelo menos 4 semanas de tratamento							
	Insuficiência hepática									
	Não há dados disponíveis; usar com cautela em pacientes com insuficiência hepática									
	Durante o tratamento:									
	Transaminases (ALT e AST) +/- Bilirrubina									
	Primeiro Grau ou Segundo Grau		Não é necessária modificação de dose							
	Terceiro ou Quarto Grau com bilirrubina total 1,5 x LSN ou menos		Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos (3 x LSN ou menos) e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir o crizotinibe para 200mg duas vezes ao dia Segunda ocorrência: Reduzir o crizotinibe para 250mg uma vez um dia Terceira ocorrência: Descontinuar o crizotinibe							
	Terceiro ou Quarto Grau com bilirrubina total superior a 1,5 x LSN		Descontinuar o crizotinibe							
	Prolongamento do intervalo QT									
	Primeiro Grau ou Segundo Grau		Não é necessária modificação de dose							
	Terceiro Grau		Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir o crizotinibe para 200mg duas vezes ao dia Segunda ocorrência: Reduzir o crizotinibe para 250mg uma vez ao dia Terceira ocorrência: Descontinuar o crizotinibe							
	Quarto Grau		Descontinuar o crizotinibe							
	Bradicardia									
	Bradicardia sintomática			Adiar o tratamento até ficar assintomático ou com frequência cardíaca igual ou superior a 60 bpm. Identificar outros medicamentos que possam estar causando bradicardia e reduzir/cessar, se possível. Se alcançado, retomar o crizotinibe na dose de 250mg uma vez ao dia e considerar o aumento da dose conforme tolerado						
	Bradicardia com risco de vida			Adiar o tratamento até ficar assintomático ou com frequência cardíaca superior a 60 bpm. Identificar outros medicamentos que possam estar causando bradicardia e reduzir/cessar, se possível. Se alcançado, retomar o crizotinibe na dose de 250mg uma vez por dia com monitorização frequente. Se nenhum medicamento concomitante causando bradicardia for identificado, interrompa o crizotinibe.						
	Pneumonia Qualquer nota: Descontinuar o crizotinibe									
	Referência:									
	1. SHAW, A.; Crizotinib versus chemotherapy in advcaned ALK positive Lung câncer.									

Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo
	1º.	Difenidramina	50mg	E.V S.F 0,9% 100mL	30 minutos	D1	21 dias	6 Ciclos	Baixo	2:30
	2º.	Cimetidina	300mg	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1				
	3º.	Dexametasona	20mg	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1				
	4º.	Docetaxel	75mg/m²	E.V S.F 0,9% 250mL [0,3-0,74mg/mL]	60 minutos	D1				
	5º.	S.F 0,9%	1 Frasco	E.V S.F 0,9% 100mL	10 minutos	D1				
	6º.	Dexametasona Comprimido 4mg	4mg	V.O	N.A	D2-D4 12/12 horas				
Ajustes posológicos:										
Docetaxel	Toxicidade hematológica									
	Contagem Absoluta de Neutrófilos x 10 ⁹ /L (exame de sangue pré-tratamento)									
	1.000 a menos de 1.500		O tratamento deve continuar se o paciente estiver clinicamente bem.							
	500 a menos de 1.000		Adiar o tratamento até a recuperação							
	menos de 500		Atrasar o tratamento até a recuperação e reduzir o docetaxel em 25% nos ciclos subsequentes							
	Neutropenia febril		Atrasar o tratamento até a recuperação e reduzir o docetaxel em 25% nos ciclos subsequentes							
	Plaquetas x 10 ⁹ /L (exame de sangue pré-tratamento)									
	75 a menos de 100		O tratamento;							
	50 a menos de 75		Adiar o tratamento até a recuperação							
	menos de 50		Atrasar o tratamento até a recuperação e reduzir o docetaxel em 25% nos ciclos subsequentes							
	Insuficiência renal									
	Não são necessárias modificações de dose									
	Insuficiência hepática									
	Disfunção hepática									
	Mínimo			Reduzir o docetaxel em 25%						
	Leve			Reduzir o docetaxel em 50%						
	Moderado/grave			Omitir docetaxel						
	Neuropatia periférica									
	Segundo Grau que está presente no início do próximo ciclo			Reduzir o docetaxel em 25%; se persistir, reduzir o docetaxel em 50%						
	Terceiro ou Quarto Grau			Omitir docetaxel						
	Mucosite e estomatite									
	Segundo Grau			Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir o docetaxel em 25% Terceira ocorrência: Reduzir o docetaxel em 50% Quarta ocorrência: Omitir docetaxel						
	Terceiro ou Quarto Grau			Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir o docetaxel em 50% Segunda ocorrência: Omitir o docetaxel						
Referência:										
1. BC CANCER AGENCY.										

Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo
Erlotinibe	1º.	Erlotinibe Comprimido 150mg	150mg	V.O	1 vez ao dia	Contínuo	Contínuo	T.L. P.D.	Mínimo	Retirada 30 minutos
	Ajustes posológicos:									
	Insuficiência renal									
	Não são necessárias modificações de dose									
	Insuficiência hepática									
	Disfunção hepática									
	Leve/Moderado			Considere começar com 75mg e aumentar a dose para 100mg após 4 semanas se o medicamento for bem tolerado						
	Grave			Omitir erlotinibe						
	Diarréia									
	Segundo Grau			Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reiniciar com a dose anterior						
	Terceiro ou Quarto Grau			Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes em 50mg						
	Erupção cutânea acneiforme									
	Primeiro Grau ou Segundo Grau			Tratar erupção cutânea; nenhuma modificação de dose necessária						
	Terceiro Grau			Tratar erupção cutânea; atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes em 50mg						
	Referência:									
	1. MOK, T. J.; Journal of Clinical Oncology; 2009.									

Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo
Entrectinibe	1º.	Entrectinibe Comprimido 100mg 200mg	600mg	V.O	1 vez ao dia	Contínuo	Contínuo	T.L. P.D.	Mínimo	Retirada 30 minutos
	Ajustes posológicos:									
	Cronograma de redução da dose de entrectinibe									
	Dose inicial				600mg uma vez ao dia					
	Primeira redução da dose				400mg uma vez ao dia					
	Redução da segunda dose				200mg uma vez ao dia					
	*Considere descontinuar permanentemente o entrectinibe se o paciente não conseguir tolerar 200mg uma vez ao dia									
	Toxicidade hematológica									
	Contagem Absoluta de Neutrófilos x 10³/L (exame de sangue pré-tratamento)									
	1.000 a menos de 1.500				O tratamento deve continuar se o paciente estiver clinicamente bem					
	500 a menos de 1.000				Adiar o tratamento até a recuperação e depois retomar com a mesma dose ou reduzir para o próximo nível mais baixo					
	menos de 500 ou neutropenia febril				Adiar o tratamento até a recuperação e depois retomar com a mesma dose ou reduzir para o próximo nível mais baixo					
	Recomendações de dosagem renal									
	Não é necessária redução da dose na disfunção renal.									
	Insuficiência hepática									
	Na linha de base									
	Leve				Não é necessária modificação de dose					
	Moderado ou grave				Não há dados disponíveis porque não foram estudados					
	Transaminases (ALT e AST) +/- bilirrubina durante o tratamento									
	Primeiro ou Segundo Grau				Não é necessária modificação de dose					
	Terceiro Grau				Atrasar o tratamento até a recuperação para um grau menor ou igual ao grau 1 ou ao valor basal e então tratar da seguinte forma: Resolução dentro de 4 semanas: retomar com a mesma dose para a primeira recorrência, ou reduzir para o próximo nível de dose mais baixo para novas recorrências Sem resolução dentro de 4 semanas: permanentemente descontinuar entrectinibe					
	Quarto Grau				Atrasar o tratamento até a recuperação para um grau menor ou igual ao grau 1 ou ao valor basal e então tratar da seguinte forma: Resolução dentro de 4 semanas: retomar no próximo nível de dose mais baixo para a 1ª recorrência, ou descontinuar permanentemente o entrectinibe para novas recorrências Sem resolução dentro de 4 semanas: descontinuar permanentemente entrectinibe					
	ALT ou AST superior a 3 x LSN e bilirrubina superior a 1,5 x LSN (na ausência de colestase ou hemólise)				Descontinuar permanentemente o entrectinibe					
	Prolongamento do intervalo QTc									
	QTc 481 a 500mseg				Adiar o tratamento até a recuperação dos valores basais e depois retomar com a mesma dose					
	QTc maior que 500mseg				Adiar o tratamento até a recuperação dos valores basais e então retomar da seguinte forma: Os fatores que causam o prolongamento do intervalo QT são identificados e corrigidos: retomar na mesma dose Os fatores que causam o prolongamento do intervalo QT não são identificados: retomar no próximo nível de dose mais baixo					
	Prolongamento do intervalo QTc com sinais/sintomas de arritmia grave				Descontinuar permanentemente o entrectinibe					
	Insuficiência cardíaca congestiva									
	Segundo ou terceiro Grau				Adiar o tratamento até a recuperação para um nível inferior ou igual ao grau 1 e depois retomar com o próximo nível de dose mais baixo					
	Quarto Grau				Descontinuar permanentemente o entrectinibe					
	Efeitos no sistema nervoso central e distúrbios cognitivos									
	Intolerável Segundo				Adiar o tratamento até a recuperação para um nível inferior ou igual ao grau 1 ou ao valor basal e depois retomar com a mesma dose ou reduzir para o próximo nível de dose mais baixo, conforme clinicamente apropriado					
	Terceiro Grau				Adiar o tratamento até a recuperação para um nível inferior ou igual ao grau 1 ou ao valor basal e depois retomar com o próximo nível de dose mais baixo					
	Quarto Grau				Descontinuar permanentemente o entrectinibe					

	Hiperuricemia		
	Consequências sintomáticas ou com risco de vida de quarto grau	Iniciar medicação para redução de urato Adiar o tratamento até a melhora dos sinais ou sintomas, depois retomar com a mesma dose ou reduzir para o próximo nível de dose mais baixo	
	Distúrbios de visão		
	Segundo Grau ou superior	Adiar o tratamento até a melhoria ou estabilização e depois retomar com a mesma dose ou reduzir para o próximo nível de dose mais baixo, conforme clinicamente apropriado	
	Outras reações adversas		
	Terceiro ou Quarto Grau	Adiar o tratamento até a recuperação para o grau 1 ou linha de base e então tratar da seguinte forma: Resolução dentro de 4 semanas: retomar com a mesma dose ou no próximo nível de dose inferior Sem resolução dentro de 4 semanas ou reação recorrente de quarto grau descontinuar permanentemente entrectinibe	
Referência: 1. Drilon, A., S. Siena, R. Dziadziuszko, et al. 2020. "Entrectinib in ROS1 fusion-positive non-small-cell lung cancer: integrated analysis of three phase 1–2 trials." Lancet Oncol 21(2):261-270. 2. Dziadziuszko, R., M. G. Krebs, F. D. Braud, et al. 2021. "Updated Integrated Analysis of the Efficacy and Safety of Entrectinib in Locally Advanced or Metastatic ROS1 Fusion–Positive Non–Small-Cell Lung Cancer." J Clin Oncol 39(11):1253-1263.			

Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo
Gefitinibe	1º.	Gefitinibe Comprimido 250mg	250mg	V.O	1 vez ao dia	Contínuo	Contínuo	T.L. P.D.	Mínimo	Retirada 30 minutos
	Ajustes posológicos:									
	Insuficiência renal									
	Não é necessária modificação de dose									
	Insuficiência hepática									
	Disfunção hepática									
	Devido a metástases hepáticas			Não é necessária modificação de dose						
	Secundário ao tratamento			Omitir o tratamento se for grave						
	Diarréia									
	Segundo Grau		Adiar o tratamento até que a toxicidade seja resolvida para Primeiro Grau ou menos e reiniciar gefitinibe na dose de 250mg uma vez ao dia							
	Terceiro ou Quarto Grau		Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e considerar reiniciar com²50mg uma vez ao dia (Primeira ocorrência) ou dosagem em dias alternados (Segunda ocorrência)							
	Erupção cutânea acneiforme									
	Primeiro Grau ou Segundo Grau		Tratar erupção cutânea; nenhum atraso no tratamento é necessário							
	Terceiro Grau		Tratar erupção cutânea; atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e considerar reiniciar com²50mg uma vez ao dia (Primeira ocorrência) ou dosagem em dias alternados (Segunda ocorrência)							
	Referência:									
	1. MAEMONDO; et al. Gefitinib or Chemotherapy for Non-Small-Cell-Lung-CANCER with mutated EGFR.									

Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo
Lorlatinibe	1º.	Lorlatinibe Comprimido 25mg	100mg	V.O	1 vez ao dia	Contínuo	Contínuo	T.L. P.D.	Mínimo	Retirada 30 minutos
	Ajustes posológicos:									
	Cronograma de redução da dose de Lorlatinibe									
	Dose inicial			100mg uma vez ao dia						
	Primeira redução da dose			75mg uma vez ao dia						
	Redução da segunda dose			50mg uma vez ao dia						
	Se o paciente não conseguir tolerar 50mg uma vez ao dia, considerar a descontinuação permanente									
	Toxicidade hematológica									
	Contagem Absoluta de Neutrófilos x 10³/L (exame de sangue pré-tratamento)									
	1.000 a menos de 1.500		O tratamento deve continuar se o paciente estiver clinicamente bem							
	500 a menos de 1.000		Atrasar o tratamento até a recuperação e, em seguida, reintroduzir no mesmo nível de dose ou reduzir para o próximo nível de dose mais baixo							
	menos de 500 ou neutropenia febril		Atrasar o tratamento até a recuperação e reduzir a dose da seguinte forma: Primeira ocorrência: reintroduzir no mesmo nível de dose ou reduzir para o próximo nível de dose mais baixo Segunda ocorrência: reduzir lorlatinibe para o próximo nível de dose mais baixo Terceira ocorrência: reduzir lorlatinibe para o próximo nível de dose mais baixo ou considere a descontinuação permanente							
	Plaquetas x 10³/L (exame de sangue pré-tratamento)									
	50 a menos de 100		A recomendação geral é adiar, porém se o paciente estiver clinicamente bem pode ser apropriado continuar o tratamento							
	25 a menos de 50		Adiar o tratamento até a recuperação							
	menos de 25		Adiar o tratamento até a recuperação e reintroduzir no mesmo nível de dose ou reduzir para o próximo nível de dose mais baixo							
	Insuficiência renal									
	Depuração de creatinina (mL/min)									
	30 a 50			Não é necessária modificação de dose						
	menos de 30			Não há dados disponíveis, usar com cautela em pacientes com insuficiência renal						
	Insuficiência hepática									
	Disfunção hepática									
	Leve		Não é necessária modificação de dose							
	Moderado		Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou linha de base e então reintroduzir no mesmo nível de dose ou reduzir para o próximo nível de dose mais baixo							
	Grave		Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou linha de base e depois reduzir para o próximo nível de dose mais baixo. Se houver recorrência, descontinuar permanentemente o lorlatinibe							
	Toxicidades de elevação lipídica									
	Leve e Moderado: Colesteróis Triglicerídeos			Iniciar ou modificar terapia hipolipemiante* Continuar com a mesma dose de lorlatinibe						
	Grave: Colesteróis Triglicerídeos			Iniciar a terapia hipolipemiante ou aumentar a dosagem da terapia hipolipemiante em andamento ou mudar para uma nova terapia hipolipemiante* Continuar com a mesma dose de lorlatinibe sem interrupção						
	Intervenção Urgente: Colesteróis Triglicerídeos			Iniciar a terapia hipolipemiante ou aumentar a dosagem da terapia hipolipemiante em andamento ou mudar para uma nova terapia hipolipemiante* Adiar o tratamento até que a hiperlipidemia tenha resolvido para moderada ou leve antes de reintroduzir na mesma dose, maximizando a terapia hipolipemiante Se a hiperlipidemia grave recorrer apesar da terapêutica hipolipemiante máxima, reduzir o lorlatinibe para o próximo nível de dose mais baixo						
	*Rosuvastatina é a única estatinas de alta intensidade recomendadas com base no seu baixo envolvimento com as enzimas CYP 450									
	Humor, fala e distúrbios cognitivos									
	Primeiro Grau			Continuar o lorlatinibe no mesmo nível de dose e monitorar de perto Discutir intervenções de suporte não farmacológicas e farmacológicas caso os sintomas persistam ou piorem						
	Segundo Grau			Reduzir o lorlatinibe para o próximo nível de dose mais baixo Investigar causas reversíveis e considerar intervenções não farmacológicas e farmacológicas de suporte estabilizadoras do humor						
	Terceiro Grau			Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha sido resolvida para <Primeiro Grau ou valor basal e retomar no próximo nível de dose mais baixo Rever a intervenção não farmacológica e farmacológica de suporte						
	Quarto Grau			Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha sido resolvida para <Primeiro Grau ou valor basal e retomar com						

	dois níveis de dose abaixo Se houver recorrência de Terceiro Grau, descontinuar permanentemente o lorlatinibe Rever a intervenção não farmacológica e farmacológica de suporte
Neuropatia periférica	
Primeiro Grau	Continuar com lorlatinibe na mesma dose e monitorar de perto
Segundo Grau que está presente no início do próximo ciclo	Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reintroduzir na mesma dose ou no próximo nível de dose mais baixo
Terceiro Grau	Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou linha de base e retomar no próximo nível de dose mais baixo
Quarto Grau	Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou linha de base e retomar no próximo nível de dose mais baixo ou descontinuar lorlatinibe
Pneumonia	
Primeiro Grau	Não são necessárias modificações de dose
Segundo Grau	Adiar o tratamento até que a toxicidade retorne aos valores basais Descartar causas alternativas Considere o tratamento com corticosteróides Se ocorrer recorrência ou não houver recuperação após 6 semanas de suspensão do tratamento e tratamento com esteroides: descontinuar permanentemente lorlatinibe
Terceiro ou Quarto Grau	Descontinuar permanentemente o lorlatinibe
Prolongamento do intervalo QT	
Primeiro Grau ou Segundo Grau	Não é necessária modificação de dose Avaliar eletrólitos e medicamentos concomitantes. Corrija conforme apropriado.
Terceiro Grau	Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e retomar no próximo nível de dose mais baixo
Quarto Grau	Descontinuar permanentemente o lorlatinibe
Prolongamento do intervalo PR/bloqueio atrioventricular (AV)	
Bloqueio cardíaco de primeiro Grau (PR >200ms)	Considerar os efeitos dos medicamentos concomitantes e corrigir os desequilíbrios eletrolíticos (se presentes) Primeira ocorrência e assintomático: não é necessária modificação de dose Segunda ocorrência e/ou sintomática: atrasar o tratamento até a recuperação e recomear com a mesma dose ou reduzir para o próximo nível de dose mais baixo
Bloqueio cardíaco de segundo Grau	Considerar os efeitos dos medicamentos concomitantes e corrigir os desequilíbrios eletrolíticos (se presentes) Primeira ocorrência e assintomático: retardar o tratamento até a recuperação Repetir o ECG em 48 horas, se a resolução recomear com a mesma dose ou reduzir para o próximo nível de dose mais baixo Segunda ocorrência e/ou sintomática: retardar o tratamento até recuperação ou intervalo PR <200 mseg. Encaminhar para investigação cardíaca Recomeçar no próximo nível de dose mais baixo
Bloqueio cardíaco completo	Descontinuar permanentemente o lorlatinibe se for excluída etiologia confusa Considerar os efeitos dos medicamentos concomitantes e corrigir os desequilíbrios eletrolíticos (se presentes) Encaminhar para investigação cardíaca, o marcapasso pode ser indicado para sintomas graves associados ao bloqueio AV Adiar o tratamento até a recuperação Se colocado marca-passo, retomar na mesma dose Se não houver marca-passo, retome com o próximo nível de dose mais baixo quando os sintomas desaparecerem e o intervalo PR for <200 mseg.

Referência:

1. Shaw et al. First Line Lorlatinib or Crizotinib in advcaned ALK positive Lung CANCER; NEJM; 2020.

Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo								
Mobocertinibe	1º.	Mobocertinibe Cápsula 40mg	160mg	V.O	1 vez ao dia	Contínuo	Contínuo	T.L. P.D.	Mínimo	Retirada 30 minutos								
	Ajustes posológicos:																	
	Função renal alterada: Cl/Cr: <30 mL/minuto/1,73m2: Reduzir a dose de mobocertinibe em 50% (por exemplo, de 160 para 80mg, 120 para 40mg e 80 para 40mg); monitorar o intervalo QTc com mais frequência.																	
	Insuficiência Hepática: Não é necessário ajuste posológico.																	
	Ajuste para Toxicidade:																	
	<table><tr><th colspan="2">Níveis de redução de dosagem de mobocertinibe</th></tr><tr><td>Dose inicial habitual</td><td>160mg uma vez ao dia</td></tr><tr><td>Primeira redução da dose</td><td>120mg uma vez ao dia</td></tr><tr><td>Redução da segunda dose</td><td>80mg uma vez ao dia</td></tr></table>										Níveis de redução de dosagem de mobocertinibe		Dose inicial habitual	160mg uma vez ao dia	Primeira redução da dose	120mg uma vez ao dia	Redução da segunda dose	80mg uma vez ao dia
	Níveis de redução de dosagem de mobocertinibe																	
	Dose inicial habitual	160mg uma vez ao dia																
	Primeira redução da dose	120mg uma vez ao dia																
	Redução da segunda dose	80mg uma vez ao dia																
Modificações de dosagem de mobocertinibe para reações adversas																		
Reação adversa	Gravidade		Modificação da dosagem de mobocertinibe															
Toxicidade cardiovascular: Fração de ejeção diminuída (Fração de Ejeção Ventricular) ou insuficiência cardíaca	Segundo Grau diminuiu Fração de Ejeção Ventricular		Reter mobocertinibe até ≤Primeiro Grau ou linha de base. Se recuperar ao valor basal dentro de 2 semanas, retomar o mobocertinibe na mesma dose ou na próxima dose mais baixa. Se não recuperar o valor basal dentro de 2 semanas, descontinuar permanentemente o mobocertinibe.															
	≥Insuficiência cardíaca Segundo Grau ou Terceiro ou Quarto Grau diminuição da Fração de Ejeção Ventricular		Descontinuar permanentemente o mobocertinibe.															
Toxicidade cardiovascular: prolongamento do intervalo QTc e torsades de pointes	Intervalo QTc 481 a 500mseg (nota 2)		Primeira ocorrência: Suspende mobocertinibe até ≤Primeiro Grau ou linha de base. Após a recuperação, reinicie o mobocertinibe na mesma dose. Recorrência: Suspende mobocertinibe até ≤Primeiro Grau ou linha de base. Após a recuperação, reinicie o mobocertinibe na próxima dose mais baixa ou interrompa permanentemente o mobocertinibe.															
	Intervalo QTc ≥501mseg ou aumento do intervalo QTc >60mseg em relação ao valor basal (nota 3)		Primeira ocorrência: Suspende mobocertinibe até ≤Primeiro Grau ou linha de base. Após a recuperação, reinicie o mobocertinibe na próxima dose mais baixa ou interrompa permanentemente o mobocertinibe. Recorrência: Descontinuar permanentemente o mobocertinibe.															
	Torsades de pontas; taquicardia ventricular polimórfica; sinais/sintomas de arritmia grave (nota 4)		Descontinuar permanentemente o mobocertinibe.															
Toxicidade GI: Diarréia	Qualquer nota		Gerencie a diarreia imediatamente. Iniciar um agente antidiarreico (por exemplo, loperamida) ao primeiro sinal de diarreia ou aumento da frequência de evacuações e aumentar a ingestão de líquidos e eletrólitos.															
	Segundo Grau intolerável ou recorrente ou Terceiro Grau		Suspende o mobocertinibe até ≤Primeiro Grau e, em seguida, retomar o mobocertinibe na mesma dose ou na próxima dose mais baixa.															
	Quarto Grau		Primeira ocorrência: suspender o mobocertinibe até ≤Primeiro Grau e, em seguida, retomar o mobocertinibe na próxima dose mais baixa. Recorrência: Descontinuar permanentemente o mobocertinibe.															
Efeitos pancreáticos: aumento de lipase ou amilase	Terceiro Grau sem sinais ou sintomas		Suspende o mobocertinibe até ≤Primeiro Grau e, em seguida, retomar o mobocertinibe na mesma dose ou na próxima dose mais baixa. Se não houver recuperação para ≤Primeiro Grau em² semanas, descontinuar permanentemente o mobocertinibe.															
	Terceiro Grau com sinais ou sintomas		Suspende o mobocertinibe até ≤Primeiro Grau e, em seguida, retomar o mobocertinibe na próxima dose mais baixa. Se não houver recuperação para ≤Primeiro Grau em² semanas, descontinuar permanentemente o mobocertinibe.															
	Quarto Grau		Primeira ocorrência: Suspende o mobocertinibe até ≤Primeiro Grau. Se a recuperação ocorrer dentro de 2 semanas, retomar o mobocertinibe na próxima dose mais baixa. Se a recuperação não ocorrer dentro de 2 semanas, descontinuar permanentemente o mobocertinibe. Recorrência: Descontinuar permanentemente o mobocertinibe.															
Toxicidade pulmonar: doença pulmonar intersticial (DPI)/pneumonite	Qualquer nota		Suspende o mobocertinibe se houver suspeita de DPI/pneumonite. Descontinuar permanentemente o mobocertinibe se for confirmada DPI/pneumonite.															
Outras reações adversas	Terceiro Grau ou Segundo Grau intolerável ou recorrente		Suspende o mobocertinibe até ≤Primeiro Grau e, em seguida, retomar o mobocertinibe na mesma dose ou na próxima dose mais baixa.															
	Quarto Grau		Primeira ocorrência: Suspende o mobocertinibe até ≤Primeiro Grau. Se a recuperação ocorrer dentro de 2 semanas, retomar o mobocertinibe na próxima dose mais baixa. Se a recuperação não ocorrer dentro de 2 semanas, descontinuar permanentemente o mobocertinibe. Recorrência: Descontinuar permanentemente o mobocertinibe.															
Referência:																		
1. BC CANCER AGENCY.																		

Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo
Nivolumabe	1º.	Nivolumabe	480mg	E.V S.F 0,9% 100mL [1-10mg/mL]	30 minutos	D1	28 dias	T.L. P.D.	Mínimo	2:00
	2º.	S.F 0,9%	1 Frasco	E.V S.F 0,9% 100mL	10 minutos	D1				
	Observações: Volume total da infusão não deve exceder 160mL, para pacientes com peso corporal <40kg o volume total de infusão não deve exceder 4mL/kg. Manutenção durante dois anos. A redução da dose não é recomendada. Não é necessário ajuste de dose em idosos, com insuficiência renal leve ou moderada ou com insuficiência hepática leve. Nivolumabe: Elevações de AST, ALT ou bilirrubina total: Segundo Grau Suspende a(s)dose(s) até que os valores laboratoriais retornem aos valores da linha basal e o tratamento com corticosteroides, se necessário, seja concluído. Terceiro ou Quarto Grau Descontinuar o tratamento permanentemente. Diarreia ou colite: Segundo Ou Terceiro Grau Suspende a(s) dose(s) até que os sintomas sejam resolvidos e o tratamento com corticosteroides seja concluído. Quarto Grau Descontinuar o tratamento permanentemente. Pneumonite: Segundo Grau Suspende a(s) dose(s)até que os sintomas sejam resolvidos, as anormalidades radiográficas melhorem, e o tratamento com corticosteroides seja concluído. Terceiro ou Quarto Grau Descontinuar o tratamento permanentemente. Hipotireoidismo, hipertireoidismo, hipofisite, insuficiência adrenal, diabetes: Segundo Ou Terceiro Grau Suspende a(s) dose(s) até que os sintomas sejam resolvidos e o tratamento com corticosteroides (se necessário para os sintomas de inflamação aguda) seja concluído. O tratamento deve ser mantido na presença de terapia de reposição hormonal, contanto que nenhum sintoma esteja presente. Quarto Grau Descontinuar o tratamento permanentemente. Erupção cutânea: Terceiro Grau Suspende a(s) dose(s) até que os sintomas estejam resolvidos e o tratamento com corticosteroides seja concluído. Quarto Grau Descontinuar o tratamento permanentemente. Toxicidade renal: Segundo Ou Terceiro Grau Suspende a(s) dose(s) até que os valores de creatinina retornem aos valores da linha basal e o tratamento com corticosteroides seja concluído. Quarto Grau Descontinuar o tratamento permanentemente. Referência: 1. NEJM; 2017.									

Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo
Nivolumabe Low Dose	1º.	Nivolumabe	0,4mg/kg	E.V em B.S S.F 0,9% [1-10mg/mL]	30 minutos	D1	21 dias	T.L. P.D.	Mínimo	2:00
	2º.	S.F 0,9%	1 Frasco	E.V S.F 0,9% 100mL	10 minutos	D1				
	Observações: Volume total da infusão não deve exceder 4mL/kg. Manutenção durante dois anos. A redução da dose não é recomendada. Não é necessário ajuste de dose em idosos, com insuficiência renal leve ou moderada ou com insuficiência hepática leve. Nivolumabe: Elevações de AST, ALT ou bilirrubina total: Segundo Grau Suspende a(s)dose(s) até que os valores laboratoriais retornem aos valores da linha basal e o tratamento com corticosteroides, se necessário, seja concluído. Terceiro ou Quarto Grau Descontinuar o tratamento permanentemente. Diarreia ou colite: Segundo Ou Terceiro Grau Suspende a(s) dose(s) até que os sintomas sejam resolvidos e o tratamento com corticosteroides seja concluído. Quarto Grau Descontinuar o tratamento permanentemente. Pneumonite: Segundo Grau Suspende a(s) dose(s)até que os sintomas sejam resolvidos, as anormalidades radiográficas melhorem, e o tratamento com corticosteroides seja concluído. Terceiro ou Quarto Grau Descontinuar o tratamento permanentemente. Hipotireoidismo, hipertireoidismo, hipofisite, insuficiência adrenal, diabetes: Segundo Ou Terceiro Grau Suspende a(s) dose(s) até que os sintomas sejam resolvidos e o tratamento com corticosteroides (se necessário para os sintomas de inflamação aguda) seja concluído. O tratamento deve ser mantido na presença de terapia de reposição hormonal, contanto que nenhum sintoma esteja presente. Quarto Grau Descontinuar o tratamento permanentemente. Erupção cutânea: Terceiro Grau Suspende a(s) dose(s) até que os sintomas estejam resolvidos e o tratamento com corticosteroides seja concluído. Quarto Grau Descontinuar o tratamento permanentemente. Toxicidade renal: Segundo Ou Terceiro Grau Suspende a(s) dose(s) até que os valores de creatinina retornem aos valores da linha basal e o tratamento com corticosteroides seja concluído. Quarto Grau Descontinuar o tratamento permanentemente. Referência: 1. SOFIE JORIS, CHRISTEL FONTAINE, LORE DECOSTER, JACQUES VANDERAUWERA, KRIS THIELEMANS, WIM WAEPUT, JACQUES DE-GRÈVE; Efficacy of a Flat Low Dose of Nivolumab in Advanced Cancer: A Retrospective Case Series; Anticancer Research March 2022, 42 (3) 1433-1437;									

Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo
	1º.	Mesilato de Osimertinibe Comprimido 40mg 80mg	80mg	V.O	1 vez ao dia	Contínuo	Contínuo	T.L. P.D.	Mínimo	Retirada 30 minutos
Osimertinibe	Ajustes posológicos:									
	Insuficiência renal									
	Depuração de creatinina (mL/min)									
	15 a 50			Não são necessárias modificações de dose						
	menos de 15			Nenhuma informação disponível sobre modificação de dose						
	Insuficiência hepática									
	Disfunção hepática									
	Leve/Moderado			Não são necessárias modificações de dose						
	Grave			Osimertinibe não recomendado						
	Diarréia									
	Primeiro Grau ou Segundo Grau			Trate a diarreia. Não são necessárias modificações de dose						
	Terceiro ou Quarto Grau			Trate a diarreia. Adie o tratamento até que a toxicidade seja resolvida para Grau 0-2 e considere reiniciar osimertinibe da seguinte forma: Se resolvido para Grau 0-2 dentro de 3 semanas: considere reiniciar osimertinibe na mesma dose (80mg) ou numa dose mais baixa (40mg) Se NÃO resolvido para Grau 0-2 dentro de 3 semanas: descontinuar permanentemente osimertinibe						
	Doença pulmonar intersticial/pneumonite									
	Doença pulmonar intersticial/Pneumonite			PI recomenda a interrupção permanente do tratamento. A reintrodução pode ser considerada a critério do médico responsável pelo tratamento.						
	Prolongamento do intervalo QTc									
	QTc maior ou igual a 500 mseg em pelo menos 2 ECGs separados			Suspender o tratamento até que o intervalo QTc seja inferior a 481mseg ou recuperação até o valor basal se o QTc basal for maior ou igual a 481 mseg, então reinicie com uma dose reduzida (40mg)						
	Prolongamento do intervalo QTc com sinais/sintomas de arritmia grave			Interromper permanentemente o tratamento						
	Erupção cutânea acneiforme									
	Primeiro Grau ou Segundo Grau			Instituir medidas de suporte para alívio sintomático. Não são necessárias modificações de dose						
	Terceiro ou Quarto Grau (por exemplo, síndrome de Stevens-Johnson)			Instituir medidas de suporte para alívio sintomático, adiar o tratamento até que a toxicidade seja resolvida para Grau 0-2 e considerar reiniciar osimertinibe da seguinte forma: Se resolver para Grau 0-2 dentro de 3 semanas: considerar reiniciar osimertinibe na mesma dose (80mg) ou inferior dose (40mg) Se NÃO for resolvido para Grau 0-2 dentro de 3 semanas: descontinuar permanentemente osimertinibe						
	Todos os outros efeitos adversos									
	Primeiro Grau ou Segundo Grau			Trate os sintomas. Não são necessárias modificações de dose						
	Terceiro ou Quarto Grau			Trate os sintomas. Adie o tratamento até que a toxicidade seja resolvida para Grau 0-2 e considere reiniciar osimertinibe da seguinte forma: Se resolvido para Grau 0-2 dentro de 3 semanas: considere reiniciar osimertinibe na mesma dose (80mg) ou numa dose mais baixa (40mg) Se NÃO resolvido para Grau 0-2 dentro de 3 semanas: descontinuar permanentemente osimertinibe						
	Referência:									
	1. SORIA, J. Osimertinib in Untreated EGFR mutated Advcaned Non-Small-Cell-Lung-CANCER; NEJM; 2018.									

Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo																		
Pancoast Etoposídeo Cisplatina Concomitante Radioterapia Pré-operatório	1º.	Ondansetrona	16mg	E.V	15 minutos	D1-D5, D8 D29-D33, D36	28 dias	2 ciclos	Alto	D1: 6:00 D2-D5: 3:00 D8: 5:30																		
		Dexametasona	10mg	S.F 0,9% 100mL																								
	2º.	Etoposídeo	50mg/m²/dia	E.V S.F 0,9% 500mL S/PVC [0,2-0,4mg/mL]	60 minutos	D1-D5 D29-D33																						
	3º.	Sulfato de Magnésio 10%	1 ampola	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1, D8, D29, D36																						
	4º.	Cisplatina	50mg/m²	E.V S.F 0,9% 500mL	60 minutos	D1, D8, D29, D36																						
	5º.	Hidratação	1 Frasco	E.V S.F 0,9% 500mL	30 minutos	D1, D8, D29, D36																						
	6º.	S.F 0,9%	1 Frasco	E.V S.F 0,9% 100mL	10 minutos	D2-D5 D30-																						
	7º.	Dexametasona Comprimido 4mg	4mg	V.O	N.A	D2-D4 D9-D11 12/12 horas																						
		Ondansetrona Comprimido 8mg	8mg	V.O	N.A	D2-D4 D9-D11 12/12 horas																						
	Observações: A quimioterapia de indução e a radioterapia devem ser iniciadas dentro de 24 horas uma da outra. Pacientes com doença estável ou responsiva após terapia de indução concomitante à radioterapia procedem à toracotomia 3 a 5 semanas após quimioradioterapia. Ajustes posológicos:																											
<table><tr><td colspan="2">Toxicidade hematológica</td></tr><tr><td colspan="2">Contagem Absoluta de Neutrófilos x 10⁹/L (exame de sangue pré-tratamento)</td></tr><tr><td>500 a menos de 1.000</td><td>Adiar o tratamento até a recuperação</td></tr><tr><td>menos de 500</td><td>Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir a cisplatina e o etoposídeo em 25% nos ciclos subsequentes</td></tr><tr><td>Neutropenia febril</td><td>Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir a cisplatina e o etoposídeo em 25% nos ciclos subsequentes</td></tr><tr><td colspan="2">Plaquetas x 10⁹/L (exame de sangue pré-tratamento)</td></tr><tr><td>75 a menos de 100</td><td>O tratamento deve continuar se o paciente estiver clinicamente bem.</td></tr><tr><td>50 a menos de 75</td><td>Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir a cisplatina e o etoposídeo em 25% nos ciclos subsequentes</td></tr><tr><td>menos de 50</td><td>Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir a cisplatina e o etoposídeo em 25% nos ciclos subsequentes</td></tr></table>											Toxicidade hematológica		Contagem Absoluta de Neutrófilos x 10 ⁹ /L (exame de sangue pré-tratamento)		500 a menos de 1.000	Adiar o tratamento até a recuperação	menos de 500	Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir a cisplatina e o etoposídeo em 25% nos ciclos subsequentes	Neutropenia febril	Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir a cisplatina e o etoposídeo em 25% nos ciclos subsequentes	Plaquetas x 10 ⁹ /L (exame de sangue pré-tratamento)		75 a menos de 100	O tratamento deve continuar se o paciente estiver clinicamente bem.	50 a menos de 75	Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir a cisplatina e o etoposídeo em 25% nos ciclos subsequentes	menos de 50	Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir a cisplatina e o etoposídeo em 25% nos ciclos subsequentes
Toxicidade hematológica																												
Contagem Absoluta de Neutrófilos x 10 ⁹ /L (exame de sangue pré-tratamento)																												
500 a menos de 1.000	Adiar o tratamento até a recuperação																											
menos de 500	Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir a cisplatina e o etoposídeo em 25% nos ciclos subsequentes																											
Neutropenia febril	Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir a cisplatina e o etoposídeo em 25% nos ciclos subsequentes																											
Plaquetas x 10 ⁹ /L (exame de sangue pré-tratamento)																												
75 a menos de 100	O tratamento deve continuar se o paciente estiver clinicamente bem.																											
50 a menos de 75	Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir a cisplatina e o etoposídeo em 25% nos ciclos subsequentes																											
menos de 50	Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir a cisplatina e o etoposídeo em 25% nos ciclos subsequentes																											
<table><tr><td colspan="2">Insuficiência renal</td></tr><tr><td colspan="2">Cr/Cl (mL/min)</td></tr><tr><td>30 a menos de 50</td><td>Reduzir o etoposídeo em 25% e a cisplatina em 50% ou considerar substituir a cisplatina por carboplatina</td></tr><tr><td>menos de 30</td><td>Reduzir o etoposídeo em 50% e omitir a cisplatina; considere substituir cisplatina por carboplatina</td></tr><tr><td colspan="2">Insuficiência hepática</td></tr><tr><td colspan="2">Disfunção hepática</td></tr><tr><td>Leve</td><td>Reduzir o etoposídeo em 25%</td></tr><tr><td>Moderado</td><td>Reduzir o etoposídeo em 50%</td></tr><tr><td>Grave</td><td>Omitir etoposídeo</td></tr></table>											Insuficiência renal		Cr/Cl (mL/min)		30 a menos de 50	Reduzir o etoposídeo em 25% e a cisplatina em 50% ou considerar substituir a cisplatina por carboplatina	menos de 30	Reduzir o etoposídeo em 50% e omitir a cisplatina; considere substituir cisplatina por carboplatina	Insuficiência hepática		Disfunção hepática		Leve	Reduzir o etoposídeo em 25%	Moderado	Reduzir o etoposídeo em 50%	Grave	Omitir etoposídeo
Insuficiência renal																												
Cr/Cl (mL/min)																												
30 a menos de 50	Reduzir o etoposídeo em 25% e a cisplatina em 50% ou considerar substituir a cisplatina por carboplatina																											
menos de 30	Reduzir o etoposídeo em 50% e omitir a cisplatina; considere substituir cisplatina por carboplatina																											
Insuficiência hepática																												
Disfunção hepática																												
Leve	Reduzir o etoposídeo em 25%																											
Moderado	Reduzir o etoposídeo em 50%																											
Grave	Omitir etoposídeo																											
<table><tr><td colspan="2">Neuropatia periférica</td></tr><tr><td>Segundo Grau</td><td>Reduzir a cisplatina em 25%; se persistir, reduzir a cisplatina em 50%</td></tr><tr><td>Terceiro ou Quarto Grau</td><td>Omitir cisplatina</td></tr></table>											Neuropatia periférica		Segundo Grau	Reduzir a cisplatina em 25%; se persistir, reduzir a cisplatina em 50%	Terceiro ou Quarto Grau	Omitir cisplatina												
Neuropatia periférica																												
Segundo Grau	Reduzir a cisplatina em 25%; se persistir, reduzir a cisplatina em 50%																											
Terceiro ou Quarto Grau	Omitir cisplatina																											
<table><tr><td colspan="2">Mucosite e estomatite</td></tr><tr><td>Segundo Grau</td><td>Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução Segunda ocorrência: Reduzir cisplatina e etoposídeo em 25% Terceira ocorrência: Reduzir cisplatina e etoposídeo em 50% Quarta ocorrência: Cessar o tratamento</td></tr><tr><td>Terceiro ou Quarto Grau</td><td>Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir cisplatina e etoposídeo em 50% Segunda ocorrência: Interromper o tratamento</td></tr></table>											Mucosite e estomatite		Segundo Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução Segunda ocorrência: Reduzir cisplatina e etoposídeo em 25% Terceira ocorrência: Reduzir cisplatina e etoposídeo em 50% Quarta ocorrência: Cessar o tratamento	Terceiro ou Quarto Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir cisplatina e etoposídeo em 50% Segunda ocorrência: Interromper o tratamento												
Mucosite e estomatite																												
Segundo Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução Segunda ocorrência: Reduzir cisplatina e etoposídeo em 25% Terceira ocorrência: Reduzir cisplatina e etoposídeo em 50% Quarta ocorrência: Cessar o tratamento																											
Terceiro ou Quarto Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir cisplatina e etoposídeo em 50% Segunda ocorrência: Interromper o tratamento																											

	Referência: 1. Rusch, V. W., D. J. Giroux, M. J. Kraut, et al. 2007. "Induction chemoradiation and surgical resection for superior sulcus non-small-cell lung carcinomas: long-term results of southwest oncology group trial 9416 (intergroup trial 0160)." J Clin Oncol. 25(3):313-318. 2. Albain, K. S., R. S. Swann, V. W. Rusch, et al. 2009. "Radiotherapy plus chemotherapy with or without surgical resection for stage III non-small-cell lung cancer: a phase III randomised controlled trial." Lancet 374(9687):379-386. 3. Rusch, V. W., D. J. Giroux, M. J. Kraut, et al. 2001. "Induction chemoradiation and surgical resection for non-small cell lung carcinomas of the superior sulcus: Initial results of Southwest Oncology Group Trial 9416 (Intergroup Trial 0160)." J Thorac.Cardiovasc.Surg. 121(3):472-483.

Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo
	1º.	Pembrolizumabe	200mg	E.V S.F 0,9% 100mL [1-10mg/mL]	30 minutos	D1	21 dias	Máximo de 2 anos	Mínimo	2:00
	2º.	S.F 0,9%	1 Frasco	E.V S.F 0,9% 100mL	10 minutos	D1				
Pembrolizumabe	Redução da dose não é recomendada.									
	Não é necessário ajuste de dose em idosos, insuficiência renal leve ou moderada ou insuficiência hepática leve.									
	Hepatite imunitária: Os doentes devem ser monitorizados quanto a alterações da função hepática (no início do tratamento, periodicamente durante o tratamento e conforme indicado com base na avaliação clínica) e sintomas de hepatite e devem ser excluídas outras causas. Devem ser administrados corticosteroides (dose inicial de 0,5-1mg/kg/dia (para acontecimentos de Segundo Grau) e de 1-2mg/kg/dia (para acontecimentos de Maior ou igual ao Terceiro Grau) de Prednisona ou equivalente seguido de redução lenta) e, com base na gravidade do aumento das enzimas hepáticas, o Pembrolizumabe deve ser suspenso ou interrompido definitivamente.									
	Nefrite imunitária: Os doentes devem ser monitorizados quanto a alterações da função renal e devem ser excluídas outras causas de disfunção renal. Devem ser administrados corticosteroides para acontecimentos de Segundo Grau (dose inicial de 1-2mg/kg/dia de Prednisona ou equivalente seguido de redução lenta) e, com base na gravidade do aumento da creatinina, o Pembrolizumabe deve ser suspenso para nefrite de Segundo Grau e interrompido definitivamente para nefrite de Terceiro ou Quarto Grau.									
	Pneumonite imunitária: A suspeita de pneumonite deve ser confirmada através de exames imagiológicos e devem ser excluídas outras causas. Devem ser administrados corticosteroides para acontecimentos de Segundo Grau (dose inicial de 1-2mg/kg/dia de Prednisona ou equivalente, seguido de redução lenta); Pembrolizumabe deve ser suspenso para pneumonite de Segundo Grau, e interrompido definitivamente para pneumonite de Terceiro Grau, Quarto Grau ou Segundo Grau recorrente.									
	Endocrinopatias imunomediada: Relatou-se hipofisite. Monitorar os pacientes quanto a sinais e sintomas de hipofisite (incluindo hipopituitarismo e insuficiência adrenal secundária) e excluir outras causas. Administrar corticosteroides para tratar insuficiência adrenal secundária e reposição hormonal adicional conforme indicado clinicamente, suspender em caso de hipofisite moderada (Segundo Grau), suspender ou descontinuar em caso de hipofisite grave (Terceiro Grau) ou com risco de morte. (Quarto Grau). Relatou-se diabetes mellitus tipo 1, incluindo cetoacidose diabética. Monitorar os pacientes quanto a hiperglicemia ou outros sinais e sintomas de diabetes. Administrar insulina em caso de diabetes tipo 1 e suspender em caso de hiperglicemia grave até atingir o controle metabólico. Distúrbios tireoidianos foram relatados, e podem ocorrer a qualquer momento no tratamento; portanto, monitorar os pacientes quanto a alterações na função tireoidiana (no início do tratamento, periodicamente durante o tratamento e conforme indicado com base na avaliação clínica) e sinais e sintomas clínicos de distúrbios tireoidianos. O hipotireoidismo pode ser controlado com terapia de reposição sem interrupção do tratamento e sem corticosteroides. O hipertireoidismo pode ser controlado sintomaticamente. Suspender ou descontinuar em caso de hipertireoidismo grave (Terceiro Grau) ou com risco de morte (Quarto Grau).									
	Reações graves de pele: Reações graves de pele imunomediadas foram reportadas. Pacientes com suspeita de reações graves de pele devem ser monitorados e outras causas devem ser excluídas. Baseada na gravidade da reação adversa, suspender ou descontinuar permanentemente o tratamento e administrar corticosteróides. Foram reportados casos de síndrome de Stevens-Johnson (SJS) e necrólise epidérmica tóxica (NET), alguns casos com desfechos fatais, em pacientes tratados. Em caso de sinais ou sintomas de SJS ou NET, suspender o tratamento e encaminhar o paciente para atendimento especializado para avaliação e tratamento. Em caso de confirmação de SJS ou NET, descontinuar permanentemente o tratamento com Pembrolizumabe.									
	Reações relacionadas com a infusão: Reações graves à infusão, incluindo hipersensibilidade e anafilaxia, foram relatadas. Em caso de reações graves à infusão, parar a infusão e descontinuar permanentemente. Os pacientes com reação leve ou moderada à infusão podem continuar a receber Pembrolizumabe desde que mantidos sob cuidadosa observação; pode-se considerar a pré-medicação com antipirético e anti-histamínico.									
	Outras reações adversas imunomediada: As seguintes reações adversas imunomediadas clinicamente significantes adicionais foram relatadas em menos de 1% de pacientes tratados: uveíte, miosite, síndrome de Guillain-Barré e pancreatite. Têm sido relatados casos dessas reações adversas imunomediadas, alguns dos quais graves, em estudos clínicos ou no uso pós-comercialização. A seguinte reação adversa foi reportada em outros estudos clínicos ou em uso pós comercialização: miocardite. Rejeição de transplante de órgãos sólidos foi relatada no uso pós-comercialização em pacientes tratados. O tratamento pode aumentar o risco de rejeição em receptores de transplante de órgãos sólidos. Considere o benefício do tratamento com Pembrolizumabe versus o risco da possibilidade de rejeição de órgãos nesses pacientes.									
	Observações: Tratamento por dois anos.									
	Referência: 1. BC CANCER AGENCY.									

Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo
Sotorasibe	1º.	Sotorasibe Comprimido 120mg	960mg 8 comprimidos de 120mg	V.O	1 vez ao dia	Contínuo	Contínuo	T.L. P.D.	Mínimo	Retirada 30 minutos
	Ajustes posológicos:									
	Cronograma de redução da dose de sotorasibe									
	Nível de redução da dose				Dose		Número de comprimidos uma vez por dia			
	Dose inicial				960mg uma vez ao dia		8 comprimidos de 120mg			
	Primeira redução da dose				480mg uma vez ao dia		4 comprimidos de 120mg			
	Redução da segunda dose				240mg uma vez ao dia		2 comprimidos de 120mg			
	Se o paciente não conseguir tolerar 240mg uma vez ao dia, considerar a descontinuação permanente									
	Recomendações de dosagem renal									
	Cl/Cr (mL/min/1,73m²)				Dose recomendada					
	≥ 60				Não é necessária modificação de dose					
	<60				Este medicamento não foi estudado em pacientes com disfunção renal moderada ou grave					
	Insuficiência hepática									
	Disfunção hepática no início do estudo:									
	Leve ou moderado			Não é necessária modificação de dose						
	Forte			Não há dados disponíveis porque não foram estudados						
	Durante o tratamento:									
	Transaminases (ALT e AST) +/- Bilirrubina									
	AST ou ALT segundo grau com sintomas ou Maior que terceiro grau AST ou ALT			Adiar o tratamento até a recuperação para ≤ Primeiro Grau ou linha de base e então retomar o tratamento no nível de dose imediatamente inferior						
	AST ou ALT > 3 x LSN com bilirrubina total >2 x LSN na ausência de causas alternativas			Interromper permanentemente o tratamento						
	DPI/Pneumonite									
	Qualquer nota			Reter se houver suspeita de DPI/pneumonite Interromper permanentemente o tratamento se o diagnóstico for confirmado						
	Náusea, vômito ou diarreia									
	Maior ou igual que terceiro Grau apesar de cuidados de suporte apropriados			Adiar o tratamento até a recuperação para menor ou igual primeiro Grau ou linha de base e então retomar o tratamento no nível de dose imediatamente inferior						
	Outra toxicidade relacionada a medicamentos									
	Nota Maior ou igual que terceiro Grau			Adiar o tratamento até a recuperação para ≤ Primeiro Grau ou linha de base e então retomar o tratamento no nível de dose imediatamente inferior						
	Referência:									
	1. de Langen, A. J., M. L. Johnson, J. Mazieres, et al. 2023. "Sotorasib versus docetaxel for previously treated non-small-cell lung cancer with KRAS(G12C) mutation: a randomised, open-label, phase 3 trial." Lancet 401(10378):733-746.									

Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo
Tepotinibe	1º.	Tepotinibe Comprimido 250mg	500mg 2 comprimidos de 250mg	V.O	1 vez ao dia	Contínuo	Contínuo	T.L. P.D.	Mínimo	Retirada 30 minutos
	Ajustes posológicos:									
	Esquema de redução da dose de tepotinibe									
	Dose inicial			450mg uma vez ao dia						
	Redução da dose			225mg uma vez ao dia						
	Se o paciente não conseguir tolerar 225mg uma vez ao dia, considerar a descontinuação permanente									
	Recomendações de dosagem renal									
	Cl/Cr (mL/min/1,73m²)			Dose recomendada						
	≥ 30			Não é necessária modificação de dose						
	<30			Este medicamento não foi estudado em pacientes com disfunção renal grave						
	Insuficiência hepática									
	Disfunção hepática no início do estudo:									
	Leve ou moderado			Não é necessária modificação de dose						
	Forte			Não há dados disponíveis porque não foram estudados						
	Durante o tratamento:									
	Transaminases (ALT e AST) +/- Bilirrubina									
	Aumento de ALT/AST sem aumento de bilirrubina									
	Terceiro Grau			Atrasar o tratamento até a recuperação da linha de base: - Se recuperado dentro de 7 dias, retomar o tratamento com a mesma dose - Se a recuperação for > 7 dias, retomar o tratamento no próximo nível de dose mais baixo						
	Quarto Grau			Descontinuar permanentemente o tepotinibe						
	Aumento de ALT/AST com aumento de bilirrubina total na ausência de colestase ou hemólise									
	ALT e/ou AST superior a 3 vezes o LSN com bilirrubina total superior a 2 vezes o LSN			Descontinuar permanentemente o tepotinibe						
	Aumento da bilirrubina total sem aumento concomitante de ALT/AST									
	Terceiro Grau			Atrasar o tratamento até a recuperação da linha de base: - Se recuperado dentro de 7 dias, retomar o tratamento no próximo nível de dose mais baixo - Se a recuperação for > 7 dias, descontinuar permanentemente o tepotinibe						
	Quarto Grau			Descontinuar permanentemente o tepotinibe						
	DPI/Pneumonite									
	Qualquer nota			Reter se houver suspeita de DPI/pneumonite Descontinuar permanentemente o tepotinibe se o diagnóstico for confirmado						
	Outras reações adversas									
	Segundo Grau			Manter o nível de dose Se não for capaz de tolerar, considere adiar o tratamento até a resolução e, em seguida, retome o tratamento no próximo nível de dose mais baixo						
	Terceiro Grau			Adiar o tratamento até a resolução e depois retomar o tratamento no próximo nível de dose mais baixo						
	Quarto Grau			Descontinuar permanentemente o tepotinibe						
	Referência:									
	1. Paik, P. K., E. Felip, R. Veillon, et al. 2020. "Tepotinib in Non-Small-Cell Lung Cancer with MET Exon 14 Skipping Mutations." N Engl J Med 383(10):931-943.									

Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo	
Vinorelbina	1º.	Dexametasona	20mg	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1, D8	21 dias	4 Ciclos	Baixo	2:00	
	2º.	Vinorelbina	30mg/m²	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1, D8					
	3º.	S.F 0,9%	1 Frasco	E.V S.F 0,9% 100mL	10 minutos	D1, D8					
	Ajustes posológicos:										
	Toxicidade hematológica										
	Contagem Absoluta de Neutrófilos x 10³/L (exame de sangue pré-tratamento)										
	1.000 a menos de 1.500			O tratamento deve continuar se o paciente estiver clinicamente bem.							
	500 a menos de 1.000			Adiar o tratamento até a recuperação							
	menos de 500			Atrasar o tratamento até a recuperação e reduzir a vinorelbina em 25% nos ciclos subsequentes							
	Neutropenia febril ou atraso prévio para mielossupressão			Atrasar o tratamento até a recuperação e reduzir a vinorelbina em 25% nos ciclos subsequentes							
	Recuperação prolongada com atraso superior a duas semanas ou terceiro atraso para mielossupressão			Atrasar o tratamento até a recuperação e reduzir a vinorelbina em 50% nos ciclos subsequentes ou interromper							
	Plaquetas x 10³/L (exame de sangue pré-tratamento)										
	75 a menos de 100			A recomendação geral é adiar, porém se o paciente estiver clinicamente bem pode ser apropriado continuar o tratamento;							
	50 a menos de 75			Adiar o tratamento até a recuperação							
	menos de 50			Atrasar o tratamento até a recuperação e reduzir a vinorelbina em 25% nos ciclos subsequentes							
Se o tratamento precisar ser adiado no Dia 8, ele deverá ser omitido em vez de adiado e o próximo tratamento planejado para a data originalmente agendada, caso seja recuperado.											
Insuficiência renal											
Não são necessárias modificações de dose											
Insuficiência hepática											
Disfunção hepática											
Leve			Reduzir a vinorelbina em 25%								
Moderado			Reduzir a vinorelbina em 50%								
Grave			Omitir vinorelbina								
Neuropatia periférica											
Segundo Grau que está presente no início do próximo ciclo			Reduzir a vinorelbina em 25%; se persistir, reduzir a vinorelbina em 50%								
Terceiro ou Quarto Grau			Omitir vinorelbina								
Referência:											
1. Gridelli, C., F. Perrone, C. Gallo, et al. 2003. "Chemotherapy for elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer: the Multicenter Italian Lung Cancer in the Elderly Study (MILES) phase III randomized trial." J Natl.Cancer Inst. 95(5):362-372											
2. Gridelli, C. 1999. "Effects of vinorelbine on quality of life and survival of elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer. The Elderly Lung Cancer Vinorelbine Italian Study Group." J.Natl.Cancer Inst. 91(1):66-72.											

Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo
Vinorelbina Oral	1º.	Vinorelbina Cápsulas 20mg 30mg	60mg/m² por 3 semanas; Seguido de 80mg/m² (Dose Máx. 120mg)	V.O	1 vez ao dia	1 vez por semana	7 dias	T.L. P.D.	Moderado	Retirada 30 minutos
	Observações: Esquema com 60mg/m² D1 e D8 de 21/21 dias poderão ser escalonados para pacientes frágeis ou mesmo de idade avançada ou com histórico de toxicidade hematológica.									
	Ajustes posológicos:									
	Toxicidade hematológica									
	Contagem Absoluta de Neutrófilos x 10 ⁹ /L (exame de sangue pré-tratamento)									
	1.000 a menos de 1.500		O tratamento deve continuar se o paciente estiver clinicamente bem.							
	500 a menos de 1.000		Adiar o tratamento até a recuperação							
	menos de 500		Atrasar o tratamento até a recuperação e reduzir a vinorelbina em 25% nos ciclos subsequentes							
	Neutropenia febril ou atraso prévio para mielossupressão		Atrasar o tratamento até a recuperação e reduzir a vinorelbina em 25% nos ciclos subsequentes							
	Recuperação prolongada com atraso superior a duas semanas ou terceiro atraso para mielossupressão		Atrasar o tratamento até a recuperação e reduzir a vinorelbina em 50% nos ciclos subsequentes ou interromper							
	Plaquetas x 10 ⁹ /L (exame de sangue pré-tratamento)									
	75 a menos de 100		A recomendação geral é adiar, porém se o paciente estiver clinicamente bem pode ser apropriado continuar o tratamento;							
	50 a menos de 75		Adiar o tratamento até a recuperação							
	menos de 50		Atrasar o tratamento até a recuperação e reduzir a vinorelbina em 25% nos ciclos subsequentes							
	Se o tratamento precisar ser adiado no Dia 8, ele deverá ser omitido em vez de adiado e o próximo tratamento planejado para a data originalmente agendada, caso seja recuperado.									
	Insuficiência renal									
	Não são necessárias modificações de dose									
	Insuficiência hepática									
	Disfunção hepática									
	Leve		Reduzir a vinorelbina em 25%							
	Moderado		Reduzir a vinorelbina em 50%							
	Grave		Omitir vinorelbina							
	Neuropatia periférica									
	Segundo Grau que está presente no início do próximo ciclo		Reduzir a vinorelbina em 25%; se persistir, reduzir a vinorelbina em 50%							
	Terceiro ou Quarto Grau		Omitir vinorelbina							
Referência: 1. Jassem, J., P. Kosmidis, R. Ramlau, et al. 2003. "Vinorelbina oral em combinação com cisplatina: um novo regime ativo no câncer de pulmão de células não pequenas avançado." Ann.Oncol. 14(11):1634-1639. 2. Gridelli, C., F. Perrone, C. Gallo, et al. 2003. "Quimioterapia para pacientes idosos com câncer de pulmão de células não pequenas avançado: o ensaio randomizado de fase III do Multicenter Italian Lung Cancer in the Elderly Study (MILES)." J Natl.Cancer Inst. 95(5):362-372 3. Gridelli, C. 1999. "Efeitos da vinorelbina na qualidade de vida e sobrevivência de pacientes idosos com câncer de pulmão de células não pequenas avançado. Grupo de estudo italiano de vinorelbina para câncer de pulmão de idosos." J.Natl.Cancer Inst. 91(1):66-72. 4. Gridelli, C., C. Gallo, Maio M. Di, et al. 2004. "Um ensaio clínico randomizado de dois regimes de docetaxel (semanalmente vs 3 semanas) no tratamento de segunda linha do câncer de pulmão de células não pequenas. O estudo DISTAL 01." Br.J.Cancer. 91(12):1996-2004. 5. Depierre, A., G. Freyer, J. Jassem, et al. 2001. "Vinorelbina oral: viabilidade e perfil de segurança." Ann.Oncol. 12(12):1677-1681.										

12.5 Mesotelioma

Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo	
Bevacizumabe Carboplatina Pemetrexede (Modificado)	1º.	Bevacizumabe	15mg/kg	E.V S.F 0,9% 100mL	1º. 90 min 2º. 60 min Demais: 30 min	D1	21 dias	6 ciclos Para Mesotelioma Irressecável Neo-Adjuvância 4 Ciclos Com Radioterapia Seguir com o tratamento contínuo com bevacizumabe até progressão da doença ou toxicidade inaceitável	Alto	Primeira Aplicação: 8:30 Segunda Aplicação: 8:00 Demais: 7:30	
	2º.	Akynzeo 300mg/0,56mg (não SUS) Cápsula ou	1 Cápsula	V.O	N.A	D1					
		Ondansetrona	16mg	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1					
	3º.	Dexametasona	20mg								
	4º.	Pemetrexede	500mg/m²								E.V S.F 0,9% 100mL
	5º.	Carboplatina	AUC 5	E.V S.G 5% 500mL [0,5-2mg/m]	60 minutos	D1					
	6º.	S.F 0,9%	1 Frasco	E.V S.F 0,9% 100mL	10 minutos	D1					
	7º.	Dexametasona Comprimido 4mg	4mg	V.O	N.A	D2-D4 12/12 horas					
	8º.	Ondansetrona Comprimido 8mg	8mg	V.O	N.A	D2-D4 12/12 horas SUS					
	Ajustes posológicos:										
	Toxicidade hematológica										
	Contagem Absoluta de Neutrófilos x 10³/L (exame de sangue pré-tratamento)										
	1.000 a menos de 1.500			O tratamento deve continuar se o paciente estiver clinicamente bem.							
	500 a menos de 1.000			Adiar o tratamento até a recuperação							
	menos de 500			Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir o pemetrexede e a carboplatina em 25% nos ciclos subsequentes							
	Neutropenia febril			Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir o pemetrexede e a carboplatina em 25% nos ciclos subsequentes							
	Plaquetas x 10³/L (exame de sangue pré-tratamento)										
	75 a menos de 100			A recomendação geral é adiar, porém se o paciente estiver clinicamente bem pode ser apropriado continuar o tratamento							
	50 a menos de 75			Adiar o tratamento até a recuperação							
	menos de 50			Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir o pemetrexede e a carboplatina em 25% nos ciclos subsequentes							
	menos de 50 com sangramento			Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir o pemetrexede e a carboplatina em 50% nos ciclos subsequentes							
Insuficiência renal											
Cr/Cl (mL/min)											
maior ou igual a 70				Não são necessárias modificações de dose							
50 a menos de 70				Reduzir a carboplatina em 25%							
30 a menos de 50				Reduzir o pemetrexede e a carboplatina em 50%							
menos de 30				Reter quimioterapia							
Insuficiência hepática											
Não são necessárias modificações de dose											
Neuropatia periférica											
Segundo Grau que está presente no início do próximo ciclo				Reduzir a carboplatina em 25%; se persistir, reduzir em 50%							
Terceiro ou Quarto Grau				Omitir carboplatina							
Mucosite e estomatite											
Segundo Grau				Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir o pemetrexede e a carboplatina em 25% Terceira ocorrência: Reduzir o pemetrexede e a carboplatina em 50%							

	Quarta ocorrência: Omitir pemetrexede
Terceiro ou Quarto Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir o pemetrexede e a carboplatina em 50% Segunda ocorrência: Omitir pemetrexede

Diarréia	
Segundo Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir as doses para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir pemetrexede e a carboplatina em 25% Terceira ocorrência: Reduzir pemetrexede e a carboplatina em 50% Quarta ocorrência: Omitir pemetrexede e a carboplatina
Terceiro ou Quarto Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir as doses para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir pemetrexede e a carboplatina em 50% Segunda ocorrência: Omitir pemetrexede e a carboplatina

Bevacizumabe: Interrompa o bevacizumabe se ocorrer qualquer um dos seguintes: Evento hemorrágico maior ou igual ao Terceiro Grau, embolia pulmonar, evento cerebrovascular ou insuficiência arterial, evento tromboembólico arterial, hipertensão Quarto Grau ou hipertensão Terceiro Grau persistente, síndrome nefrótica, perfuração gastrointestinal ou formação de fístula, episódio de síndrome de leucoencefalopatia posterior reversível.

Observações:

Finalidade Neoadjuvante são 4 ciclos, seguido de cirurgia e Radioterapia Adjuvante-Mesotelioma Irressecável são 6 ciclos.

Referência:

1. Zalcman, G., J. Mazieres, J. Margery, et al. 2016. "Bevacizumab for newly diagnosed pleural mesothelioma in the Mesothelioma Avastin Cisplatin Pemetrexed Study (MAPS): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial." Lancet 387(10026):1405-1414.
2. Ceresoli, G. L., P. A. Zucali, A. G. Favaretto, et al. 2006. "Phase II study of pemetrexed plus carboplatin in malignant pleural mesothelioma." J Clin Oncol 24(9):1443-1448.
3. Reidy, D. L., K. Y. Chung, J. P. Timoney, et al. 2007. "Bevacizumab 5mg/kg can be infused safely over 10 minutes." J Clin Oncol. 25(19):2691-2695.
4. Ceresoli, G. L., P. A. Zucali, M. Mencoboni, et al. 2013. "Phase II study of pemetrexed and carboplatin plus bevacizumab as first-line therapy in malignant pleural mesothelioma." Br J Cancer 109(3):552-558.

Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo	
Bevacizumabe Cisplatina Pemetrexede (Modificado)	1º.	Bevacizumabe	15mg/kg	E.V S.F 0,9% 100mL	1º. 90 min 2º. 60 min Demais: 30 min	D1	21 dias	6 ciclos Para Mesotelioma Irressecável Neo-Adjuvância 4 Ciclos Com Radioterapia Seguir com o tratamento contínuo com bevacizumabe até progressão da doença ou toxicidade inaceitável	Alto	Primeira Aplicação: 8:30 Segunda Aplicação: 8:00 Demais: 7:30	
	2º.	Akynzeo 300mg/0,56mg (não SUS) Cápsula ou	1 Cápsula	V.O	N.A	D1					
		Ondansetrona	16mg	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1					
	3º.	Dexametasona	20mg								
	4º.	Pemetrexede	500mg/m²	E.V S.F 0,9% 100mL	10 minutos	D1					
	5º.	Cloreto de Potássio 19,1%	1 Ampola	E.V S.F 0,9% 1000mL	90 minutos	D1					
		Sulfato de Magnésio 10% 1000mg	1 Ampola								
	6º.	Cisplatina	75mg/m²	E.V S.F 0,9% 500mL	120 minutos	D1					
	6º.	Manitol 20%	1 Frasco	250mL	120 minutos	D1					
	7º.	Hidratação	1 Frasco	E.V S.F 0,9% 1000mL	50 minutos	D1					
	8º.	Dexametasona Comprimido 4mg	4mg	V.O	N.A	D2-D4 12/12 horas					
	9º.	Ondansetrona Comprimido 8mg	8mg	V.O	N.A	D2-D4 12/12 horas SUS					
	Ajustes posológicos:										
	Toxicidade hematológica										
	Contagem Absoluta de Neutrófilos x 10³/L (exame de sangue pré-tratamento)										
	1.000 a menos de 1.500			O tratamento deve continuar se o paciente estiver clinicamente bem.							
	500 a menos de 1.000			Adiar o tratamento até a recuperação							
	menos de 500			Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir o pemetrexede e a cisplatina em 25% nos ciclos subsequentes							
	Neutropenia febril			Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir o pemetrexede e a cisplatina em 25% nos ciclos subsequentes							
Plaquetas x 10³/L (exame de sangue pré-tratamento)											
75 a menos de 100			A recomendação geral é adiar, porém se o paciente estiver clinicamente bem pode ser apropriado continuar o tratamento								
50 a menos de 75			Adiar o tratamento até a recuperação								
menos de 50			Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir o pemetrexede e a cisplatina em 25% nos ciclos subsequentes								
menos de 50 com sangramento			Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir o pemetrexede e a cisplatina em 50% nos ciclos subsequentes								
Insuficiência renal											
Cr/Cl (mL/min)											
maior ou igual a 70				Não são necessárias modificações de dose							
50 a menos de 70				Reduzir a cisplatina em 25%							
30 a menos de 50				Reduzir o pemetrexede e a cisplatina em 50% ou considerar substituir a cisplatina por carboplatina							
menos de 30				Reter quimioterapia							
Insuficiência hepática											
Não são necessárias modificações de dose											
Neuropatia periférica											
Segundo Grau que está presente no início do próximo ciclo				Reduzir a cisplatina em 25%; se persistir, reduzir a cisplatina em 50%							
Terceiro ou Quarto Grau				Omitir cisplatina							
Mucosite e estomatite											
Segundo Grau			Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma:								

	Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir o pemetrexede em 25% Terceira ocorrência: Reduzir o pemetrexede em 50% Quarta ocorrência: Omitir pemetrexede
Terceiro ou Quarto Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir o pemetrexede em 50% Segunda ocorrência: Omitir pemetrexede

Diarréia	
Segundo Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir as doses para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir pemetrexede e cisplatina em 25% Terceira ocorrência: Reduzir pemetrexede e cisplatina em 50% Quarta ocorrência: Omitir pemetrexede e cisplatina
Terceiro ou Quarto Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir as doses para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir pemetrexede e cisplatina em 50% Segunda ocorrência: Omitir pemetrexede e cisplatina

Bevacizumabe: Interrompa o bevacizumabe se ocorrer qualquer um dos seguintes: Evento hemorrágico maior ou igual ao Terceiro Grau, embolia pulmonar, evento cerebrovascular ou insuficiência arterial, evento tromboembólico arterial, hipertensão Quarto Grau ou hipertensão Terceiro Grau persistente, síndrome nefrótica, perfuração gastrointestinal ou formação de fístula, episódio de síndrome de leucoencefalopatia posterior reversível.

Observações:

Finalidade Neoadjuvante são 4 ciclos, seguido de cirurgia e Radioterapia Adjuvante-Mesotelioma Irressecável são 6 ciclos.

Referência:

1. BC CANCER AGENCY.

Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo	
Carboplatina Pemetrexede	1º.	Akynzeo 300mg/0,56mg (não SUS) Cápsula ou	1 Cápsula	V.O	N.A	D1	21 dias	6 ciclos	Alto	3:00	
		Ondansetrona	16mg	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1					
	2º.	Dexametasona	20mg								
	3º.	Pemetrexede	500mg/m²	E.V S.F 0,9% 100mL	10 minutos	D1					
	4º.	Carboplatina	AUC 5	E.V S.G 5% 500mL [0,5-2mg/m]	60 minutos	D1					
	5º.	S.F 0,9%	1 Frasco	E.V S.F 0,9% 100mL	10 minutos	D1					
	6º.	Dexametasona Comprimido 4mg	4mg	V.O	N.A	D2-D4 12/12 horas					
	7º.	Ondansetrona Comprimido 8mg	8mg	V.O	N.A	D2-D4 12/12 horas SUS					
	Ajustes posológicos:										
	Toxicidade hematológica										
	Contagem Absoluta de Neutrófilos x 10º/L (exame de sangue pré-tratamento)										
	1.000 a menos de 1.500			O tratamento deve continuar se o paciente estiver clinicamente bem.							
	500 a menos de 1.000			Adiar o tratamento até a recuperação							
	menos de 500			Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir o pemetrexede e a carboplatina em 25% nos ciclos subsequentes							
Neutropenia febril			Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir o pemetrexede e a carboplatina em 25% nos ciclos subsequentes								
Plaquetas x 10º/L (exame de sangue pré-tratamento)											
75 a menos de 100			A recomendação geral é adiar, porém se o paciente estiver clinicamente bem pode ser apropriado continuar o tratamento								
50 a menos de 75			Adiar o tratamento até a recuperação								
menos de 50			Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir o pemetrexede e a carboplatina em 25% nos ciclos subsequentes								
menos de 50 com sangramento			Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir o pemetrexede e a carboplatina em 50% nos ciclos subsequentes								
Insuficiência renal											
Cr/Cl (mL/min)											
maior ou igual a 70				Não são necessárias modificações de dose							
50 a menos de 70				Reduzir a carboplatina em 25%							
30 a menos de 50				Reduzir o pemetrexede e a carboplatina em 50%							
menos de 30				Reter quimioterapia							
Insuficiência hepática											
Não são necessárias modificações de dose											
Neuropatia periférica											
Segundo Grau que está presente no início do próximo ciclo				Reduzir a carboplatina em 25%; se persistir, reduzir em 50%							
Terceiro ou Quarto Grau				Omitir carboplatina							
Mucosite e estomatite											
Segundo Grau				Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir o pemetrexede e a carboplatina em 25% Terceira ocorrência: Reduzir o pemetrexede e a carboplatina em 50% Quarta ocorrência: Omitir pemetrexede							
Terceiro ou Quarto Grau				Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir o pemetrexede e a carboplatina em 50%							

	Segunda ocorrência: Omitir pemetrexede	
	Diarréia	
	Segundo Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir as doses para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir pemetrexede e a carboplatina em 25% Terceira ocorrência: Reduzir pemetrexede e a carboplatina em 50% Quarta ocorrência: Omitir pemetrexede e a carboplatina
	Terceiro ou Quarto Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir as doses para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir pemetrexede e a carboplatina em 50% Segunda ocorrência: Omitir pemetrexede e a carboplatina
Referência: 1. Ceresoli, G. L., P. A. Zucali, A. G. Favaretto, et al. 2006. "Phase II study of pemetrexed plus carboplatin in malignant pleural mesothelioma." J Clin Oncol 24(9):1443-1448. 2. Katirtzoglou, N., I. Gkiozos, N. Makrilia, et al. 2010. "Carboplatin plus pemetrexed as first-line treatment of patients with malignant pleural mesothelioma: a phase II study." Clin Lung Cancer 11(1):30-35. 3. Castagneto, B., M. Botta, E. Aitini, et al. 2008. "Phase II study of pemetrexed in combination with carboplatin in patients with malignant pleural mesothelioma (MPM)." Ann Oncol 19(2):370-373. 4. Santoro, A., O'Brien, M.E. & Stahel, R. A et al. 2008. "Pemetrexed plus cisplatin or pemetrexed plus carboplatin for chemonaive patients with malignant pleural mesothelioma: results of the International Expanded Access Program." J Thorac Oncol. 3(7):756-63.		

Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo	
Cisplatina Pemetrexede	1º.	Akynzeo 300mg/0,56mg (não SUS) Cápsula ou	1 Cápsula	V.O	N.A	D1	21 dias	6 ciclos	Alto	5:30	
		Ondansetrona	16mg	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1					
	2º.	Dexametasona	20mg	E.V S.F 0,9% 100mL	10 minutos	D1					
	3º.	Pemetrexede	500mg/m²	E.V S.F 0,9% 100mL	10 minutos	D1					
	4º.	Cloreto de Potássio 19,1%	1 Ampola	E.V S.F 0,9% 1000mL	90 minutos	D1					
		Sulfato de Magnésio 10% 1000mg	1 Ampola								
	5º.	Cisplatina	75mg/m²	E.V S.F 0,9% 500mL	120 minutos	D1					
	5º.	Manitol 20%	1 Frasco	250mL	120 minutos	D1					
	6º.	Hidratação	1 Frasco	E.V S.F 0,9% 1000mL	50 minutos	D1					
	7º.	Dexametasona Comprimido 4mg	4mg	V.O	N.A	D2-D4 12/12 horas					
	8º.	Ondansetrona Comprimido 8mg	8mg	V.O	N.A	D2-D4 12/12 horas SUS					
	Ajustes posológicos:										
	Toxicidade hematológica										
	Contagem Absoluta de Neutrófilos x 10³/L (exame de sangue pré-tratamento)										
	1.000 a menos de 1.500			O tratamento deve continuar se o paciente estiver clinicamente bem.							
	500 a menos de 1.000			Adiar o tratamento até a recuperação							
	menos de 500			Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir o pemetrexede e a cisplatina em 25% nos ciclos subsequentes							
	Neutropenia febril			Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir o pemetrexede e a cisplatina em 25% nos ciclos subsequentes							
	Plaquetas x 10³/L (exame de sangue pré-tratamento)										
	75 a menos de 100			A recomendação geral é adiar, porém se o paciente estiver clinicamente bem pode ser apropriado continuar o tratamento							
	50 a menos de 75			Adiar o tratamento até a recuperação							
	menos de 50			Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir o pemetrexede e a cisplatina em 25% nos ciclos subsequentes							
	menos de 50 com sangramento			Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir o pemetrexede e a cisplatina em 50% nos ciclos subsequentes							
	Insuficiência renal										
	Cr/Cl (mL/min)										
	maior ou igual a 70				Não são necessárias modificações de dose						
	50 a menos de 70				Reduzir a cisplatina em 25%						
30 a menos de 50				Reduzir o pemetrexede e a cisplatina em 50% ou considerar substituir a cisplatina por carboplatina							
menos de 30				Reter quimioterapia							
Insuficiência hepática											
Não são necessárias modificações de dose											
Neuropatia periférica											
Segundo Grau que está presente no início do próximo ciclo				Reduzir a cisplatina em 25%; se persistir, reduzir a cisplatina em 50%							
Terceiro ou Quarto Grau				Omitir cisplatina							
Mucosite e estomatite											
Segundo Grau			Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir o pemetrexede em 25% Terceira ocorrência: Reduzir o pemetrexede em 50% Quarta ocorrência: Omitir pemetrexede								

Terceiro ou Quarto Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir o pemetrexede em 50% Segunda ocorrência: Omitir pemetrexede
Diarréia	
Segundo Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir as doses para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir pemetrexede e cisplatina em 25% Terceira ocorrência: Reduzir pemetrexede e cisplatina em 50% Quarta ocorrência: Omitir pemetrexede e cisplatina
Terceiro ou Quarto Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir as doses para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir pemetrexede e cisplatina em 50% Segunda ocorrência: Omitir pemetrexede e cisplatina

Referência:

1. Ceresoli, G. L., P. A. Zucali, A. G. Favaretto, et al. 2006. "Phase II study of pemetrexed plus carboplatin in malignant pleural mesothelioma." J Clin Oncol 24(9):1443-1448.
2. Hollen, P. J., R. J. Gralla, A. M. Liepa, et al. 2004. "Adapting the Lung Cancer Symptom Scale (LCSS) to mesothelioma: using the LCSS-Meso conceptual model for validation." Cancer 101(3):587-595.
3. Vogelzang, N. J., J. J. Rusthoven, J. Symanowski, et al. 2003. "Phase III study of pemetrexed in combination with cisplatin versus cisplatin alone in patients with malignant pleural mesothelioma." J.Clin Oncol. 21(14):2636-2644.

Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo
Nivolumabe 3 Ipilimumabe 1	1º.	Nivolumabe	3mg/kg	E.V S.F 0,9% 100mL [1-10mg/mL]	30 minutos	D1	14 dias	4 ciclos Depois Nivolumabe Manutenção	Mínimo	Primeira vez: 3:00
	2º.	Ipilimumabe	1mg/kg	E.V S.F 0,9% 1mL/mg [1-4mg/mL]	30 minutos	D1	42 dias			Nivolumabe: 1:30
	3º.	S.F 0,9%	1 Frasco	E.V S.F 0,9% 100mL	10 minutos	D1	14, 42 dias			Ipilimumabe: 2:30
	Observações: Quando aplicados no mesmo dia aguardar 30 minutos após o término da infusão do Nivolumabe antes de iniciar o Ipilimumabe. O esquema poderá ser aplicado por 17 ciclos seguido de manutenção com nivolumabe por 2 anos. Nivolumabe: Volume total da infusão não deve exceder 160mL, para pacientes com peso corporal <40kg o volume total de infusão não deve exceder 4mL/kg. Maior benefício em histologia não epitelial. Dose plana para Mesotelioma Pleural Maligno 360mg com Nivolumabe a cada 21 dias. Nivolumabe: A redução da dose não é recomendada. Não é necessário ajuste de dose em idosos, com insuficiência renal leve ou moderada ou com insuficiência hepática leve. Nivolumabe: Elevações de AST, ALT ou bilirrubina total: Segundo Grau Suspender a(s)dose(s) até que os valores laboratoriais retornem aos valores da linha basal e o tratamento com corticosteroides, se necessário, seja concluído. Terceiro ou Quarto Grau Descontinuar o tratamento permanentemente. Diarreia ou colite: Segundo Ou Terceiro Grau Suspender a(s) dose(s) até que os sintomas sejam resolvidos e o tratamento com corticosteroides seja concluído. Quarto Grau Descontinuar o tratamento permanentemente. Pneumonite: Segundo Grau Suspender a(s) dose(s)até que os sintomas sejam resolvidos, as anormalidades radiográficas melhorem, e o tratamento com corticosteroides seja concluído. Terceiro ou Quarto Grau Descontinuar o tratamento permanentemente. Hipotireoidismo, hipertireoidismo, hipofisite, insuficiência adrenal, diabetes: Segundo Ou Terceiro Grau Suspender a(s) dose(s) até que os sintomas sejam resolvidos e o tratamento com corticosteroides (se necessário para os sintomas de inflamação aguda) seja concluído. O tratamento deve ser mantido na presença de terapia de reposição hormonal, contanto que nenhum sintoma esteja presente. Quarto Grau Descontinuar o tratamento permanentemente. Erupção cutânea: Terceiro Grau Suspender a(s) dose(s) até que os sintomas estejam resolvidos e o tratamento com corticosteroides seja concluído. Quarto Grau Descontinuar o tratamento permanentemente. Toxicidade renal: Segundo Ou Terceiro Grau Suspender a(s) dose(s) até que os valores de creatinina retornem aos valores da linha basal e o tratamento com corticosteroides seja concluído. Quarto Grau Descontinuar o tratamento permanentemente. Ipilimumabe: Reações relacionadas com a infusão: Interromper a infusão e instituir tratamento médico apropriado. Dependendo da gravidade da reação relacionada com a infusão, ponderar descontinuar a infusão ou administrar esteroides e anti-histamínicos. Para reações à infusão graves ou potencialmente fatais, descontinuar o tratamento permanentemente interromper a infusão nos seguintes casos Gastrointestinais: sintomas graves (dor abdominal, diarreia grave ou alteração significativa do número de defecações, sangue nas fezes, hemorragia gastrointestinal, perfuração gastrointestinal). Hepáticas: elevações graves na aspartato aminotransferase (AST), alanina aminotransferase (ALT), bilirrubina total ou sintomas de hepatotoxicidade. Tecidos cutâneos: erupção cutânea potencialmente fatal (incluindo síndrome de Stevens-Johnson ou necrólise epidérmica tóxica) ou prurido grave disseminado interferindo com as atividades diárias ou requerendo intervenção médica. Neurológicas: aparecimento ou agravamento de neuropatia grave motora ou sensorial. Outros sistemas: nefrite, pneumonite, pancreatite, miocardite não infecciosa.									
Referência: 1. Larkin, J., V. Chiarion-Sileni, R. Gonzalez, et al. 2015. "Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma." N Engl J Med 373(1):23-34. 2. Baas, P., A. Scherpereel, A. K. Nowak, et al. 2021. "First-line nivolumab plus ipilimumab in unresectable malignant pleural mesothelioma (CheckMate 743): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial." Lancet 397(10272):375-386. 3. BAAS, P; et al. First-line nivolumab plus ipilimumab in unresectable malignant pleural mesothelioma (CheckMate 743): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial; Lancet; Nº. 397(10272); Nº. 375; 2021. 4. HELLMANN, M. D.; et al. NEJM; 2019.										

Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo	
Nivolumabe (Dose Plana) Ipilimumabe 1	1º.	Nivolumabe	360mg	E.V S.F 0,9% 100mL [1-10mg/mL]	30 minutos	D1	21 dias	17 ou até progressão da doença ou toxicidade inaceitável por até 2 anos	Mínimo	Primeira vez: 3:00	
	2º.	Ipilimumabe	1mg/kg	E.V S.F 0,9% 1mL/mg [1-4mg/mL]	30 minutos	D1	42 dias			Nivolumabe: 1:30	
	3º.	S.F 0,9%	1 Frasco	E.V S.F 0,9% 100mL	10 minutos	D1	14, 42 dias			Ipilimumabe: 2:30	
	Observações: Quando aplicados no mesmo dia aguardar 30 minutos após o término da infusão do Nivolumabe antes de iniciar o Ipilimumabe. O esquema poderá ser aplicado por 17 ciclos seguido de manutenção com nivolumabe por 2 anos. Nivolumabe: Volume total da infusão não deve exceder 160mL, para pacientes com peso corporal <40kg o volume total de infusão não deve exceder 4mL/kg. Maior benefício em histologia não epitelial. Dose plana para Mesotelioma Pleural Maligno 360mg com Nivolumabe a cada 21 dias. Nivolumabe: A redução da dose não é recomendada. Não é necessário ajuste de dose em idosos, com insuficiência renal leve ou moderada ou com insuficiência hepática leve. Nivolumabe: Elevações de AST, ALT ou bilirrubina total: Segundo Grau Suspender a(s)dose(s) até que os valores laboratoriais retornem aos valores da linha basal e o tratamento com corticosteroides, se necessário, seja concluído. Terceiro ou Quarto Grau Descontinuar o tratamento permanentemente. Diarreia ou colite: Segundo Ou Terceiro Grau Suspender a(s) dose(s) até que os sintomas sejam resolvidos e o tratamento com corticosteroides seja concluído. Quarto Grau Descontinuar o tratamento permanentemente. Pneumonite: Segundo Grau Suspender a(s) dose(s)até que os sintomas sejam resolvidos, as anormalidades radiográficas melhorem, e o tratamento com corticosteroides seja concluído. Terceiro ou Quarto Grau Descontinuar o tratamento permanentemente. Hipotireoidismo, hipertireoidismo, hipofisite, insuficiência adrenal, diabetes: Segundo Ou Terceiro Grau Suspender a(s) dose(s) até que os sintomas sejam resolvidos e o tratamento com corticosteroides (se necessário para os sintomas de inflamação aguda) seja concluído. O tratamento deve ser mantido na presença de terapia de reposição hormonal, contanto que nenhum sintoma esteja presente. Quarto Grau Descontinuar o tratamento permanentemente. Erupção cutânea: Terceiro Grau Suspender a(s) dose(s) até que os sintomas estejam resolvidos e o tratamento com corticosteroides seja concluído. Quarto Grau Descontinuar o tratamento permanentemente. Toxicidade renal: Segundo Ou Terceiro Grau Suspender a(s) dose(s) até que os valores de creatinina retornem aos valores da linha basal e o tratamento com corticosteroides seja concluído. Quarto Grau Descontinuar o tratamento permanentemente. Ipilimumabe: Reações relacionadas com a infusão: Interromper a infusão e instituir tratamento médico apropriado. Dependendo da gravidade da reação relacionada com a infusão, ponderar descontinuar a infusão ou administrar esteroides e anti-histamínicos. Para reações à infusão graves ou potencialmente fatais, descontinuar o tratamento permanentemente interromper a infusão nos seguintes casos Gastrointestinais: sintomas graves (dor abdominal, diarreia grave ou alteração significativa do número de defecações, sangue nas fezes, hemorragia gastrointestinal, perfuração gastrointestinal). Hepáticas: elevações graves na aspartato aminotransferase (AST), alanina aminotransferase (ALT), bilirrubina total ou sintomas de hepatotoxicidade. Tecidos cutâneos: erupção cutânea potencialmente fatal (incluindo síndrome de Stevens-Johnson ou necrólise epidérmica tóxica) ou prurido grave disseminado interferindo com as atividades diárias ou requerendo intervenção médica. Neurológicas: aparecimento ou agravamento de neuropatia grave motora ou sensorial. Outros sistemas: nefrite, pneumonite, pancreatite, miocardite não infecciosa.										
	Referência: 1. Larkin, J., V. Chiarion-Sileni, R. Gonzalez, et al. 2015. "Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma." N Engl J Med 373(1):23-34. 2. Baas, P., A. Scherpereel, A. K. Nowak, et al. 2021. "First-line nivolumab plus ipilimumab in unresectable malignant pleural mesothelioma (CheckMate 743): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial." Lancet 397(10272):375-386. 3. Tsao, A., P. Baas; A. Nowak et al. 2020. Evaluation of flat dosing for nivolumab + ipilimumab in first-line unresectable malignant pleural mesothelioma: CheckMate 743. Annals of Oncology (2020) 31 (suppl_7): S1441-S1451. 10.1016/annonc/annonc392 4. Hotta, K., N. Fujimoto, T. Kozuki, et al. 2020. "Nivolumab for the treatment of unresectable pleural mesothelioma." Expert Opin Biol Ther 20(2):109-114. 5. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology-Malignant Pleural Mesothelioma-NCCN Evidence Blocks™-Version 2.2021										

Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo	
Vinorelbina	1º.	Dexametasona	20mg	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1, D8	21 dias	6 Ciclos	Baixo	2:00	
	2º.	Vinorelbina	30mg/m²	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1, D8					
	3º.	S.F 0,9%	1 Frasco	E.V S.F 0,9% 100mL	10 minutos	D1, D8					
	Ajustes posológicos:										
	Toxicidade hematológica										
	Contagem Absoluta de Neutrófilos x 10³/L (exame de sangue pré-tratamento)										
	1.000 a menos de 1.500			O tratamento deve continuar se o paciente estiver clinicamente bem							
	500 a menos de 1.000			Adiar o tratamento até a recuperação							
	menos de 500			Atrasar o tratamento até a recuperação e reduzir a vinorelbina em 25% nos ciclos subsequentes							
	Neutropenia febril ou atraso prévio para mielossupressão			Atrasar o tratamento até a recuperação e reduzir a vinorelbina em 25% nos ciclos subsequentes							
	Recuperação prolongada com atraso superior a duas semanas ou terceiro atraso por mielossupressão			Atrasar o tratamento até a recuperação e reduzir a vinorelbina em 50% nos ciclos subsequentes ou interromper							
	Plaquetas x 10³/L (exame de sangue pré-tratamento)										
	75 a menos de 100			A recomendação geral é adiar, porém se o paciente estiver clinicamente bem pode ser apropriado continuar o tratamento;							
	50 a menos de 75			Adiar o tratamento até a recuperação							
	menos de 50			Atrasar o tratamento até a recuperação e reduzir a vinorelbina em 25% nos ciclos subsequentes							
Se o tratamento precisar ser adiado no Dia 8, ele deverá ser omitido em vez de adiado e o próximo tratamento planejado para a data originalmente agendada, caso seja recuperado.											
Insuficiência renal											
Não são necessárias modificações de dose											
Insuficiência hepática											
Disfunção hepática											
Leve			Reduzir a vinorelbina em 25%								
Moderado			Reduzir a vinorelbina em 50%								
Grave			Omitir vinorelbina								
Neuropatia periférica											
Segundo Grau que está presente no início do próximo ciclo			Reduzir a vinorelbina em 25%; se persistir, reduzir a vinorelbina em 50%								
Terceiro ou Quarto Grau			Omitir vinorelbina								
Referência:											
1. Zucali, P. A., M. Perrino, E. Lorenzi, et al. 2014. "Vinorelbine in pemetrexed-pretreated patients with malignant pleural mesothelioma." Lung Cancer 84(3):265-270.											
2. Baas, P., D. Fennell, K. M. Kerr, et al. 2015. "Malignant pleural mesothelioma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up." Ann Oncol 26 Suppl 5:v31-39.											
3. Stebbing, J., T. Powles, K. McPherson, et al. 2009. "The efficacy and safety of weekly vinorelbine in relapsed malignant pleural mesothelioma." Lung Cancer 63(1):94-97.											

Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo	
CAP Ciclofosfamida Cisplatina Doxorrubicina	1º.	Akynzeo 300mg/0,56mg (não SUS) Cápsula ou	1 Cápsula	V.O	N.A	D1	21 dias	6-8 Ciclos	Alto	6:30	
		Ondansetrona	16mg	E.V	15 minutos	D1					
	2º.	Dexametasona	20mg	S.F 0,9% 100mL							
	3º.	Doxorrubicina	50mg/m²	E.V S.F 0,9% 100mL	10 minutos	D1					
	4º.	Ciclofosfamida	500mg/m²	E.V S.F 0,9% 250mL	30 minutos	D1					
	5º.	Cloreto de Potássio 19,1%	1 Ampola	E.V	90 minutos	D1					
		Sulfato de Magnésio 10% 1000mg	1 Ampola	S.F 0,9% 1000mL							
	6º.	Cisplatina	50mg/m²	E.V S.F 0,9% 500mL	60 minutos	D1					
	7º.	Hidratação	1 Frasco	E.V S.F 0,9% 500mL	30 minutos	D1					
	8º.	Dexametasona Comprimido 4mg	4mg	V.O	N.A	D2-D4 12/12 horas					
	9º.	Ondansetrona Comprimido 8mg	8mg	V.O	N.A	D2-D4 12/12 horas SUS					
	Ajustes posológicos:										
	Toxicidade hematológica										
	Contagem Absoluta de Neutrófilos x 10³/L (exame de sangue pré-tratamento)										
	1.000 a menos de 1.500			O tratamento deve continuar se o paciente estiver clinicamente bem.							
	500 a menos de 1.000			Adiar o tratamento até a recuperação							
	menos de 500			Atrasar o tratamento até a recuperação e reduzir a doxorrubicina, ciclofosfamida e cisplatina em 25% nos ciclos subsequentes							
	Neutropenia febril			Atrasar o tratamento até a recuperação e reduzir a doxorrubicina, ciclofosfamida e cisplatina em 25% nos ciclos subsequentes							
	Plaquetas x 10³/L (exame de sangue pré-tratamento)										
	75 a menos de 100			Se o paciente estiver clinicamente bem pode ser apropriado continuar o tratamento							
	50 a menos de 75			Adiar o tratamento até a recuperação							
	menos de 50			Atrasar o tratamento até a recuperação e reduzir a doxorrubicina, ciclofosfamida e cisplatina em 25% nos ciclos subsequentes							
	Insuficiência renal										
	Depuração de creatinina (mL/min)										
	maior ou igual a 70				Não são necessárias modificações de dose						
	50 a menos de 70				Reduzir a cisplatina em 25%						
	30 a menos de 50				Reduzir a cisplatina em 50% e a ciclofosfamida em 25%						
menos de 30				Omitir a cisplatina e reduzir a ciclofosfamida em 50%							
Insuficiência hepática											
Disfunção hepática											
Leve				Reduzir a doxorrubicina em 25%							
Moderado				Reduzir a doxorrubicina em 50%							
Grave				Omitir doxorrubicina							
Neuropatia periférica											
Segundo, Terceiro ou Quarto Grau				Omitir a cisplatina e considerar terapia alternativa							
Mucosite e estomatite											
Segundo Grau			Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir as doses para os ciclos subsequentes da seguinte forma:								

		Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir doxorrubicina, ciclofosfamida e cisplatina em 25% Terceira ocorrência: Reduzir doxorrubicina, ciclofosfamida e cisplatina em 50% Quarta ocorrência: Suspender quimioterapia
	Terceiro ou Quarto Grau	Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir as doses para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir a doxorrubicina, ciclofosfamida e cisplatina em 50% Segunda ocorrência: Suspender a quimioterapia
Referência: 1. BC CANCER AGENCY.		



12.7.1 Doença Extensa/Avançada

Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo					
CAV Ciclofosfamida Doxorrubicina Vincristina	1º.	Akynzeo 300mg/0,56mg (não SUS) Cápsula ou	1 Cápsula	V.O	N.A	D1	21 dias	4 Ciclos	Alto	6:30					
		Ondansetrona	16mg	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1									
	2º.	Dexametasona	20mg												
	3º.	Doxorrubicina	40mg/m²	E.V S.F 0,9% 100mL	10 minutos	D1									
	4º.	Vincristina	2mg	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1									
	5º.	Ciclofosfamida	750mg/m²	E.V S.F 0,9% 250mL	30 minutos	D1									
	6º.	S.F 0,9%	1 Frasco	E.V S.F 0,9% 100mL	10 minutos	D1									
	7º.	Dexametasona Comprimido 4mg	4mg	V.O	N.A	D2-D4 12/12 horas									
	8º.	Ondansetrona Comprimido 8mg	8mg	V.O	N.A	D2-D4 12/12 horas SUS									
	Ajustes posológicos:														
	Toxicidade hematológica														
	Contagem Absoluta de Neutrófilos x 10³/L (exame de sangue pré-tratamento)														
	1.000 a menos de 1.500			O tratamento deve continuar se o paciente estiver clinicamente bem.											
	500 a menos de 1.000			Adiar o tratamento até a recuperação											
	menos de 500			Atrasar o tratamento até a recuperação e reduzir a doxorrubicina, ciclofosfamida em 25% nos ciclos subsequentes											
	Neutropenia febril			Atrasar o tratamento até a recuperação e reduzir a doxorrubicina, ciclofosfamida em 25% nos ciclos subsequentes											
	Plaquetas x 10³/L (exame de sangue pré-tratamento)														
	75 a menos de 100			Se o paciente estiver clinicamente bem pode ser apropriado continuar o tratamento											
	50 a menos de 75			Adiar o tratamento até a recuperação											
	menos de 50			Atrasar o tratamento até a recuperação e reduzir a doxorrubicina, ciclofosfamida em 25% nos ciclos subsequentes											
	Insuficiência renal														
	Depuração de creatinina (mL/min)														
	maior ou igual a 70				Não são necessárias modificações de dose										
	50 a menos de 70				Reduzir a ciclofosfamida em 10%										
	30 a menos de 50				Reduzir a ciclofosfamida em 25%										
	menos de 30				Reduzir a ciclofosfamida em 50%										
	Insuficiência hepática														
	Disfunção hepática														
	Leve				Reduzir a doxorrubicina em 25%										
	Moderado				Reduzir a doxorrubicina em 50%										
	Grave				Omitir doxorrubicina										
	Neuropatia periférica														
	Segundo Grau que está presente no início do próximo ciclo				Reduzir a vincristina em 25%; se persistente, reduzir a vincristina em 50%										
	Terceiro ou Quarto Grau				Omitir vincristina										
	Mucosite e estomatite														
	Segundo Grau				Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir as doses para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir doxorrubicina, ciclofosfamida e vincristina em 25% Terceira ocorrência: Reduzir doxorrubicina, ciclofosfamida e vincristina em 50%										

		Quarta ocorrência: Suspende quimioterapia
	Terceiro ou Quarto Grau	Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir as doses para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir a doxorubicina, ciclofosfamida e vincristina em 50% Segunda ocorrência: Suspende a quimioterapia

Referência:

1. Roth, B. J., D. H. Johnson, L. H. Einhorn, et al. 1992. "Randomized study of cyclophosphamide, doxorubicin, and vincristine versus etoposide and cisplatin versus alternation of these two regimens in extensive small-cell lung cancer: a phase III trial of the Southeastern Cancer Study Group." J Clin Oncol 10(2):282-291.

2. Von Pawel J., J. H. Schiller, F. A. Shepherd, et al. 1999. "Topotecan versus cyclophosphamide, doxorubicin, and vincristine for the treatment of recurrent small-cell lung cancer." J Clin Oncol. 17(2):658-667.



Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo																		
Carboplatina Etoposídeo	1º.	Akynzeo 300mg/0,56mg (não SUS) Cápsula ou	1 Cápsula	V.O	N.A	D1	21 dias	4 ciclos	Alto	D1: 3:30 D2-D3: 3:00																		
		Ondansetrona	16mg	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1-D3																						
	2º.	Dexametasona	10mg																									
	3º.	Etoposídeo	100mg/m²/dia	E.V S.F 0,9% 500mL S/PVC [0,2-0,4mg/mL]	60 minutos	D1-D3																						
	4º.	Carboplatina	AUC 5	E.V S.G 5% 500mL [0,5-10mg/mL]	60 minutos	D1																						
	5º.	S.F 0,9%	1 Frasco	E.V S.F 0,9% 100mL	10 minutos	D1-D3																						
	6º.	Ondansetrona Comprimido 8mg	8mg	V.O	N.A	D2-D4 12/12 horas SUS																						
	Anotações: Para pacientes selecionados, pode ser apropriado substituir a carboplatina por cisplatina. O etoposídeo oral pode ser substituído pelo etoposídeo intravenoso na dose de conversão correta. Não há evidências que suportem isso, mas circunstâncias clínicas podem justificar o uso de etoposídeo oral neste esquema e nesta população de pacientes. A dose oral padrão de etoposídeo é aproximadamente o dobro da dose intravenosa efetiva de etoposídeo, ou seja, 200mg/m² (oralmente) = 100mg/m² (por via intravenosa). A predição de doses orais com base em doses intravenosas pode não ser confiável; recomenda-se titular a dose oral para obter o efeito máximo e minimizar a toxicidade. Observações: Esquemas com Etoposídeo 120mg/m² podem ser escalonados. Ajustes posológicos:																											
	<table><tr><td colspan="2">Toxicidade hematológica</td></tr><tr><td colspan="2">Contagem Absoluta de Neutrófilos x 10⁹/L (exame de sangue pré-tratamento)</td></tr><tr><td>500 a menos de 1.000</td><td>Adiar o tratamento até a recuperação</td></tr><tr><td>menos de 500</td><td>Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir a carboplatina e o etoposídeo em 25% nos ciclos subsequentes</td></tr><tr><td>Neutropenia febril</td><td>Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir a carboplatina e o etoposídeo em 25% nos ciclos subsequentes</td></tr><tr><td colspan="2">Plaquetas x 10⁹/L (exame de sangue pré-tratamento)</td></tr><tr><td>75 a menos de 100</td><td>O tratamento deve continuar se o paciente estiver clinicamente bem.</td></tr><tr><td>50 a menos de 75</td><td>Adiar o tratamento até a recuperação</td></tr><tr><td>menos de 50</td><td>Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir a carboplatina e o etoposídeo em 25% nos ciclos subsequentes</td></tr></table>										Toxicidade hematológica		Contagem Absoluta de Neutrófilos x 10 ⁹ /L (exame de sangue pré-tratamento)		500 a menos de 1.000	Adiar o tratamento até a recuperação	menos de 500	Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir a carboplatina e o etoposídeo em 25% nos ciclos subsequentes	Neutropenia febril	Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir a carboplatina e o etoposídeo em 25% nos ciclos subsequentes	Plaquetas x 10 ⁹ /L (exame de sangue pré-tratamento)		75 a menos de 100	O tratamento deve continuar se o paciente estiver clinicamente bem.	50 a menos de 75	Adiar o tratamento até a recuperação	menos de 50	Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir a carboplatina e o etoposídeo em 25% nos ciclos subsequentes
	Toxicidade hematológica																											
	Contagem Absoluta de Neutrófilos x 10 ⁹ /L (exame de sangue pré-tratamento)																											
	500 a menos de 1.000	Adiar o tratamento até a recuperação																										
	menos de 500	Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir a carboplatina e o etoposídeo em 25% nos ciclos subsequentes																										
Neutropenia febril	Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir a carboplatina e o etoposídeo em 25% nos ciclos subsequentes																											
Plaquetas x 10 ⁹ /L (exame de sangue pré-tratamento)																												
75 a menos de 100	O tratamento deve continuar se o paciente estiver clinicamente bem.																											
50 a menos de 75	Adiar o tratamento até a recuperação																											
menos de 50	Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir a carboplatina e o etoposídeo em 25% nos ciclos subsequentes																											
<table><tr><td colspan="2">Insuficiência renal</td></tr><tr><td colspan="2">Cr/Cl (mL/min)</td></tr><tr><td>30 a menos de 50</td><td>Reduzir o etoposídeo em 25% e a carboplatina recalcular a dose de carboplatina usando a fórmula de Calvert</td></tr><tr><td>menos de 30</td><td>Reduzir o etoposídeo em 50% e recalcular a dose de carboplatina usando a fórmula de Calvert</td></tr><tr><td colspan="2">Insuficiência hepática</td></tr><tr><td colspan="2">Disfunção hepática</td></tr><tr><td>Leve</td><td>Reduzir o etoposídeo em 25%</td></tr><tr><td>Moderado</td><td>Reduzir o etoposídeo em 50%</td></tr><tr><td>Grave</td><td>Omitir etoposídeo</td></tr></table>										Insuficiência renal		Cr/Cl (mL/min)		30 a menos de 50	Reduzir o etoposídeo em 25% e a carboplatina recalcular a dose de carboplatina usando a fórmula de Calvert	menos de 30	Reduzir o etoposídeo em 50% e recalcular a dose de carboplatina usando a fórmula de Calvert	Insuficiência hepática		Disfunção hepática		Leve	Reduzir o etoposídeo em 25%	Moderado	Reduzir o etoposídeo em 50%	Grave	Omitir etoposídeo	
Insuficiência renal																												
Cr/Cl (mL/min)																												
30 a menos de 50	Reduzir o etoposídeo em 25% e a carboplatina recalcular a dose de carboplatina usando a fórmula de Calvert																											
menos de 30	Reduzir o etoposídeo em 50% e recalcular a dose de carboplatina usando a fórmula de Calvert																											
Insuficiência hepática																												
Disfunção hepática																												
Leve	Reduzir o etoposídeo em 25%																											
Moderado	Reduzir o etoposídeo em 50%																											
Grave	Omitir etoposídeo																											
<table><tr><td colspan="2">Mucosite e estomatite</td></tr><tr><td>Segundo Grau</td><td>Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução Segunda ocorrência: Reduzir carboplatina e etoposídeo em 25% Terceira ocorrência: Reduzir carboplatina e etoposídeo em 50% Quarta ocorrência: Cessar o tratamento</td></tr><tr><td>Terceiro ou Quarto Grau</td><td>Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir carboplatina e etoposídeo em 50% Segunda ocorrência: Interromper o tratamento</td></tr></table>										Mucosite e estomatite		Segundo Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução Segunda ocorrência: Reduzir carboplatina e etoposídeo em 25% Terceira ocorrência: Reduzir carboplatina e etoposídeo em 50% Quarta ocorrência: Cessar o tratamento	Terceiro ou Quarto Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir carboplatina e etoposídeo em 50% Segunda ocorrência: Interromper o tratamento													
Mucosite e estomatite																												
Segundo Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução Segunda ocorrência: Reduzir carboplatina e etoposídeo em 25% Terceira ocorrência: Reduzir carboplatina e etoposídeo em 50% Quarta ocorrência: Cessar o tratamento																											
Terceiro ou Quarto Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir carboplatina e etoposídeo em 50% Segunda ocorrência: Interromper o tratamento																											

	Referência: 1. Skarlos, D. V., E. Samantas, P. Kosmidis, et al. 1994. "Randomized comparison of etoposide-cisplatin vs. etoposide-carboplatin and irradiation in small-cell lung cancer. A Hellenic Co-operative Oncology Group study." Ann.Oncol 5(7):601-607. 2. Kosmidis, P. A., E. Samantas, G. Fountzilas, et al. 1994. "Cisplatin/etoposide versus carboplatin/etoposide chemotherapy and irradiation in small cell lung cancer: a randomized phase III study. Hellenic Cooperative Oncology Group for Lung Cancer Trials." Semin.Oncol. 21(3 Suppl 6):23-30. 3. Rossi, A., M. Di Maio, P. Chiodini, et al. 2012. "Carboplatin- or cisplatin-based chemotherapy in first-line treatment of small-cell lung cancer: the COCIS meta-analysis of individual patient data." J Clin Oncol 30(14):1692-1698.



Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo					
	1º.	Akynzeo 300mg/0,56mg (não SUS) Cápsula ou	1 Cápsula	V.O	N.A	D1	21 dias	4 ciclos	Alto	D1: 3:30 D2-D3: 3:00					
		Ondansetrona	16mg	E.V	15 minutos	D1-D3									
	2º.	Dexametasona	10mg	S.F 0,9% 100mL											
	3º.	Etoposídeo	100mg/m²/dia	E.V S.F 0,9% 500mL S/PVC [0,2-0,4mg/mL]	60 minutos	D1									
	4º.	Etoposídeo	200mg/m²/dia	V.O SF 0,9% mesmo volume do remédio por seringa. [10mg/mL]	Tomada 1 vez ao dia	D2-D3									
	5º.	Carboplatina	AUC 5	E.V S.G 5% 500mL [0,5-10mg/mL]	60 minutos	D1									
	6º.	S.F 0,9%	1 Frasco	E.V S.F 0,9% 100mL	10 minutos	D1-D3									
	7º.	Ondansetrona Comprimido 8mg	8mg	V.O	N.A	D2-D4 12/12 horas SUS									
	Anotações: Para pacientes selecionados, pode ser apropriado substituir a Carboplatina por cisplatina. O etoposídeo oral pode ser substituído pelo etoposídeo intravenoso na dose de conversão correta. Não há evidências que suportem isso, mas circunstâncias clínicas podem justificar o uso de etoposídeo oral neste esquema e nesta população de pacientes. A dose oral padrão de etoposídeo é aproximadamente o dobro da dose intravenosa efetiva de etoposídeo, ou seja, 200mg/m² (oralmente) = 100mg/m² (por via intravenosa). A predição de doses orais com base em doses intravenosas pode não ser confiável; recomenda-se titular a dose oral para obter o efeito máximo e minimizar a toxicidade. Observações: Esquemas com Etoposídeo no D1-120mg/m² podem ser escalonados. O Medicamento etoposídeo oral é manipulado pela farmácia da quimioterapia, foi descontinuada a apresentação comprimido. A estabilidade após preparo é de 10 dias sob refrigeração 2º. à 8°C; O paciente deverá misturar o medicamento com suco de laranja para ingeri-lo. Ajustes posológicos:														
	Carboplatina Etoposídeo Oral	Toxicidade hematológica													
Contagem Absoluta de Neutrófilos x 10 ⁹ /L (exame de sangue pré-tratamento)															
500 a menos de 1.000		Adiar o tratamento até a recuperação													
menos de 500		Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir a carboplatina e o etoposídeo em 25% nos ciclos subsequentes													
Neutropenia febril		Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir a carboplatina e o etoposídeo em 25% nos ciclos subsequentes													
Plaquetas x 10 ⁹ /L (exame de sangue pré-tratamento)															
75 a menos de 100		O tratamento deve continuar se o paciente estiver clinicamente bem.													
50 a menos de 75		Adiar o tratamento até a recuperação													
menos de 50		Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir a carboplatina e o etoposídeo em 25% nos ciclos subsequentes													
Insuficiência renal															
Cr/Cl (mL/min)															
30 a menos de 50		Reduzir o etoposídeo em 25% e a carboplatina recalcular a dose de carboplatina usando a fórmula de Calvert													
menos de 30		Reduzir o etoposídeo em 50% e recalcular a dose de carboplatina usando a fórmula de Calvert													
Insuficiência hepática															
Disfunção hepática															
Leve		Reduzir o etoposídeo em 25%													
Moderado		Reduzir o etoposídeo em 50%													
Grave		Omitir etoposídeo													
Mucosite e estomatite															
Segundo Grau		Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução Segunda ocorrência: Reduzir carboplatina e etoposídeo em 25%													

		Terceira ocorrência: Reduzir carboplatina e etoposídeo em 50% Quarta ocorrência: Cessar o tratamento
	Terceiro ou Quarto Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir carboplatina e etoposídeo em 50% Segunda ocorrência: Interromper o tratamento
	Referência: 1. Johnson, D. H., J. C. Ruckdeschel, J. H. Keller, et al. 1991. "A randomized trial to compare intravenous and oral etoposide in combination with cisplatin for the treatment of small cell lung cancer." Cancer. 67(1 Suppl):245-249. 2. Rossi, A., M. Di Maio, P. Chiodini, et al. 2012. "Carboplatin- or cisplatin-based chemotherapy in first-line treatment of small-cell lung cancer: the COCIS meta-analysis of individual patient data." J Clin Oncol 30(14):1692-1698.	



Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo	
Carboplatina Etoposídeo Atezolizumabe	1º.	Atezolizumabe	1200mg	E.V S.F 0,9% 250mL [3,2-16,8mg/mL]	Primeira aplicação: 60 minutos Demais aplicações: 30 minutos	D1	21 dias	4-6 ciclos Seguido de manutenção com Atezolizumabe Ate P.D ou T.L	Alto	Primeira: D1: 4:30 D2-D3: 3:00 Demais: D1: 3:30 D2-D3: 3:00	
	2º.	Ondansetrona	16mg	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1-D3					
		Dexametasona	10mg								
	3º.	Akynzeo 300mg/0,56mg (não SUS) Cápsula ou	1 Cápsula	V.O	N.A	D1					
	4º.	Etoposídeo	100mg/m²/dia	E.V S.F 0,9% 500mL S/PVC [0,2-0,4mg/mL]	60 minutos	D1-D3					
	5º.	Carboplatina	AUC 5	E.V S.G 5% 500mL [0,5-10mg/mL]	60 minutos	D1					
	6º.	S.F 0,9%	1 Frasco	E.V S.F 0,9% 100mL	10 minutos	D1-D3					
	7º.	Ondansetrona Comprimido 8mg	8mg	V.O	N.A	D4-D6 12/12 horas SUS					
	Observações: Após quatro-seis ciclos, seguidos de manutenção com Atezolizumabe. Atezolizumabe monoterapia esquema de dosagem alternativa 1680mg a cada 28 dias a partir do ciclo 5										
	Ajustes posológicos:										
	Toxicidade hematológica										
Contagem Absoluta de Neutrófilos x 10º/L (exame de sangue pré-tratamento)											
500 a menos de 1.000			Adiar o tratamento até a recuperação								
menos de 500			Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir a carboplatina e o etoposídeo em 25% nos ciclos subsequentes								
Neutropenia febril			Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir a carboplatina e o etoposídeo em 25% nos ciclos subsequentes								
Plaquetas x 10º/L (exame de sangue pré-tratamento)											
75 a menos de 100			O tratamento deve continuar se o paciente estiver clinicamente bem.								
50 a menos de 75			Adiar o tratamento até a recuperação								
menos de 50			Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir a carboplatina e o etoposídeo em 25% nos ciclos subsequentes								
Insuficiência renal											
Cr/Cl (mL/min)											
30 a menos de 50			Reduzir o etoposídeo em 25% e a carboplatina recalcular a dose de carboplatina usando a fórmula de Calvert								
menos de 30			Reduzir o etoposídeo em 50% e recalcular a dose de carboplatina usando a fórmula de Calvert								
Insuficiência hepática											
Disfunção hepática											
Leve			Reduzir o etoposídeo em 25%								
Moderado			Reduzir o etoposídeo em 50%								
Grave			Omitir etoposídeo								
Mucosite e estomatite											
Segundo Grau			Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução Segunda ocorrência: Reduzir carboplatina e etoposídeo em 25% Terceira ocorrência: Reduzir carboplatina e etoposídeo em 50% Quarta ocorrência: Cessar o tratamento								
Terceiro ou Quarto Grau			Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir carboplatina e etoposídeo em 50% Segunda ocorrência: Interromper o tratamento								

	Atezolizumabe: Pneumonite imunorrelacionada: Segundo Grau Tratamento deve ser suspenso para pneumonite Segundo Grau e deve ser introduzida prednisona 1-2mg/kg/dia ou equivalente. Se os sintomas melhorarem para ≤Primeiro Grau, reduza os corticosteroides gradualmente durante ≥1 mês. Tratamento pode ser reiniciado se o evento melhorar até ≤Primeiro Grau dentro de 12 semanas e os corticosteroides tiverem sido reduzidos para ≤10mg de prednisona ou equivalente por dia. Terceiro ou Quarto Grau Tratamento deve ser permanentemente descontinuado para pneumonite Graus 3 ou 4. Hepatite imunorrelacionada: Segundo Grau Tratamento deve ser suspenso se eventos de Segundo Grau (ALT ou AST >3 a 5xLSN ou bilirrubina no sangue >1,5 a 3xLSN) persistirem por mais do que 5 a 7 dias e devem ser introduzidos 1-2mg/kg/dia de prednisona ou equivalente. Se os eventos melhorarem para ≤Primeiro Grau, reduza gradualmente os corticosteroides durante ≥1 mês. Tratamento pode ser reiniciado se o evento melhorar para ≤Primeiro Grau dentro de 12 semanas e os corticosteroides tiverem sido reduzidos para ≤10mg de prednisona ou equivalente por dia. Terceiro ou Quarto Grau Tratamento deve ser permanentemente descontinuado para eventos Terceiro ou Quarto Grau (ALT ou AST >5x LSN ou bilirrubina no sangue >3xLSN). Colite imunorrelacionada: Segundo Grau Tratamento deve ser suspenso para diarreia Graus 2 ou 3 (aumento de ≥4 evacuações/dia em relação ao basal) ou colite (sintomática). Para diarreia ou colite Segundo Grau, se os sintomas persistirem >5 dias ou recorrerem, inicie 1-2mg/kg/dia de prednisona ou equivalente. Para diarreia ou colite Terceiro Grau, inicie corticosteroides IV (1-2mg/kg/dia de metilprednisolona ou equivalente). Depois que os sintomas melhorarem, inicie 1-2mg/kg/dia de prednisona ou equivalente. Se os sintomas melhorarem para ≤Primeiro Grau, reduza gradualmente os corticosteroides durante ≥1 mês. Tratamento pode ser reiniciado se o evento melhorar para ≤Primeiro Grau dentro de 12 semanas e os corticosteroides tiverem sido reduzidos para ≤10mg de prednisona ou equivalente por dia. Terceiro ou Quarto Grau Tratamento deve ser permanentemente descontinuado para diarreia ou colite Quarto Grau (potencialmente fatal; indicada intervenção urgente). Meningoencefalite imunorrelacionada: Qualquer Grau Tratamento deve ser permanentemente descontinuado para qualquer Grau de meningite ou encefalite. Tratamento com corticosteroides IV (1-2mg/kg/dia de metilprednisolona ou equivalente) deve ser iniciado. Depois que os sintomas melhorarem, seguir o tratamento com 1-2mg/kg/dia de prednisona ou equivalente. Pancreatite imunorrelacionada: Segundo Grau Tratamento deve ser suspenso para amilase sérica ≥Terceiro Grau ou níveis elevados de lipase (>2xLSN), ou pancreatite Graus 2 ou 3, e deve-se iniciar tratamento com corticosteroides intravenosos (1-2mg/kg/dia de metilprednisolona ou equivalente). Após melhora dos sintomas, siga com 1-2mg/kg/dia de prednisona ou equivalente. O tratamento com atezolizumabe pode ser reiniciado quando os níveis de amilase sérica e lipase melhorarem para ≤Primeiro Grau dentro de 12 semanas ou os sintomas de pancreatite forem resolvidos e os corticosteroides tiverem sido reduzidos para ≤10mg de prednisona ou equivalente por dia. Quarto Grau Tratamento deve ser permanentemente descontinuado para Quarto Grau ou qualquer Grau de pancreatite recorrente. Hipotireoidismo ou hipertireoidismo: Sintomático Atezolizumabe deve ser suspenso e a reposição de hormônio tireoidiano deve ser iniciada se necessário. Hipotireoidismo isolado pode ser tratado com terapia de reposição e sem corticosteroides. Para hipertireoidismo sintomático, atezolizumabe deve ser suspenso e uma droga antitireoide deve ser introduzida se necessário. O tratamento com atezolizumabe pode ser reiniciado quando os sintomas estiverem controlados e a função tireoidiana estiver melhorando. Insuficiência adrenal: Sintomática Deve ser suspenso o atezolizumabe. Iniciar tratamento com corticosteroides IV (1-2mg/kg/dia de metilprednisolona ou equivalente) deve ser iniciado. Depois que os sintomas melhorarem, siga com 1-2mg/kg/dia de prednisona ou equivalente. Se os sintomas melhorarem para ≤Primeiro Grau, reduza gradualmente os corticosteroides durante ≥1 mês. O tratamento pode ser reiniciado se o evento melhorar para ≤Primeiro Grau dentro de 12 semanas e os corticosteroides tiverem sido reduzidos para ≤10mg de prednisona ou equivalente por dia e o paciente estiver estável com terapia de reposição (se necessário). Hipofisite: Segundo Grau Tratamento deve ser suspenso em caso de hipofisite Segundo Grau e Terceiro Grau e tratamento com corticosteroides IV (1-2mg/kg/dia de metilprednisolona ou equivalente) deve ser iniciado e a reposição hormonal deve ser iniciada, se necessário. Depois que os sintomas melhorarem, seguir com 1-2mg/kg/dia de prednisona ou equivalente. Se os sintomas melhorarem para <Primeiro Grau, reduza gradualmente os corticosteroides durante >1 mês. O tratamento pode ser reiniciado se o evento melhorar para <Primeiro Grau dentro de 12 semanas e os corticosteroides tiverem sido reduzidos para <10mg de prednisona ou equivalente por dia e o paciente estiver estável com terapia de reposição (se necessário). Terceiro ou Quarto Grau Tratamento deve ser permanentemente descontinuado para hipofisite Quarto Grau. Diabetes mellitus: tipo 1 Hiperglicemia Terceiro ou Quarto Grau (glicose em jejum >250mg/dL ou 13,9mmol/L) Tratamento com insulina deve ser iniciado para diabetes mellitus tipo 1. Para hiperglicemia ≥Terceiro Grau (glicose em jejum >250mg/dL ou 13,9mmol/L), atezolizumabe deve ser suspenso. O tratamento pode ser reiniciado se o controle metabólico for atingido com terapia de reposição de insulina Miocardite imunorrelacionada: Segundo Grau Tratamento deve ser suspenso para miocardite Segundo Grau e deve ser iniciado tratamento com corticosteroides sistêmicos na dose de 1 a 2mg/kg/dia de prednisona ou equivalente. O tratamento com atezolizumabe pode ser reiniciado se o evento melhorar para ≤Primeiro Grau dentro de 12 semanas e os corticosteroides tiverem sido reduzidos para ≤10mg de prednisona ou equivalente por dia. Terceiro ou Quarto Grau Tratamento com atezolizumabe deve ser permanentemente descontinuado para miocardite Terceiro ou Quarto Grau.
	Referência: 1. Morrissey, K. M., M. Marchand, H. Patel, et al. 2019. "Alternative dosing regimens for atezolizumab: an example of model-informed drug development in the postmarketing setting." Cancer Chemother Pharmacol 84(6):1257-1267. 2. Horn, L., A. S. Mansfield, A. Szczesna, et al. 2018. "First-Line Atezolizumab plus Chemotherapy in Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer." N Engl J Med 379(23):2220-2229. 3. Paz-Ares, L., M. Dvorkin, Y. Chen, et al. 2019. "Durvalumab plus platinum-etoposide versus platinum-etoposide in first-line treatment of extensive-stage small-cell lung cancer (CASPIAN): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial." Lancet 394(10212):1929-1939. 4. Rudin, C. M., M. M. Awad, A. Navarro, et al. 2020. "Pembrolizumab or Placebo Plus Etoposide and Platinum as First-Line Therapy for Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer: Randomized, Double-Blind, Phase III KEYNOTE-604 Study." J Clin Oncol:JCO2000793. 5. Liu, S. V., M. Reck, A. S. Mansfield, et al. 2021. "Updated Overall Survival and PD-L1 Subgroup Analysis of Patients With Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer Treated With Atezolizumab, Carboplatin, and Etoposide (IMpower133)." Journal of Clinical Oncology 39(6):619-630.

Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo
Carboplatina Etoposídeo Durvalumabe	1º.	Durvalumabe	1500mg (dose plana)	E.V S.F 0,9% 100mL [1-15mg/mL]	60 minutos	D1	21 dias	4 ciclos + Manutenção Durvalumabe ate P.D ou T.L A cada 28 dias	Alto	3:30
	2º.	Ondansetrona	16mg	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1-D3				
		Dexametasona	10mg							
	3º.	Akynzeo 300mg/0,56mg (não SUS) Cápsula ou	1 Cápsula	V.O	N.A	D1				
	4º.	Etoposídeo	100mg/m²/dia	E.V S.F 0,9% 500mL S/PVC [0,2-0,4mg/mL]	60 minutos	D1-D3				
	5º.	Carboplatina	AUC 5	E.V S.G 5% 500mL [0,5-10mg/mL]	60 minutos	D1				
	6º.	S.F 0,9%	1 Frasco	E.V S.F 0,9% 100mL	10 minutos	D1				
	7º.	Ondansetrona Comprimido 8mg	8mg	V.O	N.A	D4-D6 12/12 horas SUS				
Ajustes posológicos:										
Toxicidade hematológica										
Contagem Absoluta de Neutrófilos x 10³/L (exame de sangue pré-tratamento)										
500 a menos de 1.000			Adiar o tratamento até a recuperação							
menos de 500			Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir a carboplatina e o etoposídeo em 25% nos ciclos subsequentes							
Neutropenia febril			Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir a carboplatina e o etoposídeo em 25% nos ciclos subsequentes							
Plaquetas x 10³/L (exame de sangue pré-tratamento)										
75 a menos de 100			O tratamento deve continuar se o paciente estiver clinicamente bem.							
50 a menos de 75			Adiar o tratamento até a recuperação							
menos de 50			Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir a carboplatina e o etoposídeo em 25% nos ciclos subsequentes							
Insuficiência renal										
Cr/Cl (mL/min)										
30 a menos de 50			Reduzir o etoposídeo em 25% e a carboplatina recalcular a dose de carboplatina usando a fórmula de Calvert							
menos de 30			Reduzir o etoposídeo em 50% e recalcular a dose de carboplatina usando a fórmula de Calvert							
Insuficiência hepática										
Disfunção hepática										
Leve			Reduzir o etoposídeo em 25%							
Moderado			Reduzir o etoposídeo em 50%							
Grave			Omitir etoposídeo							
Mucosite e estomatite										
Segundo Grau			Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução Segunda ocorrência: Reduzir carboplatina e etoposídeo em 25% Terceira ocorrência: Reduzir carboplatina e etoposídeo em 50% Quarta ocorrência: Cessar o tratamento							
Terceiro ou Quarto Grau			Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir carboplatina e etoposídeo em 50% Segunda ocorrência: Interromper o tratamento							
Durvalumabe: Pneumonite/doença pulmonar intersticial imunomediada: Segundo Grau Suspende dose iniciar 1 a 2mg/kg/dia de prednisona ou equivalente seguido de uma redução gradual Terceiro ou Quarto Grau Descontinuar 1 a 4mg/kg/dia de prednisona ou equivalente seguido de uma redução gradual.										
Colite ou diarreia imunomediada: Segundo Grau Suspende dose iniciar 1 a 2mg/kg/dia de prednisona ou equivalente seguido de uma redução gradual Terceiro ou Quarto Grau Descontinuar Outras reações adversas imunomediadas Terceiro Grau Suspende dose 1 a 4mg/kg/dia de prednisona ou equivalente seguido de uma redução gradual Quarto Grau Descontinuar.										
Miosite/polimiosite imunomediada: Segundo Ou Terceiro Grau Suspende dose 1 a 4mg/kg/dia de prednisona ou equivalente seguido de uma redução										

	gradual Quarto Grau Descontinuar Reações relacionadas com a perfusão: Primeiro ou Segundo Grau Interromper ou diminuir a taxa de perfusão. Pode ser considerada terapêutica prévia para profilaxia de reações subsequentes à infusão Terceiro ou Quarto Grau Descontinuar. Miocardite imunomediada: Segundo Grau Suspende dose iniciar 2 a 4mg/kg/dia de prednisona ou equivalente seguido de uma redução gradual Terceiro ou Quarto Grau Descontinuar Infecção Terceiro ou Quarto Grau Suspende dose até clinicamente estável. Diabetes mellitus tipo 1 imunomediada: Segundo Grau-4 Sem alterações Iniciar tratamento com insulina conforme indicação clínica Insuficiência suprarrenal ou hipofisite/hiperfunção hipofisária imunomediada Segundo Grau-4 Suspende dose até clinicamente estável Iniciar 1 a 2mg/kg/dia de prednisona ou equivalente seguido de uma redução gradual e terapêutica hormonal de substituição conforme indicação clínica Nefrite imunomediada: Segundo Grau com creatinina sérica >1,5-3 x (LSN ou valor inicial) Suspende dose Iniciar 1 a 2mg/kg/dia de prednisona ou equivalente seguido de uma redução gradual Terceiro Grau com creatinina sérica >3 x valor inicial ou >3-6 x LSN; Quarto Grau com creatinina sérica >6 x LSN Descontinua. Erupção cutânea ou dermatite imunomediada: Segundo Grau durante >7 dias Suspende dose Iniciar 1 a 2mg/kg/dia de prednisona ou equivalente seguido de uma redução gradual Terceiro Grau Quarto Grau Descontinuar Hepatite imunomediada: Segundo Grau com ALT ou AST >3-5 x LSN e/ou bilirrubina total >1,5-3 x LSN Suspende dose iniciar 1 a 2mg/kg/dia de prednisona ou equivalente seguido de uma redução gradual Terceiro Grau com AST ou ALT >5-≤8 x LSN ou bilirrubina total >3-≤5 x LSN Terceiro Grau com AST ou ALT >8 x LSN ou bilirrubina total >5 x LSN Descontinuar ALT ou AST simultaneamente >3 x LSN e bilirrubina total >2 x LSN sem outra causa.
	Referência: 1. PAZ-ARES, L.; et al.; Durvalumab plus platinum-etoposide versus platinum-etoposide in first-line treatment of extensive-stage small-cell lung CANCER (CASPIAN): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial; The Lancet; Nº.394(10212); Pages: 1929-1939; 2019. 2. RUDIN, C. M.; et al.; Pembrolizumabe or Placebo Plus Etoposide and Platinum as First-Line Therapy for Extensive-Stage Small-Cell Lung CANCER: Randomized, Double-Blind, Phase III KEYNOTE-604 Study; Journal of Clinical Oncology; 2020.



Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo
	1º.	Akynzeo 300mg/0,56mg (não SUS) Cápsula ou	1 Cápsula	V.O	N.A	D1, D8	21 dias	6 ciclos	Alto	D1: 4:00 D8: 3:00
		Ondansetrona	16mg	E.V	15 minutos	D1, D8				
	2º.	Dexametasona	D1: 20mg D8: 10mg	S.F 0,9% 100mL						
	3º.	Atropina	0,25mg	S.C Pronto para uso	N.A	D1, D8				
	4º.	Irinotecano	65mg/m²	E.V S.G 5% 250mL [0,12-2,8mg/mL]	90 minutos	D1, D8				
	5º.	Carboplatina	AUC 5-6	E.V S.G 5% 500mL [0,5-10mg/mL]	60 minutos	D1				
	6º.	S.F 0,9%	1 Frasco	E.V S.F 0,9% 100mL	10 minutos	D1, D8				
	7º.	Dexametasona Comprimido 4mg	4mg	V.O	N.A	D2-D4 12/12 horas				
	8º.	Ondansetrona Comprimido 8mg	8mg	V.O	N.A	D2-D4 D9-D11 12/12 horas SUS				
	Observações: Não deve ser administrado concomitantemente com a radioterapia. Ajustes posológicos: Se o retratamento for adiado por mais de 2 semanas consecutivas devido à toxicidade, interrompa o tratamento. Se ambos os medicamentos forem omitidos no Dia 8, o ciclo pode ser encurtado para 14 dias; se apenas 1 medicamento for omitido no Dia 8, o ciclo permanece de 21 dias.									
Carboplatina Irinotecano	Toxicidade hematológica									
	Dia 1 Contagem Absoluta de Neutrófilos x 10³/L (exame de sangue pré-tratamento)									
	1.000 a menos de 1.500		O tratamento deve continuar se o paciente estiver clinicamente bem.							
	500 a menos de 1.000		Adiar o tratamento até a recuperação							
	menos de 500		Atrasar o tratamento até a recuperação e reduzir a carboplatina e o irinotecano em 15% nos ciclos subsequentes							
	Neutropenia febril ou atraso prévio para mielossupressão		Atrasar o tratamento até a recuperação e reduzir a carboplatina e o irinotecano em 30% nos ciclos subsequentes							
	Plaquetas x 10³/L (exame de sangue pré-tratamento)									
	75 a menos de 100		A recomendação geral é adiar, porém se o paciente estiver clinicamente bem pode ser apropriado continuar o tratamento							
	25 a menos de 75		Adiar o tratamento até a recuperação							
	menos de 25		Atrasar o tratamento até a recuperação e reduzir a carboplatina e o irinotecano em 15% nos ciclos subsequentes							
	Trombocitopenia que requer transfusão		Atrasar o tratamento até a recuperação e reduzir a carboplatina e o irinotecano em 30% nos ciclos subsequentes							
	Dia 8 Contagem Absoluta de Neutrófilos x 10³/L (exame de sangue pré-tratamento)									
	1.000 a menos de 1.500		Continuar com o tratamento e reduzir a carboplatina e o irinotecano em 15%							
	500 a menos de 1.000		Continuar com o tratamento e reduzir a carboplatina e o irinotecano em 30%							
	menos de 500		Omitir carboplatina e irinotecano							
	Neutropenia febril ou atraso prévio para mielossupressão		Omitir carboplatina e irinotecano							
	Plaquetas x 10³/L (exame de sangue pré-tratamento)									
	50 a menos de 75		Continuar com o tratamento e reduzir a carboplatina e o irinotecano e 15%							
	25 a menos de 50		Continuar com o tratamento e reduzir a carboplatina e o irinotecano em 30%							
	menos de 25		Omitir carboplatina e irinotecano							
Trombocitopenia que requer transfusão		Omitir carboplatina e irinotecano								
Insuficiência renal										
Cr/Cl (mL/min)										
Dia 1										

maior ou igual a 40	Recalcular a dose usando a fórmula de Calvert a carboplatina
30 a menos de 40	Recalcular a dose usando a fórmula de Calvert a carboplatina e reduzir 15% irinotecano
menos de 30	Recalcular a dose usando a fórmula de Calvert a carboplatina e reduzir 25% irinotecano
Dia 8	
maior ou igual a 40	Recalcular a dose usando a fórmula de Calvert a carboplatina
30 a menos de 40	Recalcular a dose usando a fórmula de Calvert a carboplatina e ainda reduzir em 25% ou considerar reduzir 25% irinotecano
menos de 30	Recalcular a dose usando a fórmula de Calvert a carboplatina e ainda reduzir em 30% ou considerar reduzir 50% irinotecano
Insuficiência hepática	
Disfunção hepática	
Mínimo	Reduzir o irinotecano em 25%
Leve	Reduzir o irinotecano em 50%
Moderado/grave	Omitir irinotecano
Síndrome de Gilbert	Reduzir o irinotecano em 20%

Diarréia	
Dia 1	
Segundo Grau	Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos
Terceiro ou Quarto Grau	Adiar o tratamento até que a toxicidade seja resolvida para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose de irinotecano em 15% nos ciclos subsequentes.
Dia 8	
Segundo Grau	Reduzir o irinotecano em 15%
Terceiro Grau	Omitir irinotecano
Quarto Grau	Omitir irinotecano e carboplatina

Mucosite e estomatite	
Dia 1	
Segundo Grau	Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos
Terceiro ou Quarto Grau	Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose de carboplatina e irinotecano em 15% nos ciclos subsequentes
Dia 8	
Segundo Grau, Terceiro ou Quarto Grau	Omitir carboplatina e irinotecano

Referência:

1. Noda, K., Y. Nishiwaki, M. Kawahara, et al. 2002. "Irinotecan plus cisplatin compared with etoposide plus cisplatin for extensive small-cell lung cancer." N Engl J Med 346(2):85-91.
2. Hanna, N., P. A. Bunn, Jr., C. Langer, et al. 2006. "Randomized phase III trial comparing irinotecan/cisplatin with etoposide/cisplatin in patients with previously untreated extensive-stage disease small-cell lung cancer." J Clin Oncol 24(13):2038-2043.
3. Kim, D., H. Kim, J. Kim, et al. 2018. "Randomized Phase III Trial of Irinotecan Plus Cisplatin versus Etoposide Plus Cisplatin in Chemotherapy-Naïve Korean Patients with Extensive-Disease Small Cell Lung Cancer." J Korean Cancer Assoc 0(0):0-0.
4. Shao, N., S. Jin and W. Zhu. 2012. "An updated meta-analysis of randomized controlled trials comparing irinotecan/platinum with etoposide/platinum in patients with previously untreated extensive-stage small cell lung cancer." J Thorac Oncol 7(2):470-472.

Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo																		
Cisplatina Etoposídeo	1º.	Akynzeo 300mg/0,56mg (não SUS) Cápsula ou	1 Cápsula	V.O	N.A	D1	21 dias	4 ciclos	Alto	3:30																		
		Ondansetrona	16mg	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1-D3																						
	2º.	Dexametasona	10mg																									
	3º.	Etoposídeo	100mg/m²/dia	E.V S.F 0,9% 500mL S/PVC [0,2-0,4mg/mL]	60 minutos	D1-D3																						
	4º.	Cloreto de Potássio 19,1%	2 Ampolas	E.V S.F 0,9% 1000mL	180 minutos	D1																						
		Sulfato de Magnésio 10% 1000mg	1 Ampola																									
	5º.	Cisplatina	80mg/m²	E.V S.F 0,9% 500mL	180 minutos	D1																						
	5º.	Manitol 20%	1 Frasco	250mL	180 minutos	D1																						
	6º.	Hidratação	1 Frasco	E.V S.F 0,9% 1000mL	50 minutos	D1																						
	7º.	S.F 0,9%	1 Frasco	E.V S.F 0,9% 100mL	10 minutos	D2, D3																						
	8º.	Ondansetrona Comprimido 8mg	8mg	V.O	N.A	D4-D6 12/12 horas SUS																						
	Anotações: A dose total de cisplatina pode ser fracionada e administrada ao longo de 3 dias. A substituição do etoposídeo oral pelo etoposídeo intravenoso NÃO é recomendada neste esquema. Ajustes posológicos:																											
	<table><tr><th colspan="2">Toxicidade hematológica</th></tr><tr><th colspan="2">Contagem Absoluta de Neutrófilos x 10º/L (exame de sangue pré-tratamento)</th></tr><tr><td>500 a menos de 1.000</td><td>Adiar o tratamento até a recuperação</td></tr><tr><td>menos de 500</td><td>Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir a cisplatina e o etoposídeo em 25% nos ciclos subsequentes</td></tr><tr><td>Neutropenia febril</td><td>Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir a cisplatina e o etoposídeo em 25% nos ciclos subsequentes</td></tr><tr><th colspan="2">Plaquetas x 10º/L (exame de sangue pré-tratamento)</th></tr><tr><td>75 a menos de 100</td><td>O tratamento deve continuar se o paciente estiver clinicamente bem.</td></tr><tr><td>50 a menos de 75</td><td>Adiar o tratamento até a recuperação</td></tr><tr><td>menos de 50</td><td>Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir a cisplatina e o etoposídeo em 25% nos ciclos subsequentes</td></tr></table>											Toxicidade hematológica		Contagem Absoluta de Neutrófilos x 10º/L (exame de sangue pré-tratamento)		500 a menos de 1.000	Adiar o tratamento até a recuperação	menos de 500	Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir a cisplatina e o etoposídeo em 25% nos ciclos subsequentes	Neutropenia febril	Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir a cisplatina e o etoposídeo em 25% nos ciclos subsequentes	Plaquetas x 10º/L (exame de sangue pré-tratamento)		75 a menos de 100	O tratamento deve continuar se o paciente estiver clinicamente bem.	50 a menos de 75	Adiar o tratamento até a recuperação	menos de 50
Toxicidade hematológica																												
Contagem Absoluta de Neutrófilos x 10º/L (exame de sangue pré-tratamento)																												
500 a menos de 1.000	Adiar o tratamento até a recuperação																											
menos de 500	Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir a cisplatina e o etoposídeo em 25% nos ciclos subsequentes																											
Neutropenia febril	Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir a cisplatina e o etoposídeo em 25% nos ciclos subsequentes																											
Plaquetas x 10º/L (exame de sangue pré-tratamento)																												
75 a menos de 100	O tratamento deve continuar se o paciente estiver clinicamente bem.																											
50 a menos de 75	Adiar o tratamento até a recuperação																											
menos de 50	Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir a cisplatina e o etoposídeo em 25% nos ciclos subsequentes																											
<table><tr><th colspan="2">Insuficiência renal</th></tr><tr><th colspan="2">Cr/Cl (mL/min)</th></tr><tr><td>30 a menos de 50</td><td>Reduzir o etoposídeo em 25% e a cisplatina em 50% ou considerar substituir a cisplatina por carboplatina</td></tr><tr><td>menos de 30</td><td>Reduzir o etoposídeo em 50% e omitir a cisplatina; considere substituir cisplatina por carboplatina</td></tr><tr><th colspan="2">Insuficiência hepática</th></tr><tr><th colspan="2">Disfunção hepática</th></tr><tr><td>Leve</td><td>Reduzir o etoposídeo em 25%</td></tr><tr><td>Moderado</td><td>Reduzir o etoposídeo em 50%</td></tr><tr><td>Grave</td><td>Omitir etoposídeo</td></tr></table>											Insuficiência renal		Cr/Cl (mL/min)		30 a menos de 50	Reduzir o etoposídeo em 25% e a cisplatina em 50% ou considerar substituir a cisplatina por carboplatina	menos de 30	Reduzir o etoposídeo em 50% e omitir a cisplatina; considere substituir cisplatina por carboplatina	Insuficiência hepática		Disfunção hepática		Leve	Reduzir o etoposídeo em 25%	Moderado	Reduzir o etoposídeo em 50%	Grave	Omitir etoposídeo
Insuficiência renal																												
Cr/Cl (mL/min)																												
30 a menos de 50	Reduzir o etoposídeo em 25% e a cisplatina em 50% ou considerar substituir a cisplatina por carboplatina																											
menos de 30	Reduzir o etoposídeo em 50% e omitir a cisplatina; considere substituir cisplatina por carboplatina																											
Insuficiência hepática																												
Disfunção hepática																												
Leve	Reduzir o etoposídeo em 25%																											
Moderado	Reduzir o etoposídeo em 50%																											
Grave	Omitir etoposídeo																											
<table><tr><th colspan="2">Neuropatia periférica</th></tr><tr><td>Segundo Grau</td><td>Reduzir a cisplatina em 25%; se persistir, reduzir a cisplatina em 50%</td></tr><tr><td>Terceiro ou Quarto Grau</td><td>Omitir cisplatina</td></tr></table>											Neuropatia periférica		Segundo Grau	Reduzir a cisplatina em 25%; se persistir, reduzir a cisplatina em 50%	Terceiro ou Quarto Grau	Omitir cisplatina												
Neuropatia periférica																												
Segundo Grau	Reduzir a cisplatina em 25%; se persistir, reduzir a cisplatina em 50%																											
Terceiro ou Quarto Grau	Omitir cisplatina																											
<table><tr><th colspan="2">Mucosite e estomatite</th></tr><tr><td>Segundo Grau</td><td>Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução</td></tr></table>											Mucosite e estomatite		Segundo Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução														
Mucosite e estomatite																												
Segundo Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução																											

		Segunda ocorrência: Reduzir cisplatina e etoposídeo em 25% Terceira ocorrência: Reduzir cisplatina e etoposídeo em 50% Quarta ocorrência: Cessar o tratamento
	Terceiro ou Quarto Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir cisplatina e etoposídeo em 50% Segunda ocorrência: Interromper o tratamento
Referência: 1. Pignon, J. P., R. Arriagada, et al. (1992). "A meta-analysis of thoracic radiotherapy for small-cell lung cancer." N.Engl.J.Med. 327(23): 1618-1624. 2. Pujol, J. L., L. Carestia and J. P. Daures. 2000. "Is there a case for cisplatin in the treatment of small-cell lung cancer? A meta-analysis of randomized trials of a cisplatin-containing regimen versus a regimen without this alkylating agent." Br.J.Cancer. 83(1):8-15. 3. Takada M, Fukuoka M, Kawahara M et al. 2002 "Phase III study of concurrent versus sequential thoracic radiotherapy in combination with cisplatin and etoposide for limited-stage small-cell lung cancer: results of the Japan Clinical Oncology Group Study 9" J Clin Oncol 20(14):3054-3060. 4. Skarlos, D. V., E. Samantas, P. Kosmidis, et al. 1994. "Randomized comparison of etoposide-cisplatin vs. etoposide-carboplatin and irradiation in small-cell lung cancer. A Hellenic Co-operative Oncology Group study." Ann.Oncol 5(7):601-607.		



Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo																																																																																																				
Cisplatina Etoposídeo Durvalumabe	1º.	Durvalumabe	1500mg (dose plana)	E.V S.F 0,9% 100mL [1-15mg/mL]	60 minutos	D1	21 dias	4 ciclos + Manutenção Durvalumabe ate P.D ou T.L	Alto	3:30																																																																																																				
	2º.	Ondansetrona	16mg	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1-D3																																																																																																								
		Dexametasona	10mg																																																																																																											
	3º.	Akynzeo 300mg/0,56mg (não SUS) Cápsula ou	1 Cápsula	V.O	N.A	D1																																																																																																								
	4º.	Etoposídeo	100mg/m²/dia	E.V S.F 0,9% 500mL S/PVC [0,2-0,4mg/mL]	60 minutos	D1-D3																																																																																																								
	5º.	Cloreto de Potássio 19,1%	2 Ampolas	E.V S.F 0,9% 1000mL	180 minutos	D1																																																																																																								
		Sulfato de Magnésio 10% 1000mg	1 Ampola																																																																																																											
	6º.	Cisplatina	80mg/m²	E.V S.F 0,9% 500mL	180 minutos	D1																																																																																																								
	6º.	Manitol 20%	1 Frasco	250mL	180 minutos	D1																																																																																																								
	7º.	Hidratação	1 Frasco	E.V S.F 0,9% 1000mL	50 minutos	D1																																																																																																								
	8º.	S.F 0,9%	1 Frasco	E.V S.F 0,9% 100mL	10 minutos	D2, D3																																																																																																								
	9º.	Ondansetrona Comprimido 8mg	8mg	V.O	N.A	D4-D6 12/12 horas SUS																																																																																																								
	Anotações: A dose total de cisplatina pode ser fracionada e administrada ao longo de 3 dias. A substituição do etoposídeo oral pelo etoposídeo intravenoso NÃO é recomendada neste esquema. Ajustes posológicos:																																																																																																													
	<table><tr><td colspan="11">Toxicidade hematológica</td></tr><tr><td colspan="11">Contagem Absoluta de Neutrófilos x 10³/L (exame de sangue pré-tratamento)</td></tr><tr><td colspan="3">500 a menos de 1.000</td><td colspan="8">Adiar o tratamento até a recuperação</td></tr><tr><td colspan="3">menos de 500</td><td colspan="8">Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir a cisplatina e o etoposídeo em 25% nos ciclos subsequentes</td></tr><tr><td colspan="3">Neutropenia febril</td><td colspan="8">Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir a cisplatina e o etoposídeo em 25% nos ciclos subsequentes</td></tr><tr><td colspan="11">Plaquetas x 10³/L (exame de sangue pré-tratamento)</td></tr><tr><td colspan="3">75 a menos de 100</td><td colspan="8">O tratamento deve continuar se o paciente estiver clinicamente bem.</td></tr><tr><td colspan="3">50 a menos de 75</td><td colspan="8">Adiar o tratamento até a recuperação</td></tr><tr><td colspan="3">menos de 50</td><td colspan="8">Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir a cisplatina e o etoposídeo em 25% nos ciclos subsequentes</td></tr></table>											Toxicidade hematológica											Contagem Absoluta de Neutrófilos x 10³/L (exame de sangue pré-tratamento)											500 a menos de 1.000			Adiar o tratamento até a recuperação								menos de 500			Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir a cisplatina e o etoposídeo em 25% nos ciclos subsequentes								Neutropenia febril			Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir a cisplatina e o etoposídeo em 25% nos ciclos subsequentes								Plaquetas x 10³/L (exame de sangue pré-tratamento)											75 a menos de 100			O tratamento deve continuar se o paciente estiver clinicamente bem.								50 a menos de 75			Adiar o tratamento até a recuperação								menos de 50			Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir a cisplatina e o etoposídeo em 25% nos ciclos subsequentes							
	Toxicidade hematológica																																																																																																													
	Contagem Absoluta de Neutrófilos x 10³/L (exame de sangue pré-tratamento)																																																																																																													
	500 a menos de 1.000			Adiar o tratamento até a recuperação																																																																																																										
	menos de 500			Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir a cisplatina e o etoposídeo em 25% nos ciclos subsequentes																																																																																																										
	Neutropenia febril			Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir a cisplatina e o etoposídeo em 25% nos ciclos subsequentes																																																																																																										
Plaquetas x 10³/L (exame de sangue pré-tratamento)																																																																																																														
75 a menos de 100			O tratamento deve continuar se o paciente estiver clinicamente bem.																																																																																																											
50 a menos de 75			Adiar o tratamento até a recuperação																																																																																																											
menos de 50			Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir a cisplatina e o etoposídeo em 25% nos ciclos subsequentes																																																																																																											
<table><tr><td colspan="11">Insuficiência renal</td></tr><tr><td colspan="11">Cr/Cl (mL/min)</td></tr><tr><td colspan="3">30 a menos de 50</td><td colspan="8">Reduzir o etoposídeo em 25% e a cisplatina em 50% ou considerar substituir a cisplatina por carboplatina</td></tr><tr><td colspan="3">menos de 30</td><td colspan="8">Reduzir o etoposídeo em 50% e omitir a cisplatina; considere substituir cisplatina por carboplatina</td></tr><tr><td colspan="11">Insuficiência hepática</td></tr><tr><td colspan="11">Disfunção hepática</td></tr><tr><td colspan="3">Leve</td><td colspan="8">Reduzir o etoposídeo em 25%</td></tr><tr><td colspan="3">Moderado</td><td colspan="8">Reduzir o etoposídeo em 50%</td></tr><tr><td colspan="3">Grave</td><td colspan="8">Omitir etoposídeo</td></tr></table>											Insuficiência renal											Cr/Cl (mL/min)											30 a menos de 50			Reduzir o etoposídeo em 25% e a cisplatina em 50% ou considerar substituir a cisplatina por carboplatina								menos de 30			Reduzir o etoposídeo em 50% e omitir a cisplatina; considere substituir cisplatina por carboplatina								Insuficiência hepática											Disfunção hepática											Leve			Reduzir o etoposídeo em 25%								Moderado			Reduzir o etoposídeo em 50%								Grave			Omitir etoposídeo								
Insuficiência renal																																																																																																														
Cr/Cl (mL/min)																																																																																																														
30 a menos de 50			Reduzir o etoposídeo em 25% e a cisplatina em 50% ou considerar substituir a cisplatina por carboplatina																																																																																																											
menos de 30			Reduzir o etoposídeo em 50% e omitir a cisplatina; considere substituir cisplatina por carboplatina																																																																																																											
Insuficiência hepática																																																																																																														
Disfunção hepática																																																																																																														
Leve			Reduzir o etoposídeo em 25%																																																																																																											
Moderado			Reduzir o etoposídeo em 50%																																																																																																											
Grave			Omitir etoposídeo																																																																																																											
<table><tr><td colspan="11">Neuropatia periférica</td></tr><tr><td colspan="3">Segundo Grau</td><td colspan="8">Reduzir a cisplatina em 25%; se persistir, reduzir a cisplatina em 50%</td></tr><tr><td colspan="3">Terceiro ou Quarto Grau</td><td colspan="8">Omitir cisplatina</td></tr></table>											Neuropatia periférica											Segundo Grau			Reduzir a cisplatina em 25%; se persistir, reduzir a cisplatina em 50%								Terceiro ou Quarto Grau			Omitir cisplatina																																																																										
Neuropatia periférica																																																																																																														
Segundo Grau			Reduzir a cisplatina em 25%; se persistir, reduzir a cisplatina em 50%																																																																																																											
Terceiro ou Quarto Grau			Omitir cisplatina																																																																																																											
<table><tr><td colspan="11">Mucosite e estomatite</td></tr></table>											Mucosite e estomatite																																																																																																			
Mucosite e estomatite																																																																																																														

	Segundo Grau Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução Segunda ocorrência: Reduzir cisplatina e etoposídeo em 25% Terceira ocorrência: Reduzir cisplatina e etoposídeo em 50% Quarta ocorrência: Cessar o tratamento
	Terceiro ou Quarto Grau Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir cisplatina e etoposídeo em 50% Segunda ocorrência: Interromper o tratamento

Durvalumabe: Pneumonite/doença pulmonar intersticial imunomediada: Segundo Grau Suspende dose iniciar 1 a 2mg/kg/dia de prednisona ou equivalente seguido de uma redução gradual Terceiro ou Quarto Grau Descontinuar 1 a 4mg/kg/dia de prednisona ou equivalente seguido de uma redução gradual.

Colite ou diarreia imunomediada: Segundo Grau Suspende dose Iniciar 1 a 2mg/kg/dia de prednisona ou equivalente seguido de uma redução gradual Terceiro ou Quarto Grau Descontinuar Outras reações adversas imunomediadas Terceiro Grau Suspende dose 1 a 4mg/kg/dia de prednisona ou equivalente seguido de uma redução gradual Quarto Grau Descontinuar. **Miosite/polimiosite imunomediada:** Segundo Ou Terceiro Grau Suspende dose 1 a 4mg/kg/dia de prednisona ou equivalente seguido de uma redução gradual Quarto Grau Descontinuar **Reações relacionadas com a perfusão:** Primeiro ou Segundo Grau Interromper ou diminuir a taxa de perfusão.

Pode ser considerada terapêutica prévia para profilaxia de reações subsequentes à infusão Terceiro ou Quarto Grau Descontinuar.

Miocardite imunomediada: Segundo Grau Suspende dose Iniciar 2 a 4mg/kg/dia de prednisona ou equivalente seguido de uma redução gradual Terceiro ou Quarto Grau Descontinuar Infecção Terceiro ou Quarto Grau Suspende dose até clinicamente estável. **Diabetes mellitus tipo 1 imunomediada:** Segundo Grau-4 Sem alterações Iniciar tratamento com insulina conforme indicação clínica Insuficiência suprarrenal ou hipofisite/hiperfunção hipofisária imunomediada Segundo Grau-4 Suspende dose até clinicamente estável Iniciar 1 a 2mg/kg/dia de prednisona ou equivalente seguido de uma redução gradual e terapêutica hormonal de substituição conforme indicação clínica **Nefrite imunomediada:** Segundo Grau com creatinina sérica >1,5-3 x (LSN ou valor inicial) Suspende dose Iniciar 1 a 2mg/kg/dia de prednisona ou equivalente seguido de uma redução gradual Terceiro Grau com creatinina sérica >3 x valor inicial ou >3-6 x LSN; Quarto Grau com creatinina sérica >6 x LSN Descontinua. **Erupção cutânea ou dermatite imunomediada:** Segundo Grau durante >7 dias Suspende dose Iniciar 1 a 2mg/kg/dia de prednisona ou equivalente seguido de uma redução gradual Terceiro Grau Quarto Grau Descontinuar. **Hepatite imunomediada:** Segundo Grau com ALT ou AST >3-5 x LSN e/ou bilirrubina total >1,5-3 x LSN Suspende dose iniciar 1 a 2mg/kg/dia de prednisona ou equivalente seguido de uma redução gradual Terceiro Grau com AST ou ALT >5-≤8 x LSN ou bilirrubina total >3-≤5 x LSN Terceiro Grau com AST ou ALT >8 x LSN ou bilirrubina total >5 x LSN Descontinuar ALT ou AST simultaneamente >3 x LSN e bilirrubina total >2 x LSN sem outra causa.

Referência: 1. Pignon, J. P., R. Arriagada, et al. (1992). "A meta-analysis of thoracic radiotherapy for small-cell lung cancer." N.Engl.J.Med. 327(23): 1618-1624.
2. Pujol, J. L., L. Carestia and J. P. Daures. 2000. "Is there a case for cisplatin in the treatment of small-cell lung cancer? A meta-analysis of randomized trials of a cisplatin-containing regimen versus a regimen without this alkylating agent." Br.J.Cancer. 83(1):8-15.
3. Takada M, Fukuoka M, Kawahara M et al. 2002 "Phase III study of concurrent versus sequential thoracic radiotherapy in combination with cisplatin and etoposide for limited-stage small-cell lung cancer: results of the Japan Clinical Oncology Group Study 9" J Clin Oncol 20(14):3054-3060.
4. Skarlos, D. V., E. Samantas, P. Kosmidis, et al. 1994. "Randomized comparison of etoposide-cisplatin vs. etoposide-carboplatin and irradiation in small-cell lung cancer. A Hellenic Co-operative Oncology Group study." Ann.Oncol 5(7):601-607.

Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo
Cisplatina Etoposídeo Atezolizumabe	1º.	Atezolizumabe	1200mg	E.V S.F 0,9% 250mL [3,2-16,8mg/mL]	Primeira aplicação: 60 minutos Demais aplicações: 30 minutos	D1	21 dias	4-6 ciclos Seguido de manutenção com Atezolizumabe Ate P.D ou T.L	Alto	Primeira: D1: 4:30 D2-D3: 3:00 Demais: D1: 3:30 D2-D3: 3:00
	2º.	Ondansetrona	16mg	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1-D3				
		Dexametasona	10mg							
	3º.	Akynzeo 300mg/0,56mg (não SUS) Cápsula ou	1 Cápsula	V.O	N.A	D1				
	4º.	Etoposídeo	100mg/m²/dia	E.V S.F 0,9% 500mL S/PVC [0,2-0,4mg/mL]	60 minutos	D1-D3				
	5º.	Cloreto de Potássio 19,1%	2 Ampolas	E.V S.F 0,9% 1000mL	180 minutos	D1				
		Sulfato de Magnésio 10% 1000mg	1 Ampola							
	6º.	Cisplatina	80mg/m²	E.V S.F 0,9% 500mL	180 minutos	D1				
	6º.	Manitol 20%	1 Frasco	250mL	180 minutos	D1				
	7º.	S.F 0,9%	1 Frasco	E.V S.F 0,9% 1000mL	50 minutos	D1				
	8º.	S.F 0,9%	1 Frasco	E.V S.F 0,9% 100mL	50 minutos	D2-D3				
	8º.	Ondansetrona Comprimido 8mg	8mg	V.O	N.A	D4-D6 12/12 horas SUS				
Observações: Após quatro-seis ciclos, seguidos de manutenção com Atezolizumabe. Atezolizumabe monoterapia esquema de dosagem alternativa 1680mg a cada 28 dias a partir do ciclo 5										
Ajustes posológicos:										
Toxicidade hematológica										
Contagem Absoluta de Neutrófilos x 10⁹/L (exame de sangue pré-tratamento)										
500 a menos de 1.000			Adiar o tratamento até a recuperação							
menos de 500			Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir a carboplatina e o etoposídeo em 25% nos ciclos subsequentes							
Neutropenia febril			Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir a carboplatina e o etoposídeo em 25% nos ciclos subsequentes							
Plaquetas x 10⁹/L (exame de sangue pré-tratamento)										
75 a menos de 100			O tratamento deve continuar se o paciente estiver clinicamente bem.							
50 a menos de 75			Adiar o tratamento até a recuperação							
menos de 50			Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir a carboplatina e o etoposídeo em 25% nos ciclos subsequentes							
Insuficiência renal										
Cr/Cl (mL/min)										
30 a menos de 50			Reduzir o etoposídeo em 25% e a carboplatina recalcular a dose de carboplatina usando a fórmula de Calvert							
menos de 30			Reduzir o etoposídeo em 50% e recalcular a dose de carboplatina usando a fórmula de Calvert							
Insuficiência hepática										
Disfunção hepática										
Leve			Reduzir o etoposídeo em 25%							
Moderado			Reduzir o etoposídeo em 50%							
Grave			Omitir etoposídeo							
Mucosite e estomatite										
Segundo Grau			Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para							

	os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução Segunda ocorrência: Reduzir carboplatina e etoposídeo em 25% Terceira ocorrência: Reduzir carboplatina e etoposídeo em 50% Quarta ocorrência: Cessar o tratamento
Terceiro ou Quarto Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir carboplatina e etoposídeo em 50% Segunda ocorrência: Interromper o tratamento

Atezolizumabe:

Pneumonite imunorrelacionada: Segundo Grau Tratamento deve ser suspenso para pneumonite Segundo Grau e deve ser introduzida prednisona 1-2mg/kg/dia ou equivalente. Se os sintomas melhorarem para ≤Primeiro Grau, reduza os corticosteroides gradualmente durante ≥1 mês. Tratamento pode ser reiniciado se o evento melhorar até ≤Primeiro Grau dentro de 12 semanas e os corticosteroides tiverem sido reduzidos para ≤10mg de prednisona ou equivalente por dia. Terceiro ou Quarto Grau Tratamento deve ser permanentemente descontinuado para pneumonite Graus 3 ou 4.

Hepatite imunorrelacionada: Segundo Grau Tratamento deve ser suspenso se eventos de Segundo Grau (ALT ou AST >3 a 5xLSN ou bilirrubina no sangue >1,5 a 3xLSN) persistirem por mais do que 5 a 7 dias e devem ser introduzidos 1-2mg/kg/dia de prednisona ou equivalente. Se os eventos melhorarem para ≤Primeiro Grau, reduza gradualmente os corticosteroides durante ≥1 mês. Tratamento pode ser reiniciado se o evento melhorar para ≤Primeiro Grau dentro de 12 semanas e os corticosteroides tiverem sido reduzidos para ≤10mg de prednisona ou equivalente por dia. Terceiro ou Quarto Grau Tratamento deve ser permanentemente descontinuado para eventos Terceiro ou Quarto Grau (ALT ou AST >5x LSN ou bilirrubina no sangue >3xLSN).

Colite imunorrelacionada: Segundo Grau Tratamento deve ser suspenso para diarreia Graus 2 ou 3 (aumento de ≥4 evacuações/dia em relação ao basal) ou colite (sintomática). Para diarreia ou colite Segundo Grau, se os sintomas persistirem >5 dias ou recorrerem, inicie 1-2mg/kg/dia de prednisona ou equivalente. Para diarreia ou colite Terceiro Grau, inicie corticosteroides IV (1-2mg/kg/dia de metilprednisolona ou equivalente). Depois que os sintomas melhorarem, inicie 1-2mg/kg/dia de prednisona ou equivalente. Se os sintomas melhorarem para ≤Primeiro Grau, reduza gradualmente os corticosteroides durante ≥1 mês. Tratamento pode ser reiniciado se o evento melhorar para ≤Primeiro Grau dentro de 12 semanas e os corticosteroides tiverem sido reduzidos para ≤10mg de prednisona ou equivalente por dia. Terceiro ou Quarto Grau Tratamento deve ser permanentemente descontinuado para diarreia ou colite Quarto Grau (potencialmente fatal; indicada intervenção urgente).

Meningoencefalite imunorrelacionada: Qualquer Grau Tratamento deve ser permanentemente descontinuado para qualquer Grau de meningite ou encefalite. Tratamento com corticosteroides IV (1-2mg/kg/dia de metilprednisolona ou equivalente) deve ser iniciado. Depois que os sintomas melhorarem, seguir o tratamento com 1-2mg/kg/dia de prednisona ou equivalente.

Pancreatite imunorrelacionada: Segundo Grau Tratamento deve ser suspenso para amilase sérica ≥Terceiro Grau ou níveis elevados de lipase (>2xLSN), ou pancreatite Graus 2 ou 3, e deve-se iniciar tratamento com corticosteroides intravenosos (1-2mg/kg/dia de metilprednisolona ou equivalente). Após melhora dos sintomas, siga com 1-2mg/kg/dia de prednisona ou equivalente. O tratamento com atezolizumabe pode ser reiniciado quando os níveis de amilase sérica e lipase melhorarem para ≤Primeiro Grau dentro de 12 semanas ou os sintomas de pancreatite forem resolvidos e os corticosteroides tiverem sido reduzidos para ≤10mg de prednisona ou equivalente por dia. Quarto Grau Tratamento deve ser permanentemente descontinuado para Quarto Grau ou qualquer Grau de pancreatite recorrente.

Hipotireoidismo ou hipertireoidismo: Sintomático Atezolizumabe deve ser suspenso e a reposição de hormônio tireoidiano deve ser iniciada se necessário. Hipotireoidismo isolado pode ser tratado com terapia de reposição e sem corticosteroides. Para hipertireoidismo sintomático, atezolizumabe deve ser suspenso e uma droga antitireoide deve ser introduzida se necessário. O tratamento com atezolizumabe pode ser reiniciado quando os sintomas estiverem controlados e a função tireoidiana estiver melhorando.

Insuficiência adrenal: Sintomática Deve ser suspenso o atezolizumabe. Iniciar tratamento com corticosteroides IV (1-2mg/kg/dia de metilprednisolona ou equivalente) deve ser iniciado. Depois que os sintomas melhorarem, siga com 1-2mg/kg/dia de prednisona ou equivalente. Se os sintomas melhorarem para ≤Primeiro Grau, reduza gradualmente os corticosteroides durante ≥1 mês. O tratamento pode ser reiniciado se o evento melhorar para ≤Primeiro Grau dentro de 12 semanas e os corticosteroides tiverem sido reduzidos para ≤10mg de prednisona ou equivalente por dia e o paciente estiver estável com terapia de reposição (se necessário).

Hipofisite: Segundo Grau Tratamento deve ser suspenso em caso de hipofisite Segundo Grau e Terceiro Grau e tratamento com corticosteroides IV (1-2mg/kg/dia de metilprednisolona ou equivalente) deve ser iniciado e a reposição hormonal deve ser iniciada, se necessário. Depois que os sintomas melhorarem, seguir com 1-2mg/kg/dia de prednisona ou equivalente. Se os sintomas melhorarem para <Primeiro Grau, reduza gradualmente os corticosteroides durante >1 mês. O tratamento pode ser reiniciado se o evento melhorar para <Primeiro Grau dentro de 12 semanas e os corticosteroides tiverem sido reduzidos para <10mg de prednisona ou equivalente por dia e o paciente estiver estável com terapia de reposição (se necessário). Terceiro ou Quarto Grau Tratamento deve ser permanentemente descontinuado para hipofisite Quarto Grau.

Diabetes mellitus: tipo 1 Hiperglicemia Terceiro ou Quarto Grau (glicose em jejum >250mg/dL ou 13,9mmol/L) Tratamento com insulina deve ser iniciado para diabetes mellitus tipo 1. Para hiperglicemia ≥Terceiro Grau (glicose em jejum >250mg/dL ou 13,9mmol/L), atezolizumabe deve ser suspenso. O tratamento pode ser reiniciado se o controle metabólico for atingido com terapia de reposição de insulina

Miocardite imunorrelacionada: Segundo Grau Tratamento deve ser suspenso para miocardite Segundo Grau e deve ser iniciado tratamento com corticosteroides sistêmicos na dose de 1 a 2mg/kg/dia de prednisona ou equivalente. O tratamento com atezolizumabe pode ser reiniciado se o evento melhorar para ≤Primeiro Grau dentro de 12 semanas e os corticosteroides tiverem sido reduzidos para ≤10mg de prednisona ou equivalente por dia. Terceiro ou Quarto Grau Tratamento com atezolizumabe deve ser permanentemente descontinuado para miocardite Terceiro ou Quarto Grau.

Referência:

- Morrissey, K. M., M. Marchand, H. Patel, et al. 2019. "Alternative dosing regimens for atezolizumab: an example of model-informed drug development in the postmarketing setting." Cancer Chemother Pharmacol 84(6):1257-1267.
- Horn, L., A. S. Mansfield, A. Szczesna, et al. 2018. "First-Line Atezolizumab plus Chemotherapy in Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer." N Engl J Med 379(23):2220-2229.
- Paz-Ares, L., M. Dvorkin, Y. Chen, et al. 2019. "Durvalumab plus platinum-etoposide versus platinum-etoposide in first-line treatment of extensive-stage small-cell lung cancer (CASPIAN): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial." Lancet 394(10212):1929-1939.
- Rudin, C. M., M. M. Awad, A. Navarro, et al. 2020. "Pembrolizumab or Placebo Plus Etoposide and Platinum as First-Line Therapy for Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer: Randomized, Double-Blind, Phase III KEYNOTE-604 Study." J Clin Oncol:JCO2000793.
- Liu, S. V., M. Reck, A. S. Mansfield, et al. 2021. "Updated Overall Survival and PD-L1 Subgroup Analysis of Patients With Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer Treated With Atezolizumab, Carboplatin, and Etoposide (IMpower133)." Journal of Clinical Oncology 39(6):619-630.

Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo
Cisplatina Irinotecano	1º.	Akynzeo 300mg/0,56mg (não SUS) Cápsula ou	1 Cápsula	V.O	N.A	D1, D8	21 dias	4 ciclos	Alto	D1: 4:00 D8: 3:00
		Ondansetrona	16mg	E.V	15 minutos	D1, D8				
	2º.	Dexametasona	D1: 20mg D8: 10mg	S.F 0,9% 100mL						
	3º.	Atropina	0,25mg	S.C Pronto para uso	N.A	D1, D8				
	4º.	Sulfato de Magnésio	1 ampola	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1, D8				
	5º.	Irinotecano	65mg/m²	E.V S.G 5% 250mL [0,12-2,8mg/mL]	90 minutos	D1, D8				
	6º.	Cisplatina	30mg/m²	E.V S.G 5% 500mL [0,5-10mg/mL]	60 minutos	D1, D8				
	7º.	S.F 0,9%	1 Frasco	E.V S.F 0,9% 100mL	10 minutos	D1, D8				
	8º.	Dexametasona Comprimido 4mg	4mg	V.O	N.A	D2-D4 12/12 horas				
	9º.	Ondansetrona Comprimido 8mg	8mg	V.O	N.A	D2-D4 D9-D11 12/12 horas SUS				
	Anotações: Não deve ser administrado concomitantemente com a radioterapia. Ajustes posológicos: Se o retratamento for adiado por mais de 2 semanas consecutivas devido à toxicidade, interrompa o tratamento. Se ambos os medicamentos forem omitidos no Dia 8, o ciclo pode ser encurtado para 14 dias; se apenas 1 medicamento for omitido no Dia 8, o ciclo permanece de 21 dias.									
	Toxicidade hematológica									
	Dia 1 Contagem Absoluta de Neutrófilos x 10º/L (exame de sangue pré-tratamento)									
	1.000 a menos de 1.500		O tratamento deve continuar se o paciente estiver clinicamente bem.							
	500 a menos de 1.000		Adiar o tratamento até a recuperação							
	menos de 500		Atrasar o tratamento até a recuperação e reduzir a carboplatina e o irinotecano em 15% nos ciclos subsequentes							
	Neutropenia febril ou atraso prévio para mielossupressão		Atrasar o tratamento até a recuperação e reduzir a carboplatina e o irinotecano em 30% nos ciclos subsequentes							
	Plaquetas x 10º/L (exame de sangue pré-tratamento)									
	75 a menos de 100		A recomendação geral é adiar, porém se o paciente estiver clinicamente bem pode ser apropriado continuar o tratamento							
25 a menos de 75		Adiar o tratamento até a recuperação								
menos de 25		Atrasar o tratamento até a recuperação e reduzir a carboplatina e o irinotecano em 15% nos ciclos subsequentes								
Trombocitopenia que requer transfusão		Atrasar o tratamento até a recuperação e reduzir a carboplatina e o irinotecano em 30% nos ciclos subsequentes								
Dia 8 Contagem Absoluta de Neutrófilos x 10º/L (exame de sangue pré-tratamento)										
1.000 a menos de 1.500		Continuar com o tratamento e reduzir a carboplatina e o irinotecano em 15%								
500 a menos de 1.000		Continuar com o tratamento e reduzir a carboplatina e o irinotecano em 30%								
menos de 500		Omitir carboplatina e irinotecano								
Neutropenia febril ou atraso prévio para mielossupressão		Omitir carboplatina e irinotecano								
Plaquetas x 10º/L (exame de sangue pré-tratamento)										
50 a menos de 75		Continuar com o tratamento e reduzir a carboplatina e o irinotecano e 15%								
25 a menos de 50		Continuar com o tratamento e reduzir a carboplatina e o irinotecano em 30%								
menos de 25		Omitir carboplatina e irinotecano								
Trombocitopenia que requer transfusão		Omitir carboplatina e irinotecano								
Insuficiência renal										
Cr/Cl (mL/min)										

Dia 1	
maior ou igual a 40	Recalcular a dose usando a fórmula de Calvert a carboplatina
30 a menos de 40	Recalcular a dose usando a fórmula de Calvert a carboplatina e reduzir 15% irinotecano
menos de 30	Recalcular a dose usando a fórmula de Calvert a carboplatina e reduzir 25% irinotecano
Dia 8	
maior ou igual a 40	Recalcular a dose usando a fórmula de Calvert a carboplatina
30 a menos de 40	Recalcular a dose usando a fórmula de Calvert a carboplatina e ainda reduzir em 25% ou considerar reduzir 25% irinotecano
menos de 30	Recalcular a dose usando a fórmula de Calvert a carboplatina e ainda reduzir em 30% ou considerar reduzir 50% irinotecano
Insuficiência hepática	
Disfunção hepática	
Mínimo	Reduzir o irinotecano em 25%
Leve	Reduzir o irinotecano em 50%
Moderado/grave	Omitir irinotecano
Síndrome de Gilbert	Reduzir o irinotecano em 20%

Diarréia	
Dia 1	
Segundo Grau	Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos
Terceiro ou Quarto Grau	Adiar o tratamento até que a toxicidade seja resolvida para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose de irinotecano em 15% nos ciclos subsequentes.
Dia 8	
Segundo Grau	Reduzir o irinotecano em 15%
Terceiro Grau	Omitir irinotecano
Quarto Grau	Omitir irinotecano e carboplatina

Mucosite e estomatite	
Dia 1	
Segundo Grau	Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos
Terceiro ou Quarto Grau	Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose de carboplatina e irinotecano em 15% nos ciclos subsequentes
Dia 8	
Segundo Grau, Terceiro ou Quarto Grau	Omitir carboplatina e irinotecano

Referência:

1. Noda, K., Y. Nishiwaki, M. Kawahara, et al. 2002. "Irinotecan plus cisplatin compared with etoposide plus cisplatin for extensive small-cell lung cancer." N Engl J Med 346(2):85-91.
2. Hanna, N., P. A. Bunn, Jr., C. Langer, et al. 2006. "Randomized phase III trial comparing irinotecan/cisplatin with etoposide/cisplatin in patients with previously untreated extensive-stage disease small-cell lung cancer." J Clin Oncol 24(13):2038-2043.
3. Kim, D., H. Kim, J. Kim, et al. 2018. "Randomized Phase III Trial of Irinotecan Plus Cisplatin versus Etoposide Plus Cisplatin in Chemotherapy-Naïve Korean Patients with Extensive-Disease Small Cell Lung Cancer." J Korean Cancer Assoc 0(0):0-0.
4. Shao, N., S. Jin and W. Zhu. 2012. "An updated meta-analysis of randomized controlled trials comparing irinotecan/platinum with etoposide/platinum in patients with previously untreated extensive-stage small cell lung cancer." J Thorac Oncol 7(2):470-472.

Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo	
Topotecano	1º.	Ondansetrona	8mg	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1-D3	21 dias	4 Ciclos	Baixo	2:00	
	2º.	Topotecano	1,5mg/m²	E.V S.F 0,9% 100mL	30 minutos	D1-D3					
	3º.	S.F 0,9%	1 Frasco	E.V S.F 0,9% 100mL	10 minutos	D1-D3					
	Nota: A dose e o esquema para este regime foram alterados de um esquema de 5 dias de 1,5mg/m2 a cada 3 semanas, para um esquema de 3 dias de 1,5mg/m2 Dias 1 a 3 a cada 3 semanas, para reduzir a toxicidade.										
	Ajustes posológicos:										
	Toxicidade hematológica										
	Contagem Absoluta de Neutrófilos x 10⁹/L (exame de sangue pré-tratamento)										
	1.000 a menos de 1.500		O tratamento deve continuar se o paciente estiver clinicamente bem.								
	500 a menos de 1.000		Adiar o tratamento até a recuperação								
	menos de 500		Atrasar o tratamento até a recuperação e reduzir o topotecano em 25% nos ciclos subsequentes								
Neutropenia febril		Atrasar o tratamento até a recuperação e reduzir o topotecano em 25% nos ciclos subsequentes									
Plaquetas x 10⁹/L (exame de sangue pré-tratamento)											
75 a menos de 100		A recomendação geral é adiar, porém se o paciente estiver clinicamente bem pode ser apropriado continuar o tratamento;									
50 a menos de 75		Adiar o tratamento até a recuperação									
menos de 50		Atrasar o tratamento até a recuperação e reduzir o topotecano em 25% nos ciclos subsequentes									
Insuficiência renal											
Depuração de creatinina (mL/min)											
30 a 50			Reduzir o topotecano em 50%								
menos de 30			Omitir topotecano								
* A redução da dose devido à extensa terapia prévia pode incluir, mas não está limitada a exposição prévia à terapia com platina ou agentes alquilantes, ≥ 2 protocolos sucessivos nos últimos 6 meses, ou radiação de grande campo para áreas contendo medula óssea.											
Insuficiência hepática											
Não são necessárias modificações de dose											
Referência: 1. Von Pawel J., J. H. Schiller, F. A. Shepherd, et al. 1999. "Topotecan versus cyclophosphamide, doxorubicin, and vincristine for the treatment of recurrent small-cell lung cancer." J Clin Oncol. 17(2):658-667. 2. Treat, J., C. H. Huang, S. R. Lane, et al. 2004. "Topotecan in the treatment of relapsed small cell lung cancer patients with poor performance status." Oncologist. 9(2):173-181.											

Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo																		
Carboplatina Etoposídeo	1º.	Akynzeo 300mg/0,56mg (não SUS) Cápsula ou	1 Cápsula	V.O	N.A	D1	21 dias	4 ciclos	Alto	D1: 3:30 D2-D3: 3:00																		
		Ondansetrona	16mg	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1-D3																						
	2º.	Dexametasona	10mg																									
	3º.	Etoposídeo	100mg/m²/dia	E.V S.F 0,9% 500mL S/PVC [0,2-0,4mg/mL]	60 minutos	D1-D3																						
	4º.	Carboplatina	AUC 5	E.V S.G 5% 500mL [0,5-10mg/mL]	60 minutos	D1																						
	5º.	S.F 0,9%	1 Frasco	E.V S.F 0,9% 100mL	10 minutos	D1-D3																						
	6º.	Ondansetrona Comprimido 8mg	8mg	V.O	N.A	D2-D4 12/12 horas SUS																						
	Observações: Esquemas com Etoposídeo 120mg/m² podem ser escalonados.																											
	Ajustes posológicos:																											
	<table><tr><td colspan="2">Toxicidade hematológica</td></tr><tr><td colspan="2">Contagem Absoluta de Neutrófilos x 10⁹/L (exame de sangue pré-tratamento)</td></tr><tr><td>500 a menos de 1.000</td><td>Adiar o tratamento até a recuperação</td></tr><tr><td>menos de 500</td><td>Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir a carboplatina e o etoposídeo em 25% nos ciclos subsequentes</td></tr><tr><td>Neutropenia febril</td><td>Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir a carboplatina e o etoposídeo em 25% nos ciclos subsequentes</td></tr><tr><td colspan="2">Plaquetas x 10⁹/L (exame de sangue pré-tratamento)</td></tr><tr><td>75 a menos de 100</td><td>O tratamento deve continuar se o paciente estiver clinicamente bem.</td></tr><tr><td>50 a menos de 75</td><td>Adiar o tratamento até a recuperação</td></tr><tr><td>menos de 50</td><td>Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir a carboplatina e o etoposídeo em 25% nos ciclos subsequentes</td></tr></table>										Toxicidade hematológica		Contagem Absoluta de Neutrófilos x 10 ⁹ /L (exame de sangue pré-tratamento)		500 a menos de 1.000	Adiar o tratamento até a recuperação	menos de 500	Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir a carboplatina e o etoposídeo em 25% nos ciclos subsequentes	Neutropenia febril	Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir a carboplatina e o etoposídeo em 25% nos ciclos subsequentes	Plaquetas x 10 ⁹ /L (exame de sangue pré-tratamento)		75 a menos de 100	O tratamento deve continuar se o paciente estiver clinicamente bem.	50 a menos de 75	Adiar o tratamento até a recuperação	menos de 50	Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir a carboplatina e o etoposídeo em 25% nos ciclos subsequentes
	Toxicidade hematológica																											
	Contagem Absoluta de Neutrófilos x 10 ⁹ /L (exame de sangue pré-tratamento)																											
	500 a menos de 1.000	Adiar o tratamento até a recuperação																										
menos de 500	Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir a carboplatina e o etoposídeo em 25% nos ciclos subsequentes																											
Neutropenia febril	Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir a carboplatina e o etoposídeo em 25% nos ciclos subsequentes																											
Plaquetas x 10 ⁹ /L (exame de sangue pré-tratamento)																												
75 a menos de 100	O tratamento deve continuar se o paciente estiver clinicamente bem.																											
50 a menos de 75	Adiar o tratamento até a recuperação																											
menos de 50	Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir a carboplatina e o etoposídeo em 25% nos ciclos subsequentes																											
<table><tr><td colspan="2">Insuficiência renal</td></tr><tr><td colspan="2">Cr/Cl (mL/min)</td></tr><tr><td>30 a menos de 50</td><td>Reduzir o etoposídeo em 25% e a carboplatina recalcular a dose de carboplatina usando a fórmula de Calvert</td></tr><tr><td>menos de 30</td><td>Reduzir o etoposídeo em 50% e recalcular a dose de carboplatina usando a fórmula de Calvert</td></tr><tr><td colspan="2">Insuficiência hepática</td></tr><tr><td colspan="2">Disfunção hepática</td></tr><tr><td>Leve</td><td>Reduzir o etoposídeo em 25%</td></tr><tr><td>Moderado</td><td>Reduzir o etoposídeo em 50%</td></tr><tr><td>Grave</td><td>Omitir etoposídeo</td></tr></table>										Insuficiência renal		Cr/Cl (mL/min)		30 a menos de 50	Reduzir o etoposídeo em 25% e a carboplatina recalcular a dose de carboplatina usando a fórmula de Calvert	menos de 30	Reduzir o etoposídeo em 50% e recalcular a dose de carboplatina usando a fórmula de Calvert	Insuficiência hepática		Disfunção hepática		Leve	Reduzir o etoposídeo em 25%	Moderado	Reduzir o etoposídeo em 50%	Grave	Omitir etoposídeo	
Insuficiência renal																												
Cr/Cl (mL/min)																												
30 a menos de 50	Reduzir o etoposídeo em 25% e a carboplatina recalcular a dose de carboplatina usando a fórmula de Calvert																											
menos de 30	Reduzir o etoposídeo em 50% e recalcular a dose de carboplatina usando a fórmula de Calvert																											
Insuficiência hepática																												
Disfunção hepática																												
Leve	Reduzir o etoposídeo em 25%																											
Moderado	Reduzir o etoposídeo em 50%																											
Grave	Omitir etoposídeo																											
<table><tr><td colspan="2">Mucosite e estomatite</td></tr><tr><td>Segundo Grau</td><td>Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução Segunda ocorrência: Reduzir carboplatina e etoposídeo em 25% Terceira ocorrência: Reduzir carboplatina e etoposídeo em 50% Quarta ocorrência: Cessar o tratamento</td></tr><tr><td>Terceiro ou Quarto Grau</td><td>Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir carboplatina e etoposídeo em 50% Segunda ocorrência: Interromper o tratamento</td></tr></table>										Mucosite e estomatite		Segundo Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução Segunda ocorrência: Reduzir carboplatina e etoposídeo em 25% Terceira ocorrência: Reduzir carboplatina e etoposídeo em 50% Quarta ocorrência: Cessar o tratamento	Terceiro ou Quarto Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir carboplatina e etoposídeo em 50% Segunda ocorrência: Interromper o tratamento													
Mucosite e estomatite																												
Segundo Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução Segunda ocorrência: Reduzir carboplatina e etoposídeo em 25% Terceira ocorrência: Reduzir carboplatina e etoposídeo em 50% Quarta ocorrência: Cessar o tratamento																											
Terceiro ou Quarto Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir carboplatina e etoposídeo em 50% Segunda ocorrência: Interromper o tratamento																											
Referência: 1. Rossi, A., M. Di Maio, P. Chiodini, et al. 2012. "Carboplatin- or cisplatin-based chemotherapy in first-line treatment of small-cell lung cancer: the COCIS meta-analysis of individual patient data." J Clin Oncol 30(14):1692-1698. 2. Kosmidis, P. A., E. Samantas, G. Fountzilas, et al. 1994. "Cisplatin/etoposide versus carboplatin/etoposide chemotherapy and irradiation in small cell lung cancer: a randomized phase III study. Hellenic Cooperative Oncology Group for Lung Cancer Trials." Semin.Oncol. 21(3 Suppl 6):23-30.																												

Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo
	1º.	Akynzeo 300mg/0,56mg (não SUS) Cápsula ou	1 Cápsula	V.O	N.A	D1	21 dias	4 ciclos	Alto	D1: 3:30 D2-D3: 3:00
		Ondansetrona	16mg	E.V	15 minutos	D1-D3				
	2º.	Dexametasona	10mg	S.F 0,9% 100mL						
	3º.	Etoposídeo	120mg/m²/dia	E.V S.F 0,9% 500mL S/PVC [0,2-0,4mg/mL]	60 minutos	D1-D3				
	4º.	Carboplatina	AUC 5	E.V S.G 5% 500mL [0,5-10mg/mL]	60 minutos	D1				
	5º.	S.F 0,9%	1 Frasco	E.V S.F 0,9% 100mL	10 minutos	D1-D3				
	6º.	Ondansetrona Comprimido 8mg	8mg	V.O	N.A	D2-D4 12/12 horas SUS				
Observações: Esquemas com Etoposídeo 100mg/m² podem ser escalonados. A substituição do etoposídeo oral pelo etoposídeo intravenoso NÃO é recomendada neste esquema. O ideal é realizar dois ciclos de quimioterapia concomitantemente à radioterapia. Os pacientes devem ser considerados para irradiação craniana profilática (ICP) após o término da terapia; em pacientes que obtiveram resposta completa após a terapia de indução, a ICP está associada a uma redução na taxa de metástases cerebrais e prolongamento da sobrevida.										
Concomitante Radioterapia Carboplatina Etoposídeo	Ajustes posológicos:									
	Toxicidade hematológica									
	Contagem Absoluta de Neutrófilos x 10³/L (exame de sangue pré-tratamento)									
	500 a menos de 1.000	Adiar o tratamento até a recuperação								
	menos de 500	Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir a carboplatina e o etoposídeo em 25% nos ciclos subsequentes								
	Neutropenia febril	Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir a carboplatina e o etoposídeo em 25% nos ciclos subsequentes								
	Plaquetas x 10³/L (exame de sangue pré-tratamento)									
	75 a menos de 100	O tratamento deve continuar se o paciente estiver clinicamente bem.								
	50 a menos de 75	Adiar o tratamento até a recuperação								
	menos de 50	Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir a carboplatina e o etoposídeo em 25% nos ciclos subsequentes								
Insuficiência renal										
Cr/Cl (mL/min)										
30 a menos de 50	Reduzir o etoposídeo em 25% e a carboplatina recalcular a dose de carboplatina usando a fórmula de Calvert									
menos de 30	Reduzir o etoposídeo em 50% e recalcular a dose de carboplatina usando a fórmula de Calvert									
Insuficiência hepática										
Disfunção hepática										
Leve	Reduzir o etoposídeo em 25%									
Moderado	Reduzir o etoposídeo em 50%									
Grave	Omitir etoposídeo									
Mucosite e estomatite										
Segundo Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução Segunda ocorrência: Reduzir carboplatina e etoposídeo em 25% Terceira ocorrência: Reduzir carboplatina e etoposídeo em 50% Quarta ocorrência: Cessar o tratamento									
Terceiro ou Quarto Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir carboplatina e etoposídeo em 50% Segunda ocorrência: Interromper o tratamento									
Referência: 1. Turrisi, A. T., III, K. Kim, R. Blum, et al. 1999. "Twice-daily compared with once-daily thoracic radiotherapy in limited small-cell lung cancer treated concurrently with cisplatin and etoposide." N.Engl.J Med. 340(4): 265-271. 2. Park, K., Sun, J. & Kim, S. et al. 2012. "Phase III trial of concurrent thoracic radiotherapy (TRT) with either the first cycle or the third cycle of cisplatin and etoposide chemotherapy to determine the optimal timing of TRT for limited-disease small cell lung cancer." J Clin Oncol (suppl; abstr 7004).										

	Segundo Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução Segunda ocorrência: Reduzir cisplatina e etoposídeo em 25% Terceira ocorrência: Reduzir cisplatina e etoposídeo em 50% Quarta ocorrência: Cessar o tratamento
	Terceiro ou Quarto Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir cisplatina e etoposídeo em 50% Segunda ocorrência: Interromper o tratamento
Referência: 1. Turrisi, A. T., III, K. Kim, R. Blum, et al. 1999. "Twice-daily compared with once-daily thoracic radiotherapy in limited small-cell lung cancer treated concurrently with cisplatin and etoposide." N.Engl.J Med. 340(4): 265-271. 2. Park, K., Sun, J. & Kim, S. et al. 2012. "Phase III trial of concurrent thoracic radiotherapy (TRT) with either the first cycle or the third cycle of cisplatin and etoposide chemotherapy to determine the optimal timing of TRT for limited-disease small cell lung cancer." J Clin Oncol (suppl; abstr 7004).		



Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo					
	1º.	Akynzeo 300mg/0,56mg (não SUS) Cápsula ou	1 Cápsula	V.O	N.A	D1	21 dias	4 ciclos	Alto	5:30					
		Ondansetrona	16mg	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1-D3									
	2º.	Dexametasona	10mg	E.V S.F 0,9% 500mL S/PVC [0,2-0,4mg/mL]	60 minutos	D1-D3									
	4º.	Sulfato de Magnésio 10% 1000mg	2 Ampolas	E.V S.F 0,9% 1000mL	180 minutos	D1									
		Cloreto de Potássio	2 Ampolas												
	5º.	Cisplatina	80mg/m²/dia	E.V S.F 0,9% 500mL	180 minutos	D1									
	5º	Manitol 20%	1 Frasco	250mL	180 minutos	D1									
	6º.	Hidratação	1 Frasco	E.V S.F 0,9% 1000mL	50 minutos	D1									
	7º.	Ondansetrona Comprimido 8mg	8mg	V.O	N.A	D4-D6 12/12 horas SUS									
	Observações: A substituição do etoposídeo oral pelo etoposídeo intravenoso NÃO é recomendada neste esquema. A dose total de cisplatina pode ser fracionada e administrada durante 3 dias (27mg/m²/dia realizando cloreto de potássio apenas no D1 e nos dias D2 e D3 apenas sulfato de magnésio). Ajustes posológicos:														
	Cisplatina Etoposídeo	Toxicidade hematológica													
		Contagem Absoluta de Neutrófilos x 10³/L (exame de sangue pré-tratamento)													
500 a menos de 1.000		Adiar o tratamento até a recuperação													
menos de 500		Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir a cisplatina e o etoposídeo em 25% nos ciclos subsequentes													
Neutropenia febril		Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir a cisplatina e o etoposídeo em 25% nos ciclos subsequentes													
Plaquetas x 10³/L (exame de sangue pré-tratamento)															
75 a menos de 100		O tratamento deve continuar se o paciente estiver clinicamente bem.													
50 a menos de 75		Adiar o tratamento até a recuperação													
menos de 50		Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir a cisplatina e o etoposídeo em 25% nos ciclos subsequentes													
Insuficiência renal															
Cr/Cl (mL/min)															
30 a menos de 50		Reduzir o etoposídeo em 25% e a cisplatina em 50% ou considerar substituir a cisplatina por carboplatina													
menos de 30		Reduzir o etoposídeo em 50% e omitir a cisplatina; considere substituir cisplatina por carboplatina													
Insuficiência hepática															
Disfunção hepática															
Leve		Reduzir o etoposídeo em 25%													
Moderado		Reduzir o etoposídeo em 50%													
Grave		Omitir etoposídeo													
Neuropatia periférica															
Segundo Grau		Reduzir a cisplatina em 25%; se persistir, reduzir a cisplatina em 50%													
Terceiro ou Quarto Grau		Omitir cisplatina													
Mucosite e estomatite															
Segundo Grau		Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução Segunda ocorrência: Reduzir cisplatina e etoposídeo em 25% Terceira ocorrência: Reduzir cisplatina e etoposídeo em 50%													

		Quarta ocorrência: Cessar o tratamento
	Terceiro ou Quarto Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir cisplatina e etoposídeo em 50% Segunda ocorrência: Interromper o tratamento
Referência: 1. Pignon, J. P., R. Arriagada, et al. (1992). "A meta-analysis of thoracic radiotherapy for small-cell lung cancer." N.Engl.J.Med. 327(23): 1618-1624. 2. Pujol, J. L., L. Carestia and J. P. Daures. 2000. "Is there a case for cisplatin in the treatment of small-cell lung cancer? A meta-analysis of randomized trials of a cisplatin-containing regimen versus a regimen without this alkylating agent." Br.J.Cancer. 83(1):8-15. 3. Takada M, Fukuoka M, Kawahara M et al. 2002 "Phase III study of concurrent versus sequential thoracic radiotherapy in combination with cisplatin and etoposide for limited-stage small-cell lung cancer: results of the Japan Clinical Oncology Group Study 9" J Clin Oncol 20(14):3054-3060. 4. Skarlos, D. V., E. Samantas, P. Kosmidis, et al. 1994. "Randomized comparison of etoposide-cisplatin vs. etoposide-carboplatin and irradiation in small-cell lung cancer. A Hellenic Co-operative Oncology Group study." Ann.Oncol 5(7):601-607.		



Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo
Axitinibe	1º.	Axitinibe Comprimidos 1mg 5mg	2mg-10mg/dose Aumento Gradual	V.O	1-2 vezes ao dia	Contínuo 12/12 horas	Contínuo	T.L. P.D.	Mínimo	Retirada 30 minutos
	Ajustes posológicos:									
	Escalonamento de Dose Axitinibe									
	Pacientes que toleram axitinibe 5mg duas vezes ao dia sem reações adversas piores que Segundo Grau por duas semanas consecutivas, são normotensos (PA 140/90 ou inferior), e não estão recebendo anti-hipertensivos					Aumentar o axitinibe para 7mg duas vezes ao dia				
	Pacientes que toleram axitinibe 7mg duas vezes ao dia sem reações adversas piores que Segundo Grau por duas semanas consecutivas, são normotensos (PA 140/90 ou inferior), e não estão recebendo anti-hipertensivos					Aumentar o axitinibe para 10mg duas vezes ao dia				
	Níveis de dose									
	+ 2 níveis de dose		+ 1 nível de dose		Dose inicial		- 1 nível de dose		- 2 níveis de dose	
	10mg duas vezes ao dia		7mg duas vezes ao dia		5mg duas vezes ao dia		3mg duas vezes ao dia		2mg duas vezes ao dia	
	Recomendações de dosagem renal									
	Cl/Cr (mL/min/1,73m²)			Dose recomendada						
	≥15			Não é necessária modificação de dose						
	<15			Use com cautela na disfunção renal em estágio terminal.						
	Insuficiência hepática									
	Disfunção hepática									
	Leve			Não é necessária modificação de dose						
	Moderado			Reduzir o axitinibe em 50% e arredondar a dose para o 1 g mais próximo						
	Grave			Nenhum estudo feito						
	Mucosite e estomatite									
	Terceiro Grau		Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Segundo Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir o axitinibe em 1 nível de dose Segunda ocorrência: Reduzir o axitinibe em² níveis de dose Terceira ocorrência: Descontinuar o tratamento							
	Quarto Grau		Interromper o tratamento							
	Diarréia									
	Terceiro Grau		Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Segundo Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir o axitinibe em 1 nível de dose Segunda ocorrência: Reduzir o axitinibe em² níveis de dose Terceira ocorrência: Descontinuar o tratamento							
	Quarto Grau		Interromper o tratamento							
	Síndrome mão-pé (ligação à síndrome mão-pé) (eritrodisestesia palmar-plantar)									
	Segundo Grau		Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir o axitinibe em 1 nível de dose Terceira ocorrência: Reduzir o axitinibe em² níveis de dose Quarta ocorrência: Interromper o tratamento							
	Terceiro Grau		Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir o axitinibe em 1 nível de dose Segunda ocorrência: Reduzir o axitinibe em² níveis de dose Terceira ocorrência: Descontinuar o tratamento							
	Hipertensão									
	Sistólica						Diastólica			

Página 480 de 829

	Duas leituras separadas por pelo menos 1 hora mostrando valores superiores a 150mmHg	ou	Duas leituras separadas por pelo menos 1 hora mostrando valores superiores a 100mmHg	Se não estiver em tratamento anti-hipertensivo máximo, instituir medicação anti-hipertensiva nova ou adicional e manter a dose de axitinibe Se estiver em tratamento anti-hipertensivo máximo, reduzir em 1 nível de dose
	Duas leituras separadas por pelo menos 1 hora mostrando valores superiores a 160mmHg	ou	Duas leituras separadas por pelo menos 1 hora mostrando valores superiores a 105mmHg	Interromper a dosagem e ajustar a medicação anti-hipertensiva Quando a PA estiver controlada em menos de 150/100mmHg, reiniciar o axitinibe em 1 nível de dose inferior
	Recorrente superior a 150mmHg (duas leituras separadas por pelo menos 1 hora) após redução anterior da dose	ou	Recorrente superior a 100mmHg (duas leituras separadas por pelo menos 1 hora) após redução anterior da dose	Repetir a redução da dose de axitinibe em outro nível de dose
	Referência: 1. RINI; et al. Compative effectiveness of axitinib versus sorafenib in advcaned renal cell carcinoma (AXIS): a randomised phase 3 trial; Lancet. Nº. 378; Page: 1931; 2011; 378.			

Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo
	1º.	Axitinibe Comprimidos 1mg 5mg	5mg/dose	V.O	2 vezes ao dia	Contínuo 12/12 horas	14 dias	T.L. P.D.	Mínimo	2:30
	2º.	Difenidramina	50mg	E.V S.F 0,9% 100mL	30 minutos	D1				
	3º	Cimetidina	300mg	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1				
	4º.	Paracetamol 750mg	750mg	V.O	N.A	D1				
	5º.	Avelumabe	800mg (dose plana)	E.V S.F 0,9% 250mL	60 minutos	D1				
	6º.	S.F 0,9%	1 Frasco	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1				
Observações: Uso de pré medicação no estudo foi realizada nos 4 primeiros ciclos se não houver RAM podem ser omitidos nos ciclos subsequentes.										
Ajustes posológicos:										
Axitinibe:										
Avelumabe Axitinibe	Escalonamento de Dose Axitinibe									
	Pacientes que toleram axitinibe 5mg duas vezes ao dia sem reações adversas piores que Segundo Grau por duas semanas consecutivas, são normotensos (PA 140/90 ou inferior), e não estão recebendo anti-hipertensivos					Aumentar o axitinibe para 7mg duas vezes ao dia				
	Pacientes que toleram axitinibe 7mg duas vezes ao dia sem reações adversas piores que Segundo Grau por duas semanas consecutivas, são normotensos (PA 140/90 ou inferior), e não estão recebendo anti-hipertensivos					Aumentar o axitinibe para 10mg duas vezes ao dia				
	Níveis de dose									
	+ 2 níveis de dose		+ 1 nível de dose		Dose inicial		- 1 nível de dose		- 2 níveis de dose	
	10mg duas vezes ao dia		7mg duas vezes ao dia		5mg duas vezes ao dia		3mg duas vezes ao dia		2mg duas vezes ao dia	
	Recomendações de dosagem renal									
	Cl/Cr (mL/min/1,73m²)			Dose recomendada						
	≥15			Não é necessária modificação de dose						
	<15			Use com cautela na disfunção renal em estágio terminal.						
	Insuficiência hepática									
	Disfunção hepática									
	Leve			Não é necessária modificação de dose						
	Moderado			Reduzir o axitinibe em 50% e arredondar a dose para o 1 g mais próximo						
	Grave			Nenhum estudo feito						
	Mucosite e estomatite									
	Terceiro Grau			Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Segundo Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir o axitinibe em 1 nível de dose Segunda ocorrência: Reduzir o axitinibe em² níveis de dose Terceira ocorrência: Descontinuar o tratamento						
	Quarto Grau			Interromper o tratamento						
	Diarréia									
	Terceiro Grau			Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Segundo Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir o axitinibe em 1 nível de dose Segunda ocorrência: Reduzir o axitinibe em² níveis de dose Terceira ocorrência: Descontinuar o tratamento						
	Quarto Grau			Interromper o tratamento						
	Síndrome mão-pé (ligação à síndrome mão-pé) (eritrodisestesia palmar-plantar)									
	Segundo Grau			Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir o axitinibe em 1 nível de dose Terceira ocorrência: Reduzir o axitinibe em² níveis de dose Quarta ocorrência: Interromper o tratamento						
	Terceiro Grau			Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma:						

		Primeira ocorrência: Reduzir o axitinibe em 1 nível de dose Segunda ocorrência: Reduzir o axitinibe em² níveis de dose Terceira ocorrência: Descontinuar o tratamento	
Hipertensão			
Sistólica		Diastólica	
Duas leituras separadas por pelo menos 1 hora mostrando valores superiores a 150mmHg	ou	Duas leituras separadas por pelo menos 1 hora mostrando valores superiores a 100mmHg	Se não estiver em tratamento anti-hipertensivo máximo, instituir medicação anti-hipertensiva nova ou adicional e manter a dose de axitinibe Se estiver em tratamento anti-hipertensivo máximo, reduzir em 1 nível de dose
Duas leituras separadas por pelo menos 1 hora mostrando valores superiores a 160mmHg	ou	Duas leituras separadas por pelo menos 1 hora mostrando valores superiores a 105mmHg	Interromper a dosagem e ajustar a medicação anti-hipertensiva Quando a PA estiver controlada em menos de 150/100mmHg, reiniciar o axitinibe em 1 nível de dose inferior
Recorrente superior a 150mmHg (duas leituras separadas por pelo menos 1 hora) após redução anterior da dose	ou	Recorrente superior a 100mmHg (duas leituras separadas por pelo menos 1 hora) após redução anterior da dose	Repetir a redução da dose de axitinibe em outro nível de dose
Avelumabe:			
Toxicidade Gravidade Modificação do tratamento			
Pneumonite imunomediada	Segundo Grau Devem administrar-se corticosteroides no caso de acontecimentos de Segundo Grau (dose inicial de 1-2mg/kg/dia de prednisona ou equivalente, seguida de redução progressiva do corticosteroide). Deve ser suspenso no caso de pneumonite imunomediada de Segundo Grau até à sua resolução. Terceiro ou Quarto Grau Deve ser descontinuado permanentemente no caso de pneumonite imunomediada de Terceiro Grau, Quarto Grau ou de Segundo Grau recorrentes		
Hepatite imunomediada	Segundo Grau Devem administrar-se corticosteroides no caso de acontecimentos de Segundo Grau (dose inicial de 1-2mg/kg/dia de prednisona ou equivalente, seguida de redução progressiva do corticosteroide). Deve ser suspenso no caso de hepatite imunomediada de Segundo Grau até à sua resolução. Terceiro ou Quarto Grau Deve ser descontinuado permanentemente no caso de hepatite imunomediada de Terceiro ou Quarto Grau		
Colite imunomediada	Segundo Grau Devem administrar-se corticosteroides no caso de acontecimentos de Segundo Grau (dose inicial de 1-2mg/kg/dia de prednisona ou equivalente, seguida de redução progressiva do corticosteroide). Deve ser suspenso no caso de colite imunomediada de Segundo Grau ou Terceiro Grau até à sua resolução. Terceiro ou Quarto Grau Deve ser descontinuado permanentemente no caso de colite imunomediada de Quarto Grau ou de Terceiro Grau recorrentes		
Hipotireoidismo ou hipertireoidismo Sintomático	Monitorizados para detecção de alterações da função tiroideia (no início do tratamento, periodicamente durante o tratamento e conforme indicado com base na avaliação clínica) e de sinais clínicos e sintomas de perturbações da tiroide. O hipotireoidismo deve ser tratado com terapêutica de substituição e o hipertireoidismo com um medicamento antitiroidiano, conforme necessário. O avelumabe deve ser suspenso no caso de perturbações da tiroide de Terceiro Grau ou Grau		
Insuficiência Suprarrenal Sintomática	Devem ser monitorizados para detecção de sinais e sintomas de insuficiência suprarrenal durante e após o tratamento. No caso de insuficiência suprarrenal de Maior ou igual ao Terceiro Grau, devem administrar se corticosteroides (1-2mg/kg/dia de prednisona por via intravenosa ou equivalente por via oral), seguindo-se uma redução progressiva até ser atingida uma dose igual ou inferior a 10mg/dia. Deve ser suspenso no caso de insuficiência suprarrenal sintomática de Terceiro ou Quarto Grau		
Nefrite e disfunção renal imunomediada	Segundo Grau Devem administrar-se corticosteroides (dose inicial de 1-2mg/kg/dia de prednisona ou equivalente, seguida de redução progressiva do corticosteroide) no caso de nefrite de Segundo Grau. O avelumabe deve ser suspenso no caso de nefrite de Segundo Grau ou Terceiro Grau até à sua resolução para ≤Primeiro Grau, e descontinuado permanentemente no caso de befrite Quarto Grau		
Diabetes mellitus	Tipo 1: Hiperglicemia Terceiro ou Quarto Grau (glicose em jejum >250mg/dL ou 13,9mmol/L) Pode causar diabetes mellitus Tipo 1, incluindo cetoacidose diabética, devem ser monitorizados para hiperglicemia ou de outros sinais e sintomas de diabetes. Iniciar o tratamento com insulina para a diabetes mellitus Tipo 1. Deve ser suspenso e devem administrar-se anti-hiperglicemiantes em doentes com hiperglicemia de Maior ou igual ao Terceiro Grau. O tratamento deve ser reiniciado quando se tiver atingido o controle metabólico com a terapêutica de substituição com insulina		
Referência: 1. Motzer, R. J., K. Penkov, J. Haanen, et al. 2019. "Avelumab plus Axitinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma." N Engl J Med 380(12):1103-1115. 2. Choueiri, T. K., R. J. Motzer, B. I. Rini, et al. 2020. "Updated efficacy results from the JAVELIN Renal 101 trial: first-line avelumab plus axitinib versus sunitinib in patients with advanced renal cell carcinoma." Ann Oncol 31(8):1030-1039.			

Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo
Cabozantinibe	1º.	Cabozantinibe Comprimidos 20mg 40mg 60mg	60mg	V.O	1 vez ao dia	Contínuo	Contínuo	T.L. P.D.	Mínimo	Retirada 30 minutos
	Ajustes posológicos:									
	Toxicidade hematológica									
	Contagem Absoluta de Neutrófilos x 10 ⁹ /L (exame de sangue pré-tratamento)									
	1.000 a menos de 1.500		O tratamento deve continuar se o paciente estiver clinicamente bem							
	500 a menos de 1.000		Atrasar o tratamento até a recuperação para um valor maior ou igual a 1,0 e recomeçar cabozantinibe da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir cabozantinibe para 40mg Segunda ocorrência: Reduzir cabozantinibe para 20mg Terceira ocorrência: Considerar recomeçar cabozantinibe em ² 0mg, se não for tolerado, interromper o tratamento							
	menos de 500		Atrasar o tratamento até a recuperação para um valor maior ou igual a 1,0 e recomeçar cabozantinibe da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir cabozantinibe para 40mg Segunda ocorrência: Reduzir cabozantinibe para 20mg Terceira ocorrência: Considerar recomeçar cabozantinibe em ² 0mg, se não for tolerado , interromper o tratamento							
	Plaquetas x 10 ⁹ /L (exame de sangue pré-tratamento)									
	25 a menos de 50		Atrasar o tratamento até a recuperação para um valor maior ou igual a 50 e recomeçar cabozantinibe da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir cabozantinibe para 40mg Segunda ocorrência: Reduzir cabozantinibe para 20mg Terceira ocorrência: Considerar recomeçar cabozantinibe em ² 0mg, se não for tolerado, interromper o tratamento							
	menos de 25		Atrasar o tratamento até a recuperação para um valor maior ou igual a 50 e recomeçar cabozantinibe da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir cabozantinibe para 40mg Segunda ocorrência: Reduzir cabozantinibe para 20mg Terceira ocorrência: Considerar recomeçar cabozantinibe em ² 0mg, se não for tolerado, interromper o tratamento							
	Recomendações de dosagem renal									
	Cl/Cr(mL/min/1,73m²)		Dose recomendada							
	≥30		Não é necessária modificação de dose							
	15 a 29		Use com cautela em disfunções renais graves.							
	Insuficiência hepática									
	Disfunção hepática									
	Leve a moderado			Reduza a dose inicial de cabozantinibe para 40mg uma vez ao dia. Ao longo do tratamento: adie o tratamento até a recuperação e reinicie o cabozantinibe da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir cabozantinibe para 40mg (ou 20mg se anteriormente tomava 40mg) Segunda ocorrência: Interrupção do tratamento						
	Grave			Não recomendado						
	Diarréia									
	Primeiro ou Segundo Grau		Continue o tratamento com a mesma dose, considere interromper a dose até a recuperação se ocorrer no início do tratamento. Adicione medicamentos antidiarreicos/antimotilidade conforme necessário							
	Terceiro Grau		Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir cabozantinibe para 40mg Segunda ocorrência: Reduzir cabozantinibe para 20mg Terceira ocorrência: Descontinuar o tratamento							
	Quarto Grau		Adiar o tratamento até que a toxicidade seja resolvida para Primeiro Grau ou menos e então considerar recomeçar o cabozantinibe com uma redução da dose para 40mg ou descontinuar permanentemente							
	Síndrome mão-pé (ligação à síndrome mão-pé) (eritrodisestesia palmar-plantar)									
	Primeiro Grau		Considere a interrupção da dose até a recuperação se ocorrer no início do tratamento							
	Segundo Grau		Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos, iniciar medidas de suporte para alívio sintomático e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir cabozantinibe para 40mg Segunda ocorrência: Reduzir cabozantinibe para 20mg Terceira ocorrência: Interromper o tratamento							
	Terceiro Grau		Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos, iniciar medidas de suporte							

		para alívio sintomático e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir cabozantinibe para 40mg Segunda ocorrência: Reduzir cabozantinibe para 20mg Terceira ocorrência: Interromper o tratamento	
Hipertensão			
Sistólica		Diastólica	Gerenciamento
>150mmHg e <160mmHg	ou	>100mmHg e <110mmHg	Otimizar o tratamento anti-hipertensivo adicionando medicamentos anti-hipertensivos novos ou adicionais e/ou aumentando a dose dos medicamentos existentes. Reduza o tratamento com cabozantinibe para 40mg se a terapia anti-hipertensiva ideal (geralmente 3 agentes) não resultar em PA <150mmHg sistólica ou <10mmHg diastólica. Se sintomático, interrompa o tratamento.
≥160mmHg	ou	≥110mmHg	Reduzir o tratamento com cabozantinibe para 40mg e adicionar medicamentos anti-hipertensivos novos ou adicionais e/ou aumentar a dose dos medicamentos existentes e monitorar de perto a hipotensão. Se a terapia anti-hipertensiva otimizada (geralmente 3 agentes) não resultar em PA sistólica <150mm Hg ou diastólica <100mmHg, o tratamento com cabozantinibe deve ser reduzido ainda mais ou interrompido. Interrompa o tratamento com cabozantinibe se os limites superiores da PA (≥160mmHg sistólica ou ≥110mmHg diastólica) forem mantidos e não forem adequadamente controláveis ou se a PA for <180mmHg sistólica ou >120mmHg diastólica ou se for sintomática. Reinicie o tratamento com cabozantinibe na dose mais tolerável e aumente novamente a dose de cabozantinibe somente se a PA cair e for mantida em <140mmHg sistólica e <90mmHg diastólica.
Crise hipertensiva ou encefalopatia hipertensiva			Interromper o tratamento
Interrompa o cabozantinibe se ocorrer alguma das seguintes situações:			
Hemorragia grave Desenvolvimento de fístula incontrolável ou perfuração gastrointestinal Evento tromboembólico arterial (por exemplo, infarto do miocárdio, infarto cerebral) Crise hipertensiva ou hipertensão grave apesar do tratamento médico ideal Síndrome nefrótica Síndrome de leucoencefalopatia posterior reversível			
Referência: 1. CHOUERI; et al. Cabozantinib versus Sunitinib as Initial Targeted Therapy for Patients with Metastatic Renal Cell Carcinoma of Poor or Intermediate Risk: The Allicane; CABOSUN Trail.			

Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo
	1º.	Nivolumabe	240mg	E.V S.F 0,9% 100mL [1-10mg/mL]	30 minutos	D1	14 dias	T.L. P.D.	Mínimo	2:00
	2º.	S.F 0,9%	1 Frasco	E.V S.F 0,9% 100mL	10 minutos	D1				
	3º.	Cabozantinibe Comprimidos 20mg 40mg 60mg	40mg	V.O	1 vez ao dia	Contínuo	Contínuo			
Observações: Volume total da infusão não deve exceder 160mL, para pacientes com peso corporal <40kg o volume total de infusão não deve exceder 4mL/kg. Nivolumabe não há ajustes de dose. Nivolumabe: Elevações de AST, ALT ou bilirrubina total: Segundo Grau Suspende a(s)dose(s) até que os valores laboratoriais retornem aos valores da linha basal e o tratamento com corticosteroides, se necessário, seja concluído. Terceiro ou Quarto Grau Descontinuar o tratamento permanentemente. Diarreia ou colite: Segundo Ou Terceiro Grau Suspende a(s) dose(s) até que os sintomas sejam resolvidos e o tratamento com corticosteroides seja concluído. Quarto Grau Descontinuar o tratamento permanentemente. Pneumonite: Segundo Grau Suspende a(s) dose(s)até que os sintomas sejam resolvidos, as anormalidades radiográficas melhorem, e o tratamento com corticosteroides seja concluído. Terceiro ou Quarto Grau Descontinuar o tratamento permanentemente. Hipotireoidismo, hipertireoidismo, hipofisite, insuficiência adrenal, diabetes: Segundo Ou Terceiro Grau Suspende a(s) dose(s) até que os sintomas sejam resolvidos e o tratamento com corticosteroides (se necessário para os sintomas de inflamação aguda) seja concluído. O tratamento deve ser mantido na presença de terapia de reposição hormonal, contanto que nenhum sintoma esteja presente. Quarto Grau Descontinuar o tratamento permanentemente. Erupção cutânea: Terceiro Grau Suspende a(s) dose(s) até que os sintomas estejam resolvidos e o tratamento com corticosteroides seja concluído. Quarto Grau Descontinuar o tratamento permanentemente. Toxicidade renal: Segundo Ou Terceiro Grau Suspende a(s) dose(s) até que os valores de creatinina retornem aos valores da linha basal e o tratamento com corticosteroides seja concluído. Quarto Grau Descontinuar o tratamento permanentemente. Cabozantinibe:										
Cabozantinibe Nivolumabe	Toxicidade hematológica									
	Contagem Absoluta de Neutrófilos x 10º/L (exame de sangue pré-tratamento)									
	1.000 a menos de 1.500	O tratamento deve continuar se o paciente estiver clinicamente bem								
	500 a menos de 1.000	Atrasar o tratamento até a recuperação para um valor maior ou igual a 1,0 e recomençar cabozantinibe da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir cabozantinibe para 40mg Segunda ocorrência: Reduzir cabozantinibe para 20mg Terceira ocorrência: Considerar recomençar cabozantinibe em²0mg, se não for tolerado, interromper o tratamento								
	menos de 500	Atrasar o tratamento até a recuperação para um valor maior ou igual a 1,0 e recomençar cabozantinibe da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir cabozantinibe para 40mg Segunda ocorrência: Reduzir cabozantinibe para 20mg Terceira ocorrência: Considerar recomençar cabozantinibe em²0mg, se não for tolerado , interromper o tratamento								
	Plaquetas x 10º/L (exame de sangue pré-tratamento)									
	25 a menos de 50	Atrasar o tratamento até a recuperação para um valor maior ou igual a 50 e recomençar cabozantinibe da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir cabozantinibe para 40mg Segunda ocorrência: Reduzir cabozantinibe para 20mg Terceira ocorrência: Considerar recomençar cabozantinibe em²0mg, se não for tolerado, interromper o tratamento								
	menos de 25	Atrasar o tratamento até a recuperação para um valor maior ou igual a 50 e recomençar cabozantinibe da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir cabozantinibe para 40mg Segunda ocorrência: Reduzir cabozantinibe para 20mg Terceira ocorrência: Considerar recomençar cabozantinibe em²0mg, se não for tolerado, interromper o tratamento								
	Recomendações de dosagem renal									
	Cl/Cr(mL/min/1,73m²)	Dose recomendada								
	≥30	Não é necessária modificação de dose								
	15 a 29	Use com cautela em disfunções renais graves.								
	Insuficiência hepática									
	Disfunção hepática									
	Leve a moderado	Reduza a dose inicial de cabozantinibe para 40mg uma vez ao dia. Ao longo do tratamento: adie o tratamento até a recuperação e reinicie o cabozantinibe da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir cabozantinibe para 40mg (ou 20mg se anteriormente tomava 40mg) Segunda ocorrência: Interrupção do tratamento								
Grave	Não recomendado									
Diarréia										
Primeiro ou Segundo Grau	Continue o tratamento com a mesma dose, considere interromper a dose até a recuperação se ocorrer no início									

			do tratamento. Adicione medicamentos antidiarreicos/antimotilidade conforme necessário
Terceiro Grau			Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir cabozantinibe para 40mg Segunda ocorrência: Reduzir cabozantinibe para 20mg Terceira ocorrência: Descontinuar o tratamento
Quarto Grau			Adiar o tratamento até que a toxicidade seja resolvida para Primeiro Grau ou menos e então considerar recomeçar o cabozantinibe com uma redução da dose para 40mg ou descontinuar permanentemente
Síndrome mão-pé (ligação à síndrome mão-pé) (eritrodisestesia palmar-plantar)			
Primeiro Grau			Considere a interrupção da dose até a recuperação se ocorrer no início do tratamento
Segundo Grau			Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos, iniciar medidas de suporte para alívio sintomático e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir cabozantinibe para 40mg Segunda ocorrência: Reduzir cabozantinibe para 20mg Terceira ocorrência: Interromper o tratamento
Terceiro Grau			Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos, iniciar medidas de suporte para alívio sintomático e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir cabozantinibe para 40mg Segunda ocorrência: Reduzir cabozantinibe para 20mg Terceira ocorrência: Interromper o tratamento
Hipertensão			
Sistólica		Diastólica	Gerenciamento
>150mmHg e <160mmHg	ou	>100mmHg e <110mmHg	Otimizar o tratamento anti-hipertensivo adicionando medicamentos anti-hipertensivos novos ou adicionais e/ou aumentando a dose dos medicamentos existentes. Reduza o tratamento com cabozantinibe para 40mg se a terapia anti-hipertensiva ideal (geralmente 3 agentes) não resultar em PA <150mmHg sistólica ou <10mmHg diastólica. Se sintomático, interrompa o tratamento.
≥160mmHg	ou	≥110mmHg	Reduzir o tratamento com cabozantinibe para 40mg e adicionar medicamentos anti-hipertensivos novos ou adicionais e/ou aumentar a dose dos medicamentos existentes e monitorar de perto a hipotensão. Se a terapia anti-hipertensiva otimizada (geralmente 3 agentes) não resultar em PA sistólica <150mm Hg ou diastólica <100mmHg, o tratamento com cabozantinibe deve ser reduzido ainda mais ou interrompido. Interrompa o tratamento com cabozantinibe se os limites superiores da PA (≥160mmHg sistólica ou ≥110mmHg diastólica) forem mantidos e não forem adequadamente controláveis ou se a PA for <180mmHg sistólica ou >120mmHg diastólica ou se for sintomática. Reinicie o tratamento com cabozantinibe na dose mais tolerável e aumente novamente a dose de cabozantinibe somente se a PA cair e for mantida em <140mmHg sistólica e <90mmHg diastólica.
Crise hipertensiva ou encefalopatia hipertensiva			Interromper o tratamento
Interrompa o cabozantinibe se ocorrer alguma das seguintes situações:			
Hemorragia grave Desenvolvimento de fístula incontrolável ou perfuração gastrointestinal Evento tromboembólico arterial (por exemplo, infarto do miocárdio, infarto cerebral) Crise hipertensiva ou hipertensão grave apesar do tratamento médico ideal Síndrome nefrótica Síndrome de leucoencefalopatia posterior reversível			
Referência: 1. CHOUÉIRI; et al; Nivolumab plus Cabozantinib versus Sunitinib for Advcaned Renal-Cell Carcinoma; New England Journal of Medicine; Nº. 384; Page: 829; 2021.			

Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo
Everolimus	1º.	Everolimus 2,5mg 5mg 10mg	10mg	V.O	1 vez ao dia	Contínuo	Contínuo	T.L. P.D.	Mínimo	Retirada 30 minutos
	Ajustes posológicos:									
	Toxicidade hematológica									
	Contagem Absoluta de Neutrófilos x 10⁹/L (exame de sangue pré-tratamento)									
	1.000 a menos de 1.500			O tratamento deve continuar se o paciente estiver clinicamente bem						
	500 a menos de 1.000			Adiar o tratamento até a recuperação						
	menos de 500			Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir o everolimus para 5mg uma vez ao dia nos ciclos subsequentes						
	Neutropenia febril			Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir o everolimus para 5mg uma vez ao dia nos ciclos subsequentes						
	Plaquetas x 10⁹/L (exame de sangue pré-tratamento)									
	75 a menos de 100			Se o paciente estiver clinicamente bem pode ser apropriado continuar o tratamento						
	50 a menos de 75			Adiar o tratamento até a recuperação						
	25 a menos de 50			Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir o everolimus para 5mg uma vez ao dia nos ciclos subsequentes						
	menos de 25			Omitir everolimus						
	Recomendações de dosagem renal									
	Cl/Cr (mL/min/1,73m²)			Everolimus			Letrozol			
	≥60			Dose completa			Não é necessária redução da dose na disfunção renal.			
	45-59			Dose completa Aumento do risco de eventos adversos renais						
	30-44			Dose completa Aumento do risco de eventos adversos renais						
	15-29			Dose completa Aumento do risco de eventos adversos renais						
	<15 (sem terapia de substituição renal)			Reduzir dose para próximo nível						
	Insuficiência hepática									
	Disfunção hepática									
	Leve			Não são necessárias modificações de dose						
	Moderado			Reduza o everolimus para 5mg uma vez ao dia						
	Grave			Omitir everolimus						
	Mucosite e estomatite									
	O uso preventivo de enxaguante bucal à base de esteróides pode ajudar o paciente a evitar alteração ou interrupção da dose Gerenciar com tratamentos bucais analgésicos tópicos (por exemplo, benzocaína, lidocaína, etc.) com ou sem corticosteróides tópicos (por exemplo, pasta oral de tricaninolona) Evite usar agentes que contenham álcool, peróxido de hidrogênio, iodo e derivados de tomilho									
	Segundo Grau			Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir everolimus para 5mg uma vez ao dia Terceira ocorrência: Reduzir everolimus para 5mg em dias alternados Quarta ocorrência: Suspender everolimus						
	Terceiro Grau			Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir everolimus para 5mg uma vez ao dia Segunda ocorrência: Descontinuar everolimus						
	Quarto Grau			Descontinuar everolimus						
	Diarréia									
	Segundo Grau			Atrasar o tratamento até que a toxicidade seja resolvida para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir everolimus para 5mg uma vez ao dia Terceira ocorrência: Reduzir everolimus para 5mg em dias alternados						

		Quarta ocorrência: Suspende everolimus
	Terceiro Grau	Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir everolimus para 5mg uma vez ao dia Segunda ocorrência: Descontinuar everolimus
	Quarto Grau	Descontinuar
	Pneumonite (não infecciosa)	
	Segundo Grau	Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: 1º ocorrência: Reduzir everolimus para 5mg uma vez ao dia Segunda ocorrência: Descontinuar everolimus
	Terceiro ou Quarto Grau	Descontinuar
	Referência:	
	1. MOTZER, et al. Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase III Trial; Lancet; Nº. 372; Page: 449; 2008.	

Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo
	1º.	Everolimus Comprimidos 2,5mg 5mg 10mg	5mg	V.O	1 vez ao dia	Contínuo	Contínuo	T.L. P.D.	Mínimo	Retirada 30 minutos
	2º.	Mesilato Lenvatinibe Cápsula 4mg 10mg	18mg	V.O	1 vez ao dia	Contínuo	Contínuo	T.L. P.D.	Mínimo	
Everolimus Lenvatinibe	Ajustes posológicos:									
	Etapas de redução da dose de lenvatinibe									
	Nível de dose		Dose se o peso for maior ou igual a 60 kg				Dose se o peso for inferior a 60 kg			
	Dose inicial		12mg uma vez ao dia				8mg uma vez ao dia			
	Primeira redução da dose		8mg uma vez ao dia				4mg uma vez ao dia			
	Redução da segunda dose		4mg uma vez ao dia				4mg em dias alternados			
	Redução da terceira dose		4mg em dias alternados							
	Toxicidade hematológica									
	Contagem Absoluta de Neutrófilos x 10³/L (exame de sangue pré-tratamento)									
	1.000 a menos de 1.500		O tratamento deve continuar se o paciente estiver clinicamente bem							
	500 a menos de 1.000		Adiar o tratamento até a recuperação							
	menos de 50		Adiar o tratamento até que as plaquetas sejam superiores a 50 e reiniciar o lenvatinibe numa dose reduzida							
	Neutropenia febril		Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir o everolimus para 5mg uma vez ao dia nos ciclos subsequentes							
	Plaquetas x 10³/L (exame de sangue pré-tratamento)									
	75 a menos de 100		Se o paciente estiver clinicamente bem pode ser apropriado continuar o tratamento							
	50 a menos de 75		Adiar o tratamento até a recuperação							
	25 a menos de 50		Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir o everolimus para 5mg uma vez ao dia nos ciclos subsequentes							
	menos de 25		Omitir everolimus							
	Recomendações de dosagem renal									
	Cl/Cr (mL/min/1,73m²)		Dose recomendada							
	≥30		Não é necessária modificação de dose							
	<30		Nenhuma informação disponível sobre modificação de dose. Não recomendado em carcinoma hepatocelular.							
	Insuficiência hepática									
	Disfunção hepática (no início)									
	Leve (Child-Pugh A)		Não são necessárias modificações de dose							
	Moderado a grave (Child-Pugh B ou C)		Nenhuma informação disponível sobre modificação de dose (não deve ser usada para esta indicação) Reduza o everolimus para 5mg uma vez ao dia e se grave (Child-Pugh C) omitir everolimus							
	Hepatotoxicidade induzida por lenvatinibe									
	Primeiro Grau ou Segundo Grau		Continue o tratamento na mesma dose.							
	Terceiro ou Quarto Grau sem risco de vida		Adiar o tratamento até que o valor basal seja resolvido e reiniciar o lenvatinibe numa dose reduzida							
	Quarto Grau com risco de vida		Interromper permanentemente o tratamento							
	Hipertensão									
	A terapia anti-hipertensiva padrão deve ser iniciada e/ou ajustada para controlar a pressão arterial (PA)									
	Nível de pressão arterial		Ação recomendada							
	Na linha de base:									
	Pressão arterial ≥140/90		Adiar o início d tratamento até que a pressão arterial seja <140/90mmHg							
	Durante o tratamento:									
	PA sistólica >140mmHg até <159mmHg ou PA diastólica >90mmHg até <99mmHg		Continue o tratamento na mesma dose. Iniciar, aumentar a dose ou adicionar terapia anti-hipertensiva							

PA sistólica >160mmHg ou PA diastólica >100mmHg	Atrase o tratamento e inicie, aumente a dose ou adicione terapia anti-hipertensiva. Quando PA sistólica < 150mmHg e PA diastólica < 95mmHg, reiniciar lenvatinibe em dose reduzida
Síndrome de mãos e pés (ligação à síndrome de mãos e pés) (eritrodisestesia palmar-plantar)	
Segundo Ou Terceiro Grau	Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e considerar reiniciar o lenvatinibe numa dose reduzida
Diarréia	
Primeiro Grau	Continue o tratamento na mesma dose.
Segundo Ou Terceiro Grau	Lenvatinibe: Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos. Se estiver no início do tratamento, reinicie o lenvatinibe numa dose reduzida. Se anteriormente estável durante o tratamento, considere reiniciar o lenvatinibe na mesma dose. Everolimus: Atrasar o tratamento até que a toxicidade seja resolvida para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir everolimus para 5mg uma vez ao dia Terceira ocorrência: Reduzir everolimus para 5mg em dias alternados Quarta ocorrência: Suspender everolimus
Quarto Grau	Adiar o tratamento até que a toxicidade seja resolvida para Primeiro Grau ou menos e reiniciar o lenvatinibe numa dose reduzida ou suspender
Proteinúria	
Terceiro Grau	Se a relação proteína/creatinina urinária for ≥3,5, ou se houver edema, derrame pleural, ascite ou aumento da creatinina sérica, adiar o tratamento até que a proteinúria tenha resolvido para Primeiro Grau ou valor basal: Primeira ocorrência: reiniciar lenvatinibe na mesma dose Segunda ocorrência: reiniciar lenvatinibe em dose reduzida
Mucosite e estomatite	
O uso preventivo de enxaguante bucal à base de esteróides pode ajudar o paciente a evitar alteração ou interrupção da dose Gerenciar com tratamentos bucais analgésicos tópicos (por exemplo, benzocaína, lidocaína, etc.) com ou sem corticosteróides tópicos (por exemplo, pasta oral de tricaninolona) Evite usar agentes que contenham álcool, peróxido de hidrogênio, iodo e derivados de tomilho	
Segundo Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir everolimus para 5mg uma vez ao dia Terceira ocorrência: Reduzir everolimus para 5mg em dias alternados Quarta ocorrência: Suspender everolimus
Terceiro Grau	Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir everolimus para 5mg uma vez ao dia Segunda ocorrência: Descontinuar everolimus
Quarto Grau	Descontinuar everolimus
Pneumonite (não infecciosa)	
Segundo Grau	Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: 1º ocorrência: Reduzir everolimus para 5mg uma vez ao dia Segunda ocorrência: Descontinuar everolimus
Terceiro ou Quarto Grau	Descontinuar

Referência:
1. MOTZER; et al. Lenvatinib plus Pembrolizumabe or Everolimus for Advcaned Renall Cell Carcinoma; New England Journal of Medicine; Nº. 384; Page: 1289; 2021.

Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo	
Ipilimumabe Nivolumabe	1º.	Nivolumabe	3mg/kg	E.V S.F 0,9% 100mL [1-10mg/mL]	30 minutos	D1	21 dias	4 ciclos Depois Nivolumabe Manutenção	Mínimo	2:30	
	2º.	S.F 0,9%	1 Frasco	E.V S.F 0,9% 100mL	10 minutos	D1					
	3º.	Ipilimumabe	1mg/kg	E.V S.F 0,9% 1mL/mg [1-4mg/mL]	30 minutos	D1					
	Observações: Aguarde 30 minutos após o término da infusão do Nivolumabe antes de iniciar o Ipilimumabe. Nivolumabe: Volume total da infusão não deve exceder 160mL, para pacientes com peso corporal <40kg o volume total de infusão não deve exceder 4mL/kg. Nivolumabe: Elevações de AST, ALT ou bilirrubina total: Segundo Grau Suspende a(s)dose(s) até que os valores laboratoriais retornem aos valores da linha basal e o tratamento com corticosteroides, se necessário, seja concluído. Terceiro ou Quarto Grau Descontinuar o tratamento permanentemente. Diarreia ou colite: Segundo Ou Terceiro Grau Suspende a(s) dose(s) até que os sintomas sejam resolvidos e o tratamento com corticosteroides seja concluído. Quarto Grau Descontinuar o tratamento permanentemente. Pneumonite: Segundo Grau Suspende a(s) dose(s)até que os sintomas sejam resolvidos, as anormalidades radiográficas melhorem, e o tratamento com corticosteroides seja concluído. Terceiro ou Quarto Grau Descontinuar o tratamento permanentemente. Hipotireoidismo, hipertireoidismo, hipofisite, insuficiência adrenal, diabetes: Segundo Ou Terceiro Grau Suspende a(s) dose(s) até que os sintomas sejam resolvidos e o tratamento com corticosteroides (se necessário para os sintomas de inflamação aguda) seja concluído. O tratamento deve ser mantido na presença de terapia de reposição hormonal, contanto que nenhum sintoma esteja presente. Quarto Grau Descontinuar o tratamento permanentemente. Erupção cutânea: Terceiro Grau Suspende a(s) dose(s) até que os sintomas estejam resolvidos e o tratamento com corticosteroides seja concluído. Quarto Grau Descontinuar o tratamento permanentemente. Toxicidade renal: Segundo Ou Terceiro Grau Suspende a(s) dose(s) até que os valores de creatinina retornem aos valores da linha basal e o tratamento com corticosteroides seja concluído. Quarto Grau Descontinuar o tratamento permanentemente. Ipilimumabe: Reações relacionadas com a infusão: Interromper a infusão e instituir tratamento médico apropriado. Dependendo da gravidade da reação relacionada com a infusão, ponderar descontinuar a infusão ou administrar esteroides e anti-histamínicos. Para reações à infusão graves ou potencialmente fatais, descontinuar o tratamento permanentemente Interromper a infusão nos seguintes casos Gastrointestinais: sintomas graves (dor abdominal, diarreia grave ou alteração significativa do número de defecações, sangue nas fezes, hemorragia gastrointestinal, perfuração gastrointestinal). Hepáticas: elevações graves na aspartato aminotransferase (AST), alanina aminotransferase (ALT), bilirrubina total ou sintomas de hepatotoxicidade. Tecidos cutâneos: erupção cutânea potencialmente fatal (incluindo síndrome de Stevens-Johnson ou necrólise epidérmica tóxica) ou prurido grave disseminado interferindo com as atividades diárias ou requerendo intervenção médica. Neurológicas: aparecimento ou agravamento de neuropatia grave motora ou sensorial. Outros sistemas: nefrite, pneumonite, pancreatite, miocardite não infecciosa.										
	Referência: 1. MOTZER; et al; Nivolumab plus Ipilimumab versus Sunitinib in Advcaned RCC; NEJM; 2018.										

Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo
Nivolumabe Manutenção (2w)	1º.	Nivolumabe	3mg/kg ou 240mg	E.V S.F 0,9% 100mL [1-10mg/mL]	30 minutos	D1	14 dias	T.L. P.D.	Mínimo	2:00
	2º.	S.F 0,9%	1 Frasco	E.V S.F 0,9% 100mL	10 minutos	D1				
	Observações: Volume total da infusão não deve exceder 160mL, para pacientes com peso corporal <40kg o volume total de infusão não deve exceder 4mL/kg. A redução da dose não é recomendada. Não é necessário ajuste de dose em idosos, com insuficiência renal leve ou moderada ou com insuficiência hepática leve. Nivolumabe: Elevações de AST, ALT ou bilirrubina total: Segundo Grau Suspende a(s)dose(s) até que os valores laboratoriais retornem aos valores da linha basal e o tratamento com corticosteroides, se necessário, seja concluído. Terceiro ou Quarto Grau Descontinuar o tratamento permanentemente. Diarreia ou colite: Segundo Ou Terceiro Grau Suspende a(s) dose(s) até que os sintomas sejam resolvidos e o tratamento com corticosteroides seja concluído. Quarto Grau Descontinuar o tratamento permanentemente. Pneumonite: Segundo Grau Suspende a(s) dose(s)até que os sintomas sejam resolvidos, as anormalidades radiográficas melhorem, e o tratamento com corticosteroides seja concluído. Terceiro ou Quarto Grau Descontinuar o tratamento permanentemente. Hipotireoidismo, hipertireoidismo, hipofisite, insuficiência adrenal, diabetes: Segundo Ou Terceiro Grau Suspende a(s) dose(s) até que os sintomas sejam resolvidos e o tratamento com corticosteroides (se necessário para os sintomas de inflamação aguda) seja concluído. O tratamento deve ser mantido na presença de terapia de reposição hormonal, contanto que nenhum sintoma esteja presente. Quarto Grau Descontinuar o tratamento permanentemente. Erupção cutânea: Terceiro Grau Suspende a(s) dose(s) até que os sintomas estejam resolvidos e o tratamento com corticosteroides seja concluído. Quarto Grau Descontinuar o tratamento permanentemente. Toxicidade renal: Segundo Ou Terceiro Grau Suspende a(s) dose(s) até que os valores de creatinina retornem aos valores da linha basal e o tratamento com corticosteroides seja concluído. Quarto Grau Descontinuar o tratamento permanentemente.									
	Referência: 1. MOTZER; et al; Nivolumab plus Ipilimumab versus Sunitinib in Advcaned RCC; NEJM; 2018.									

Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo
Nivolumabe Manutenção (4w)	1º.	Nivolumabe	6mg/kg ou 480mg	E.V S.F 0,9% 100mL [1-10mg/mL]	30 minutos	D1	28 dias	T.L. P.D.	Mínimo	2:00
	2º.	S.F 0,9%	1 Frasco	E.V S.F 0,9% 100mL	10 minutos	D1				
	Observações: Volume total da infusão não deve exceder 160mL, para pacientes com peso corporal <40kg o volume total de infusão não deve exceder 4mL/kg. A redução da dose não é recomendada. Não é necessário ajuste de dose em idosos, com insuficiência renal leve ou moderada ou com insuficiência hepática leve. Nivolumabe: Elevações de AST, ALT ou bilirrubina total: Segundo Grau Suspende a(s)dose(s) até que os valores laboratoriais retornem aos valores da linha basal e o tratamento com corticosteroides, se necessário, seja concluído. Terceiro ou Quarto Grau Descontinuar o tratamento permanentemente. Diarreia ou colite: Segundo Ou Terceiro Grau Suspende a(s) dose(s) até que os sintomas sejam resolvidos e o tratamento com corticosteroides seja concluído. Quarto Grau Descontinuar o tratamento permanentemente. Pneumonite: Segundo Grau Suspende a(s) dose(s)até que os sintomas sejam resolvidos, as anormalidades radiográficas melhorem, e o tratamento com corticosteroides seja concluído. Terceiro ou Quarto Grau Descontinuar o tratamento permanentemente. Hipotireoidismo, hipertireoidismo, hipofisite, insuficiência adrenal, diabetes: Segundo Ou Terceiro Grau Suspende a(s) dose(s) até que os sintomas sejam resolvidos e o tratamento com corticosteroides (se necessário para os sintomas de inflamação aguda) seja concluído. O tratamento deve ser mantido na presença de terapia de reposição hormonal, contanto que nenhum sintoma esteja presente. Quarto Grau Descontinuar o tratamento permanentemente. Erupção cutânea: Terceiro Grau Suspende a(s) dose(s) até que os sintomas estejam resolvidos e o tratamento com corticosteroides seja concluído. Quarto Grau Descontinuar o tratamento permanentemente. Toxicidade renal: Segundo Ou Terceiro Grau Suspende a(s) dose(s) até que os valores de creatinina retornem aos valores da linha basal e o tratamento com corticosteroides seja concluído. Quarto Grau Descontinuar o tratamento permanentemente. Referência: 1. MOTZER; et al; Nivolumab plus Ipilimumab versus Sunitinib in Advcaned RCC; NEJM; 2018.									

Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo
Pazopanibe	1º.	Pazopanibe Comprimidos 200mg 400mg	800mg	V.O	1 vez ao dia	Contínuo	Contínuo	T.L. P.D.	Mínimo	Retirada 30 minutos
	Ajustes posológicos:									
	Toxicidade hematológica									
	Contagem Absoluta de Neutrófilos x 10⁹/L									
	500 a menos de 1.000			Atrasar o tratamento até que a recuperação seja superior a 1,0 e reiniciar o pazopanibe da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reiniciar pazopanibe 600mg uma vez ao dia Terceira ocorrência: Reiniciar pazopanibe 400mg uma vez ao dia Quarta ocorrência: Cessar o pazopanibe						
	menos de 500			Adiar o tratamento até que a recuperação seja superior a 1,0 e reiniciar o pazopanibe da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reiniciar pazopanibe 600mg uma vez ao dia Segunda ocorrência: Reiniciar pazopanibe 400mg uma vez ao dia Terceira ocorrência: Cessar o pazopanibe						
	Neutropenia febril			Adiar o tratamento até que a recuperação seja superior a 1,0 e reiniciar o pazopanibe da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reiniciar pazopanibe 600mg uma vez ao dia Segunda ocorrência: Reiniciar pazopanibe 400mg uma vez ao dia Terceira ocorrência: Cessar o pazopanibe						
	Plaquetas x 10⁹/L									
	50 a menos de 100			Continuar o tratamento com pazopanibe na mesma dose e monitorar conforme indicado clinicamente						
	menos de 50			Atrasar o tratamento até a recuperação (as plaquetas são superiores a 50) e reiniciar o pazopanibe da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reiniciar pazopanibe 600mg uma vez ao dia Segunda ocorrência: Reiniciar pazopanibe 400mg uma vez ao dia Terceira ocorrência: Cessar o pazopanibe						
	Recomendações de dosagem renal									
	Não é necessária redução da dose na disfunção renal.									
	Insuficiência hepática									
	Disfunção hepática pré-existente									
	Leve			Não são necessárias modificações de dose						
	Moderado			Iniciar pazopanibe com 200mg uma vez ao dia						
	Grave			Pazopanibe não é recomendado porque não foi estudado em pacientes com insuficiência hepática grave						
	Observe, com hepatotoxicidade induzida por pazopanibe:									
	- Excluir outras causas de hepatotoxicidade - Monitorar testes da função hepática semanalmente até ALT/AST 3,0 x LSN ou menos.									
	Hepatotoxicidade induzida por pazopanibe									
	ALT/AST entre 3,0 x LSN e 8,0 x LSN, sem elevação de bilirrubina			Continuar o tratamento com pazopanibe na mesma dose						
	ALT maior que 8,0 x LSN, sem elevação de bilirrubina			Atrasar o tratamento até ALT/AST 3,0 x LSN ou menos e reiniciar o pazopanibe da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reiniciar pazopanibe 400mg uma vez ao dia Segunda ocorrência: Se ALT/AST maior que 3,0 x LSN recorrer, interromper o pazopanibe						
	ALT/AST superior a 3,0 x LSN com bilirrubina 2,0 x LSN ou superior			Cessar o pazopanibe						
	Elevação isolada da bilirrubina total sem aumento concomitante de ALT			Realizar fracionamento de bilirrubina: Se bilirrubina conjugada for 35% ou menos, continuar o tratamento com pazopanibe na mesma dose Se bilirrubina conjugada for superior a 35%, é necessária investigação adicional						
	Diarréia									
	Segundo Grau ou Terceiro Grau clinicamente significativo			Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reiniciar o pazopanibe da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reiniciar pazopanibe 600mg uma vez ao dia Segunda ocorrência: Reiniciar pazopanibe 400mg uma vez ao dia Terceira ocorrência: Cessar o pazopanibe						
	Quarto Grau			Cessar o pazopanibe						
	Síndrome mão-pé (ligação à síndrome mão-pé (eritrodisestesia palmar-plantar)									

Segundo Grau	Adiar o tratamento até que a toxicidade seja resolvida para Primeiro Grau ou menos e reiniciar o pazopanibe da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reiniciar pazopanibe 600mg uma vez ao dia Terceira ocorrência: Reiniciar pazopanibe 400mg uma vez ao dia Quarta ocorrência: Cessar o pazopanibe
Terceiro Grau	Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reiniciar o pazopanibe da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reiniciar pazopanibe 600mg uma vez ao dia Segunda ocorrência: Reiniciar pazopanibe 400mg uma vez ao dia Terceira ocorrência: Cessar o pazopanibe

Toxicidade cardíaca	
Declínio assintomático da Fração de Ejeção Ventricular* (Fração de Ejeção Ventricular inferior a 50% ou superior a 20% abaixo do valor basal)	Adiar o tratamento até que a toxicidade seja resolvida e reiniciar o pazopanibe da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reiniciar pazopanibe 600mg uma vez ao dia Segunda ocorrência: Reiniciar pazopanibe 400mg uma vez ao dia Terceira ocorrência: Cessar o pazopanibe
Declínio sintomático da Fração de Ejeção Ventricular	Cessar o pazopanibe

* Fração de Ejeção do Ventrículo Esquerdo.

Hipertensão	
A terapia anti-hipertensiva padrão deve ser iniciada e/ou ajustada para controlar a PA (pressão arterial)	
Assintomático	
PA persistente entre 150/90 e 170/110mmHg OU um aumento clinicamente significativo na PAD de 20mmHg ou mais	Continuar o pazopanibe na dose atual; se a PA não estiver bem controlada dentro de 2 semanas, apesar da terapia anti-hipertensiva padrão, adie o tratamento até a recuperação e reinicie o pazopanibe da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reiniciar pazopanibe 600mg uma vez ao dia Segunda ocorrência: Reiniciar pazopanibe 400mg uma vez ao dia Terceira ocorrência: Cessar o pazopanibe
PA 170/110mmHg ou superior	Adiar o tratamento até a recuperação e reiniciar o pazopanibe da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reiniciar pazopanibe 600mg uma vez ao dia Segunda ocorrência: Reiniciar pazopanibe 400mg uma vez ao dia Terceira ocorrência: Cessar pazopanibe
Sintomático	
PA persistente de 150/90mmHg ou superior OU um aumento clinicamente significativo na PAD de 20mmHg ou mais	Adiar o tratamento até a recuperação e reiniciar o pazopanibe da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reiniciar pazopanibe 600mg uma vez ao dia Segunda ocorrência: Reiniciar pazopanibe 400mg uma vez ao dia Terceira ocorrência: Cessar pazopanibe

Tromboembolismo venoso	
Segundo Grau	Continuar o pazopanibe na dose atual e monitorar conforme indicado clinicamente
Terceiro ou Quarto Grau (assintomático)	Interromper o tratamento e iniciar a terapêutica anticoagulante Reiniciar o pazopanibe na mesma dose após uma semana do início do anticoagulante se não ocorrer qualquer acontecimento hemorrágico de Terceiro ou Quarto Grau
Quarto Grau (sintomático)	Cessar o pazopanibe

Referência:

1. MOTZER; et al. Pazopanib versus Sunitinib in Metastatic Renal-Cell Carcinoma; New England Journal of Medicine; Nº. 369; Page: 722; 2013.

Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo	
Pembrolizumabe (3w)	1º.	Pembrolizumabe	200mg	E.V S.F 0,9% 100mL [1-10mg/mL]	30 minutos	D1	21 dias	Máximo de 2 anos	Mínimo	2:00	
	2º.	S.F 0,9%	1 Frasco	E.V S.F 0,9% 100mL	10 minutos	D1					
	Redução da dose não é recomendada.										
	Não é necessário ajuste de dose em idosos, insuficiência renal leve ou moderada ou insuficiência hepática leve.										
	Hepatite imunitária: Os doentes devem ser monitorizados quanto a alterações da função hepática (no início do tratamento, periodicamente durante o tratamento e conforme indicado com base na avaliação clínica) e sintomas de hepatite e devem ser excluídas outras causas. Devem ser administrados corticosteroides (dose inicial de 0,5-1mg/kg/dia (para acontecimentos de Segundo Grau) e de 1-2mg/kg/dia (para acontecimentos de Maior ou igual ao Terceiro Grau) de Prednisona ou equivalente seguido de redução lenta) e, com base na gravidade do aumento das enzimas hepáticas, o Pembrolizumabe deve ser suspenso ou interrompido definitivamente.										
	Nefrite imunitária: Os doentes devem ser monitorizados quanto a alterações da função renal e devem ser excluídas outras causas de disfunção renal. Devem ser administrados corticosteroides para acontecimentos de Segundo Grau (dose inicial de 1-2mg/kg/dia de Prednisona ou equivalente seguido de redução lenta) e, com base na gravidade do aumento da creatinina, o Pembrolizumabe deve ser suspenso para nefrite de Segundo Grau e interrompido definitivamente para nefrite de Terceiro ou Quarto Grau.										
	Pneumonite imunitária: A suspeita de pneumonite deve ser confirmada através de exames imagiológicos e devem ser excluídas outras causas. Devem ser administrados corticosteroides para acontecimentos de Segundo Grau (dose inicial de 1-2mg/kg/dia de Prednisona ou equivalente, seguido de redução lenta); Pembrolizumabe deve ser suspenso para pneumonite de Segundo Grau, e interrompido definitivamente para pneumonite de Terceiro Grau, Quarto Grau ou Segundo Grau recorrente.										
	Endocrinopatias imunomediada: Relatou-se hipofisite. Monitorar os pacientes quanto a sinais e sintomas de hipofisite (incluindo hipopituitarismo e insuficiência adrenal secundária) e excluir outras causas. Administrar corticosteroides para tratar insuficiência adrenal secundária e reposição hormonal adicional conforme indicado clinicamente, suspender em caso de hipofisite moderada (Segundo Grau), suspender ou descontinuar em caso de hipofisite grave (Terceiro Grau) ou com risco de morte. (Quarto Grau).Relatou-se diabetes mellitus tipo 1, incluindo cetoacidose diabética. Monitorar os pacientes quanto a hiperglicemia ou outros sinais e sintomas de diabetes. Administrar insulina em caso de diabetes tipo 1 e suspender em caso de hiperglicemia grave até atingir o controle metabólico. Distúrbios tireoidianos foram relatados, e podem ocorrer a qualquer momento no tratamento; portanto, monitorar os pacientes quanto a alterações na função tireoidiana (no início do tratamento, periodicamente durante o tratamento e conforme indicado com base na avaliação clínica) e sinais e sintomas clínicos de distúrbios tireoidianos. O hipotireoidismo pode ser controlado com terapia de reposição sem interrupção do tratamento e sem corticosteroides. O hipertireoidismo pode ser controlado sintomaticamente. Suspender ou descontinuar em caso de hipertireoidismo grave (Terceiro Grau) ou com risco de morte (Quarto Grau).										
	Reações graves de pele: Reações graves de pele imunomediadas foram reportadas. Pacientes com suspeita de reações graves de pele devem ser monitorados e outras causas devem ser excluídas. Baseada na gravidade da reação adversa, suspender ou descontinuar permanentemente o tratamento e administrar corticosteróides. Foram reportados casos de síndrome de Stevens-Johnson (SJS) e necrólise epidérmica tóxica (NET), alguns casos com desfechos fatais, em pacientes tratados. Em caso de sinais ou sintomas de SJS ou NET, suspender o tratamento e encaminhar o paciente para atendimento especializado para avaliação e tratamento. Em caso de confirmação de SJS ou NET, descontinuar permanentemente o tratamento com Pembrolizumabe.										
	Reações relacionadas com a infusão: Reações graves à infusão, incluindo hipersensibilidade e anafilaxia, foram relatadas. Em caso de reações graves à infusão, parar a infusão e descontinuar permanentemente. Os pacientes com reação leve ou moderada à infusão podem continuar a receber Pembrolizumabe desde que mantidos sob cuidadosa observação; pode-se considerar a pré-medicação com antipirético e anti-histamínico.										
Outras reações adversas imunomediada: As seguintes reações adversas imunomediadas clinicamente significantes adicionais foram relatadas em menos de 1% de pacientes tratados: uveíte, miosite, síndrome de Guillain-Barré e pancreatite. Têm sido relatados casos dessas reações adversas imunomediadas, alguns dos quais graves, em estudos clínicos ou no uso pós comercialização. A seguinte reação adversa foi reportada em outros estudos clínicos ou em uso pós comercialização: miocardite. Rejeição de transplante de órgãos sólidos foi relatada no uso pós-comercialização em pacientes tratados. O tratamento pode aumentar o risco de rejeição em receptores de transplante de órgãos sólidos. Considere o benefício do tratamento com Pembrolizumabe versus o risco da possibilidade de rejeição de órgãos nesses pacientes.											
Referência: 1. RINI; et al. Pembrolizumabe plus axitinib versus Sunitinib for advcaned renal-cell carcinoma; NEJM; 2019.											

Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo
Pembrolizumabe (6w)	1º.	Pembrolizumabe	400mg	E.V S.F 0,9% 100mL [1-10mg/mL]	30 minutos	D1	42 dias	Máximo de 2 anos	Mínimo	2:00
	2º.	S.F 0,9%	1 Frasco	E.V S.F 0,9% 100mL	10 minutos	D1				
	Redução da dose não é recomendada.									
	Não é necessário ajuste de dose em idosos, insuficiência renal leve ou moderada ou insuficiência hepática leve.									
	Hepatite imunitária: Os doentes devem ser monitorizados quanto a alterações da função hepática (no início do tratamento, periodicamente durante o tratamento e conforme indicado com base na avaliação clínica) e sintomas de hepatite e devem ser excluídas outras causas. Devem ser administrados corticosteroides (dose inicial de 0,5-1mg/kg/dia (para acontecimentos de Segundo Grau) e de 1-2mg/kg/dia (para acontecimentos de Maior ou igual ao Terceiro Grau) de Prednisona ou equivalente seguido de redução lenta) e, com base na gravidade do aumento das enzimas hepáticas, o Pembrolizumabe deve ser suspenso ou interrompido definitivamente.									
	Nefrite imunitária: Os doentes devem ser monitorizados quanto a alterações da função renal e devem ser excluídas outras causas de disfunção renal. Devem ser administrados corticosteroides para acontecimentos de Segundo Grau (dose inicial de 1-2mg/kg/dia de Prednisona ou equivalente seguido de redução lenta) e, com base na gravidade do aumento da creatinina, o Pembrolizumabe deve ser suspenso para nefrite de Segundo Grau e interrompido definitivamente para nefrite de Terceiro ou Quarto Grau.									
	Pneumonite imunitária: A suspeita de pneumonite deve ser confirmada através de exames imagiológicos e devem ser excluídas outras causas. Devem ser administrados corticosteroides para acontecimentos de Segundo Grau (dose inicial de 1-2mg/kg/dia de Prednisona ou equivalente, seguido de redução lenta); Pembrolizumabe deve ser suspenso para pneumonite de Segundo Grau, e interrompido definitivamente para pneumonite de Terceiro Grau, Quarto Grau ou Segundo Grau recorrente.									
	Endocrinopatias imunomediada: Relatou-se hipofisite. Monitorar os pacientes quanto a sinais e sintomas de hipofisite (incluindo hipopituitarismo e insuficiência adrenal secundária) e excluir outras causas. Administrar corticosteroides para tratar insuficiência adrenal secundária e reposição hormonal adicional conforme indicado clinicamente, suspender em caso de hipofisite moderada (Segundo Grau), suspender ou descontinuar em caso de hipofisite grave (Terceiro Grau) ou com risco de morte. (Quarto Grau).Relatou-se diabetes mellitus tipo 1, incluindo cetoacidose diabética. Monitorar os pacientes quanto a hiperglicemia ou outros sinais e sintomas de diabetes. Administrar insulina em caso de diabetes tipo 1 e suspender em caso de hiperglicemia grave até atingir o controle metabólico. Distúrbios tireoideanos foram relatados, e podem ocorrer a qualquer momento no tratamento; portanto, monitorar os pacientes quanto a alterações na função tireoidiana (no início do tratamento, periodicamente durante o tratamento e conforme indicado com base na avaliação clínica) e sinais e sintomas clínicos de distúrbios tireoideanos. O hipotireoidismo pode ser controlado com terapia de reposição sem interrupção do tratamento e sem corticosteroides. O hipertireoidismo pode ser controlado sintomaticamente. Suspender ou descontinuar em caso de hipertireoidismo grave (Terceiro Grau) ou com risco de morte (Quarto Grau).									
	Reações graves de pele: Reações graves de pele imunomediadas foram reportadas. Pacientes com suspeita de reações graves de pele devem ser monitorados e outras causas devem ser excluídas. Baseada na gravidade da reação adversa, suspender ou descontinuar permanentemente o tratamento e administrar corticosteróides. Foram reportados casos de síndrome de Stevens-Johnson (SJS) e necrólise epidérmica tóxica (NET), alguns casos com desfechos fatais, em pacientes tratados. Em caso de sinais ou sintomas de SJS ou NET, suspender o tratamento e encaminhar o paciente para atendimento especializado para avaliação e tratamento. Em caso de confirmação de SJS ou NET, descontinuar permanentemente o tratamento com Pembrolizumabe.									
	Reações relacionadas com a infusão: Reações graves à infusão, incluindo hipersensibilidade e anafilaxia, foram relatadas. Em caso de reações graves à infusão, parar a infusão e descontinuar permanentemente. Os pacientes com reação leve ou moderada à infusão podem continuar a receber Pembrolizumabe desde que mantidos sob cuidadosa observação; pode-se considerar a pré-medicação com antipirético e anti-histamínico.									
Outras reações adversas imunomediada: As seguintes reações adversas imunomediadas clinicamente significantes adicionais foram relatadas em menos de 1% de pacientes tratados: uveíte, miosite, síndrome de Guillain-Barré e pancreatite. Têm sido relatados casos dessas reações adversas imunomediadas, alguns dos quais graves, em estudos clínicos ou no uso pós-comercialização. A seguinte reação adversa foi reportada em outros estudos clínicos ou em uso pós comercialização: miocardite. Rejeição de transplante de órgãos sólidos foi relatada no uso pós-comercialização em pacientes tratados. O tratamento pode aumentar o risco de rejeição em receptores de transplante de órgãos sólidos. Considere o benefício do tratamento com Pembrolizumabe versus o risco da possibilidade de rejeição de órgãos nesses pacientes.										
Referência: 1. RINI; et al. Pembrolizumabe plus axitinib versus Sunitinib for advcaned renal-cell carcinoma; NEJM; 2019.										

Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo																									
	1º.	Pembrolizumabe	200mg	E.V S.F 0,9% 100mL [1-10mg/mL]	30 minutos	D1	21 dias	T.L. P.D.	Mínimo	2:30																									
	2º.	S.F 0,9%	1 Frasco	E.V S.F 0,9% 100mL	10 minutos	D1																													
	3º.	Axitinibe Comprimidos 1mg 5mg	2mg- 10mg/dose Aumento Gradual	V.O	1-2 vezes ao dia	Contínuo 12/12 horas	Contínuo																												
Pembrolizumabe não há ajustes posológicos previstos.																																			
Hepatite imunitária: Os doentes devem ser monitorizados quanto a alterações da função hepática (no início do tratamento, periodicamente durante o tratamento e conforme indicado com base na avaliação clínica) e sintomas de hepatite e devem ser excluídas outras causas. Devem ser administrados corticosteroides (dose inicial de 0,5-1mg/kg/dia (para acontecimentos de Segundo Grau) e de 1-2mg/kg/dia (para acontecimentos de Maior ou igual ao Terceiro Grau) de Prednisona ou equivalente seguido de redução lenta) e, com base na gravidade do aumento das enzimas hepáticas, o Pembrolizumabe deve ser suspenso ou interrompido definitivamente.																																			
Nefrite imunitária: Os doentes devem ser monitorizados quanto a alterações da função renal e devem ser excluídas outras causas de disfunção renal. Devem ser administrados corticosteroides para acontecimentos de Segundo Grau (dose inicial de 1-2mg/kg/dia de Prednisona ou equivalente seguido de redução lenta) e, com base na gravidade do aumento da creatinina, o Pembrolizumabe deve ser suspenso para nefrite de Segundo Grau e interrompido definitivamente para nefrite de Terceiro ou Quarto Grau.																																			
Pneumonite imunitária: A suspeita de pneumonite deve ser confirmada através de exames imagiológicos e devem ser excluídas outras causas. Devem ser administrados corticosteroides para acontecimentos de Segundo Grau (dose inicial de 1-2mg/kg/dia de Prednisona ou equivalente, seguido de redução lenta); Pembrolizumabe deve ser suspenso para pneumonite de Segundo Grau, e interrompido definitivamente para pneumonite de Terceiro Grau, Quarto Grau ou Segundo Grau recorrente.																																			
Endocrinopatias imunomediada: Relatou-se hipofisite. Monitorar os pacientes quanto a sinais e sintomas de hipofisite (incluindo hipopituitarismo e insuficiência adrenal secundária) e excluir outras causas. Administrar corticosteroides para tratar insuficiência adrenal secundária e reposição hormonal adicional conforme indicado clinicamente, suspender em caso de hipofisite moderada (Segundo Grau), suspender ou descontinuar em caso de hipofisite grave (Terceiro Grau) ou com risco de morte. (Quarto Grau).Relatou-se diabetes mellitus tipo 1, incluindo cetoacidose diabética. Monitorar os pacientes quanto a hiperglicemia ou outros sinais e sintomas de diabetes. Administrar insulina em caso de diabetes tipo 1 e suspender em caso de hiperglicemia grave até atingir o controle metabólico. Distúrbios tireoideanos foram relatados, e podem ocorrer a qualquer momento no tratamento; portanto, monitorar os pacientes quanto a alterações na função tireoidiana (no início do tratamento, periodicamente durante o tratamento e conforme indicado com base na avaliação clínica) e sinais e sintomas clínicos de distúrbios tireoideanos. O hipotireoidismo pode ser controlado com terapia de reposição sem interrupção do tratamento e sem corticosteroides. O hipertireoidismo pode ser controlado sintomaticamente. Suspender ou descontinuar em caso de hipertireoidismo grave (Terceiro Grau) ou com risco de morte (Quarto Grau).																																			
Reações graves de pele: Reações graves de pele imunomediadas foram reportadas. Pacientes com suspeita de reações graves de pele devem ser monitorados e outras causas devem ser excluídas. Baseada na gravidade da reação adversa, suspender ou descontinuar permanentemente o tratamento e administrar corticosteróides. Foram reportados casos de síndrome de Stevens-Johnson (SJS) e necrólise epidérmica tóxica (NET), alguns casos com desfechos fatais, em pacientes tratados. Em caso de sinais ou sintomas de SJS ou NET, suspender o tratamento e encaminhar o paciente para atendimento especializado para avaliação e tratamento. Em caso de confirmação de SJS ou NET, descontinuar permanentemente o tratamento com Pembrolizumabe.																																			
Reações relacionadas com a infusão: Reações graves à infusão, incluindo hipersensibilidade e anafilaxia, foram relatadas. Em caso de reações graves à infusão, parar a infusão e descontinuar permanentemente. Os pacientes com reação leve ou moderada à infusão podem continuar a receber Pembrolizumabe desde que mantidos sob cuidadosa observação; pode-se considerar a pré-medicação com antipirético e anti-histamínico.																																			
Outras reações adversas imunomediada: As seguintes reações adversas imunomediadas clinicamente significantes adicionais foram relatadas em menos de 1% de pacientes tratados: uveíte, miosite, síndrome de Guillain-Barré e pancreatite. Têm sido relatados casos dessas reações adversas imunomediadas, alguns dos quais graves, em estudos clínicos ou no uso pós-comercialização. A seguinte reação adversa foi reportada em outros estudos clínicos ou em uso pós comercialização: miocardite. Rejeição de transplante de órgãos sólidos foi relatada no uso pós-comercialização em pacientes tratados. O tratamento pode aumentar o risco de rejeição em receptores de transplante de órgãos sólidos. Considere o benefício do tratamento com Pembrolizumabe versus o risco da possibilidade de rejeição de órgãos nesses pacientes.																																			
Ajustes posológicos:																																			
<table><tr><th colspan="5">Escalonamento de Dose</th></tr><tr><td colspan="3">Pacientes que toleram axitinibe 5mg duas vezes ao dia sem reações adversas piores que Segundo Grau por duas semanas consecutivas, são normotensos (PA 140/90 ou inferior), e não estão recebendo anti-hipertensivos</td><td colspan="2">Aumentar o axitinibe para 7mg duas vezes ao dia</td></tr><tr><td colspan="3">Pacientes que toleram axitinibe 7mg duas vezes ao dia sem reações adversas piores que Segundo Grau por duas semanas consecutivas, são normotensos (PA 140/90 ou inferior), e não estão recebendo anti-hipertensivos</td><td colspan="2">Aumentar o axitinibe para 10mg duas vezes ao dia</td></tr></table>											Escalonamento de Dose					Pacientes que toleram axitinibe 5mg duas vezes ao dia sem reações adversas piores que Segundo Grau por duas semanas consecutivas, são normotensos (PA 140/90 ou inferior), e não estão recebendo anti-hipertensivos			Aumentar o axitinibe para 7mg duas vezes ao dia		Pacientes que toleram axitinibe 7mg duas vezes ao dia sem reações adversas piores que Segundo Grau por duas semanas consecutivas, são normotensos (PA 140/90 ou inferior), e não estão recebendo anti-hipertensivos			Aumentar o axitinibe para 10mg duas vezes ao dia											
Escalonamento de Dose																																			
Pacientes que toleram axitinibe 5mg duas vezes ao dia sem reações adversas piores que Segundo Grau por duas semanas consecutivas, são normotensos (PA 140/90 ou inferior), e não estão recebendo anti-hipertensivos			Aumentar o axitinibe para 7mg duas vezes ao dia																																
Pacientes que toleram axitinibe 7mg duas vezes ao dia sem reações adversas piores que Segundo Grau por duas semanas consecutivas, são normotensos (PA 140/90 ou inferior), e não estão recebendo anti-hipertensivos			Aumentar o axitinibe para 10mg duas vezes ao dia																																
<table><tr><th colspan="5">Níveis de dose</th></tr><tr><th>+ 2 níveis de dose</th><th>+ 1 nível de dose</th><th>Dose inicial</th><th>- 1 nível de dose</th><th>- 2 níveis de dose</th></tr><tr><td>10mg duas vezes ao dia</td><td>7mg duas vezes ao dia</td><td>5mg duas vezes ao dia</td><td>3mg duas vezes ao dia</td><td>2mg duas vezes ao dia</td></tr></table>											Níveis de dose					+ 2 níveis de dose	+ 1 nível de dose	Dose inicial	- 1 nível de dose	- 2 níveis de dose	10mg duas vezes ao dia	7mg duas vezes ao dia	5mg duas vezes ao dia	3mg duas vezes ao dia	2mg duas vezes ao dia										
Níveis de dose																																			
+ 2 níveis de dose	+ 1 nível de dose	Dose inicial	- 1 nível de dose	- 2 níveis de dose																															
10mg duas vezes ao dia	7mg duas vezes ao dia	5mg duas vezes ao dia	3mg duas vezes ao dia	2mg duas vezes ao dia																															
<table><tr><th colspan="5">Recomendações de dosagem renal</th></tr><tr><th colspan="2">Cl/Cr (mL/min/1,73m²)</th><th colspan="3">Dose recomendada</th></tr><tr><td colspan="2">≥15</td><td colspan="3">Não é necessária modificação de dose</td></tr><tr><td colspan="2"><15</td><td colspan="3">Use com cautela na disfunção renal em estágio terminal.</td></tr></table>											Recomendações de dosagem renal					Cl/Cr (mL/min/1,73m²)		Dose recomendada			≥15		Não é necessária modificação de dose			<15		Use com cautela na disfunção renal em estágio terminal.							
Recomendações de dosagem renal																																			
Cl/Cr (mL/min/1,73m²)		Dose recomendada																																	
≥15		Não é necessária modificação de dose																																	
<15		Use com cautela na disfunção renal em estágio terminal.																																	
<table><tr><th colspan="5">Insuficiência hepática</th></tr><tr><th colspan="5">Disfunção hepática</th></tr><tr><td colspan="2">Leve</td><td colspan="3">Não é necessária modificação de dose</td></tr><tr><td colspan="2">Moderado</td><td colspan="3">Reduzir o axitinibe em 50% e arredondar a dose para o 1mg mais próximo</td></tr><tr><td colspan="2">Grave</td><td colspan="3">Nenhum estudo feito</td></tr></table>											Insuficiência hepática					Disfunção hepática					Leve		Não é necessária modificação de dose			Moderado		Reduzir o axitinibe em 50% e arredondar a dose para o 1mg mais próximo			Grave		Nenhum estudo feito		
Insuficiência hepática																																			
Disfunção hepática																																			
Leve		Não é necessária modificação de dose																																	
Moderado		Reduzir o axitinibe em 50% e arredondar a dose para o 1mg mais próximo																																	
Grave		Nenhum estudo feito																																	

Mucosite e estomatite			
Terceiro Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Segundo Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir o axitinibe em 1 nível de dose Segunda ocorrência: Reduzir o axitinibe em² níveis de dose Terceira ocorrência: Descontinuar o tratamento		
Quarto Grau	Interromper o tratamento		
Diarréia			
Terceiro Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Segundo Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir o axitinibe em 1 nível de dose Segunda ocorrência: Reduzir o axitinibe em² níveis de dose Terceira ocorrência: Descontinuar o tratamento		
Quarto Grau	Interromper o tratamento		
Síndrome mão-pé (ligação à síndrome mão-pé) (eritrodisestesia palmar-plantar)			
Segundo Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir o axitinibe em 1 nível de dose Terceira ocorrência: Reduzir o axitinibe em² níveis de dose Quarta ocorrência: Interromper o tratamento		
Terceiro Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir o axitinibe em 1 nível de dose Segunda ocorrência: Reduzir o axitinibe em² níveis de dose Terceira ocorrência: Descontinuar o tratamento		
Hipertensão			
Sistólica		Diastólica	
Duas leituras separadas por pelo menos 1 hora mostrando valores superiores a 150mmHg	ou	Duas leituras separadas por pelo menos 1 hora mostrando valores superiores a 100mmHg	Se não estiver em tratamento anti-hipertensivo máximo, instituir medicação anti-hipertensiva nova ou adicional e manter a dose de axitinibe Se estiver em tratamento anti-hipertensivo máximo, reduzir em 1 nível de dose
Duas leituras separadas por pelo menos 1 hora mostrando valores superiores a 160mmHg	ou	Duas leituras separadas por pelo menos 1 hora mostrando valores superiores a 105mmHg	Interromper a dosagem e ajustar a medicação anti-hipertensiva Quando a PA estiver controlada em menos de 150/100mmHg, reiniciar o axitinibe em 1 nível de dose inferior
Recorrente superior a 150mmHg (duas leituras separadas por pelo menos 1 hora) após redução anterior da dose	ou	Recorrente superior a 100mmHg (duas leituras separadas por pelo menos 1 hora) após redução anterior da dose	Repetir a redução da dose de axitinibe em outro nível de dose
Referência:			
1. RINI; et al. Pembrolizumabe plus axitinib versus Sunitinib for advcaned renal-cell carcinoma; NEJM; 2019.			

Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo	
	1º.	Pembrolizumabe	200mg	E.V S.F 0,9% 100mL [1-10mg/mL]	30 minutos	D1	21 dias	T.L. P.D.	Mínimo	2:30	
	2º.	S.F 0,9%	1 Frasco	E.V S.F 0,9% 100mL	10 minutos	D1					
	3º.	Mesilato de Lenvatinibe Cápsula 4mg 10mg	18mg	V.O	1 vez ao dia	Contínuo	Contínuo				
Ajustes posológicos: Pembrolizumabe não há ajustes posológicos.											
Pembrolizumabe Lenvatinibe	Etapas de redução da dose de lenvatinibe										
	Nível de dose			Dose se o peso for maior ou igual a 60 kg			Dose se o peso for inferior a 60 kg				
	Dose inicial			12mg uma vez ao dia			8mg uma vez ao dia				
	Primeira redução da dose			8mg uma vez ao dia			4mg uma vez ao dia				
	Redução da segunda dose			4mg uma vez ao dia			4mg em dias alternados				
	Redução da terceira dose			4mg em dias alternados							
	Toxicidade hematológica										
	Plaquetas x 10 ⁹ /L										
	50 a 75			Continue o tratamento na mesma dose e monitore conforme indicado clinicamente							
	menos de 50			Adiar o tratamento até que as plaquetas sejam superiores a 50 e reiniciar o lenvatinibe numa dose reduzida							
	Recomendações de dosagem renal										
	Cl/Cr (mL/min/1,73m²)			Dose recomendada							
	≥30			Não é necessária modificação de dose							
	<30			Nenhuma informação disponível sobre modificação de dose. Não recomendado em carcinoma hepatocelular.							
	Insuficiência hepática										
	Disfunção hepática (no início)										
	Leve (Child-Pugh A)			Não são necessárias modificações de dose							
	Moderado a grave (Child-Pugh B ou C)			Nenhuma informação disponível sobre modificação de dose (não deve ser usada para esta indicação)							
	Hepatotoxicidade induzida por lenvatinibe										
	Primeiro Grau ou Segundo Grau			Continue o tratamento na mesma dose.							
	Terceiro ou Quarto Grau sem risco de vida			Adiar o tratamento até que o valor basal seja resolvido e reiniciar o lenvatinibe numa dose reduzida							
	Quarto Grau com risco de vida			Interromper permanentemente o tratamento							
	Hipertensão										
	A terapia anti-hipertensiva padrão deve ser iniciada e/ou ajustada para controlar a pressão arterial (PA)										
	Nível de pressão arterial			Ação recomendada							
	Na linha de base:										
	Pressão arterial ≥140/90			Adiar o início do tratamento até que a pressão arterial seja <140/90mmHg							
	Durante o tratamento:										
	PA sistólica >140mmHg até <159mmHg ou PA diastólica >90mmHg até <99mmHg			Continue o tratamento na mesma dose. Iniciar, aumentar a dose ou adicionar terapia anti-hipertensiva							
	PA sistólica >160mmHg ou PA diastólica >100mmHg			Atrase o tratamento e inicie, aumente a dose ou adicione terapia anti-hipertensiva. Quando PA sistólica < 150mmHg e PA diastólica < 95mmHg, reiniciar lenvatinibe em dose reduzida							
	Síndrome de mãos e pés (ligação à síndrome de mãos e pés) (eritrodisestesia palmar-plantar)										
	Segundo Ou Terceiro Grau			Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e considerar reiniciar o lenvatinibe numa dose reduzida							
	Diarréia										
	Primeiro Grau			Continue o tratamento na mesma dose.							

Segundo Ou Terceiro Grau		Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos. Se estiver no início do tratamento, reinicie o lenvatinibe numa dose reduzida. Se anteriormente estável durante o tratamento, considere reiniciar o lenvatinibe na mesma dose.
Quarto Grau		Adiar o tratamento até que a toxicidade seja resolvida para Primeiro Grau ou menos e reiniciar o lenvatinibe numa dose reduzida
Proteinúria		
Terceiro Grau	Se a relação proteína/creatinina urinária for ≥3,5, ou se houver edema, derrame pleural, ascite ou aumento da creatinina sérica, adiar o tratamento até que a proteinúria tenha resolvido para Primeiro Grau ou valor basal: Primeira ocorrência: reiniciar lenvatinibe na mesma dose Segunda ocorrência: reiniciar lenvatinibe em dose reduzida	

Hepatite imunitária: Os doentes devem ser monitorizados quanto a alterações da função hepática (no início do tratamento, periodicamente durante o tratamento e conforme indicado com base na avaliação clínica) e sintomas de hepatite e devem ser excluídas outras causas. Devem ser administrados corticosteroides (dose inicial de 0,5-1mg/kg/dia (para acontecimentos de Segundo Grau) e de 1-2mg/kg/dia (para acontecimentos de Maior ou igual ao Terceiro Grau) de Prednisona ou equivalente seguido de redução lenta) e, com base na gravidade do aumento das enzimas hepáticas, o Pembrolizumabe deve ser suspenso ou interrompido definitivamente.

Nefrite imunitária: Os doentes devem ser monitorizados quanto a alterações da função renal e devem ser excluídas outras causas de disfunção renal. Devem ser administrados corticosteroides para acontecimentos de Segundo Grau (dose inicial de 1-2mg/kg/dia de Prednisona ou equivalente seguido de redução lenta) e, com base na gravidade do aumento da creatinina, o Pembrolizumabe deve ser suspenso para nefrite de Segundo Grau e interrompido definitivamente para nefrite de Terceiro ou Quarto Grau.

Pneumonite imunitária: A suspeita de pneumonite deve ser confirmada através de exames imagiológicos e devem ser excluídas outras causas. Devem ser administrados corticosteroides para acontecimentos de Segundo Grau (dose inicial de 1-2mg/kg/dia de Prednisona ou equivalente, seguido de redução lenta); Pembrolizumabe deve ser suspenso para pneumonite de Segundo Grau, e interrompido definitivamente para pneumonite de Terceiro Grau, Quarto Grau ou Segundo Grau recorrente.

Endocrinopatias imunomediada: Relatou-se hipofisite. Monitorar os pacientes quanto a sinais e sintomas de hipofisite (incluindo hipopituitarismo e insuficiência adrenal secundária) e excluir outras causas. Administrar corticosteroides para tratar insuficiência adrenal secundária e reposição hormonal adicional conforme indicado clinicamente, suspender em caso de hipofisite moderada (Segundo Grau), suspender ou descontinuar em caso de hipofisite grave (Terceiro Grau) ou com risco de morte. (Quarto Grau). Relatou-se diabetes mellitus tipo 1, incluindo cetoacidose diabética. Monitorar os pacientes quanto a hiperglicemia ou outros sinais e sintomas de diabetes. Administrar insulina em caso de diabetes tipo 1 e suspender em caso de hiperglicemia grave até atingir o controle metabólico. Distúrbios tireoideanos foram relatados, e podem ocorrer a qualquer momento no tratamento; portanto, monitorar os pacientes quanto a alterações na função tireoidiana (no início do tratamento, periodicamente durante o tratamento e conforme indicado com base na avaliação clínica) e sinais e sintomas clínicos de distúrbios tireoidianos. O hipotireoidismo pode ser controlado com terapia de reposição sem interrupção do tratamento e sem corticosteroides. O hipertireoidismo pode ser controlado sintomaticamente. Suspender ou descontinuar em caso de hipertireoidismo grave (Terceiro Grau) ou com risco de morte (Quarto Grau).

Reações graves de pele: Reações graves de pele imunomediadas foram reportadas. Pacientes com suspeita de reações graves de pele devem ser monitorados e outras causas devem ser excluídas. Baseada na gravidade da reação adversa, suspender ou descontinuar permanentemente o tratamento e administrar corticosteróides. Foram reportados casos de síndrome de Stevens-Johnson (SJS) e necrólise epidérmica tóxica (NET), alguns casos com desfechos fatais, em pacientes tratados. Em caso de sinais ou sintomas de SJS ou NET, suspender o tratamento e encaminhar o paciente para atendimento especializado para avaliação e tratamento. Em caso de confirmação de SJS ou NET, descontinuar permanentemente o tratamento com Pembrolizumabe.

Reações relacionadas com a infusão: Reações graves à infusão, incluindo hipersensibilidade e anafilaxia, foram relatadas. Em caso de reações graves à infusão, parar a infusão e descontinuar permanentemente. Os pacientes com reação leve ou moderada à infusão podem continuar a receber Pembrolizumabe desde que mantidos sob cuidadosa observação; pode-se considerar a pré-medicação com antipirético e anti-histamínico.

Outras reações adversas imunomediada: As seguintes reações adversas imunomediadas clinicamente significantes adicionais foram relatadas em menos de 1% de pacientes tratados: uveíte, miosite, síndrome de Guillain-Barré e pancreatite. Têm sido relatados casos dessas reações adversas imunomediadas, alguns dos quais graves, em estudos clínicos ou no uso pós-comercialização. A seguinte reação adversa foi reportada em outros estudos clínicos ou em uso pós comercialização: miocardite. Rejeição de transplante de órgãos sólidos foi relatada no uso pós-comercialização em pacientes tratados. O tratamento pode aumentar o risco de rejeição em receptores de transplante de órgãos sólidos. Considere o benefício do tratamento com Pembrolizumabe versus o risco da possibilidade de rejeição de órgãos nesses pacientes.

Referência:
1. MOTZER; et al. Lenvatinib plus Pembrolizumabe or Everolimus for Advcaned Renall Cell Carcinoma; New England Journal of Medicine; Nº. 384; Page: 1289; 2021.

Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo
Sorafenibe	1º.	Tosilato de Sorafenibe Comprimido 200mg	400mg	V.O	1 vez ao dia	Contínuo	Sem Intervalo	T.L. P.D.	Mínimo	Retirada 30 minutos
	Ajustes posológicos:									
	Toxicidade hematológica									
	Contagem Absoluta de Neutrófilos x 10³/L (m qualquer fase do ciclo)									
	1.000 a menos de 1.500			Não é necessária modificação de dose						
	500 a menos de 1.000			Reduzir o sorafenibe para 200mg duas vezes ao dia e continuar o tratamento						
	menos de 500			Adiar o tratamento até que a Contagem Absoluta de Neutrófilos seja maior ou igual a 1,0 e reduzir o sorafenibe para 200mg duas vezes ao dia nas doses subsequentes						
	Neutropenia febril			Adiar o tratamento até que a Contagem Absoluta de Neutrófilos seja maior ou igual a 1,0 e reduzir o sorafenibe para 200mg duas vezes ao dia nas doses subsequentes						
	Plaquetas x 10³/L (em qualquer fase do ciclo)									
	50 a menos de 100			Não é necessária modificação de dose						
	25 a menos de 50			Reduzir o sorafenibe para 200mg duas vezes ao dia e continuar o tratamento						
	menos de 25			Adiar o tratamento até que as plaquetas sejam maiores ou iguais a 50 e reduzir o sorafenibe para 200mg duas vezes ao dia nas doses subsequentes						
	Recomendações de dosagem renal									
	Cl/Cr (mL/min/1,73m²)			Dose recomendada						
	≥30			Não é necessária modificação de dose						
	<30			Este medicamento não foi estudado em pacientes com disfunção renal grave						
	Insuficiência hepática									
	Disfunção hepática									
	Leve			Não é necessária modificação de dose						
	Moderado			Considere iniciar sorafenibe com 200mg uma vezes ao dia e aumentar a dose conforme tolerado*						
	Grave			Omitir sorafenibe						
	Mucosite e estomatite									
	Terceiro Grau			Atrasar o tratamento até que a toxicidade seja resolvida para Segundo Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: 1º ocorrência: Reduzir sorafenibe para 200mg duas vezes ao dia Segunda ocorrência: Reduzir sorafenibe para 200mg uma vez ao dia Terceira ocorrência: Omitir sorafenibe						
	Quarto Grau			Omitir sorafenibe						
	Diarréia									
	Terceiro Grau			Atrasar o tratamento até que a toxicidade seja resolvida para Segundo Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir sorafenibe para 200mg duas vezes ao dia Segunda ocorrência: Reduzir sorafenibe para 200mg uma vez ao dia Terceira ocorrência: Omitir sorafenibe						
	Quarto Grau			Omitir sorafenibe						
	Síndrome mão-pé (ligação à síndrome mão-pé (eritrodisestesia palmar-plantar)									
	Segundo Grau			Atrasar o tratamento até que a toxicidade seja resolvida para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir o sorafenibe para 200mg duas vezes ao dia Terceira ocorrência: Reduzir o sorafenibe para 200mg uma vez ao dia Quarta ocorrência: Omitir sorafenibe						
	Terceiro Grau			Atrasar o tratamento até que a toxicidade seja resolvida para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir sorafenibe para 200mg duas vezes ao dia Segunda ocorrência: Reduzir sorafenibe para 200mg uma vez ao dia Terceira ocorrência: Omitir sorafenibe						
	Referência:									
	1. RINI; et al. Compative effectiveness of axitinib versus sorafenib in advcaned renal cell carcinoma (AXIS): a randomised phase 3 trial; Lancet; Nº. 378; Page: 1931; 2011.									

Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo
Sunitinibe 2/1	1º.	Sunitinibe Cápsulas 12,5mg 25mg 50mg	50mg	V.O	1 vez ao dia	D1-D14	21 dias	T.L. P.D.	Mínimo	Retirada 30 minutos
	Ajustes posológicos:									
	Reduza a dose de sunitinibe em 12,5mg até um mínimo de 25mg se coadministrado com um Grave inibidor do CYP3A4.									
	Aumente a dose em incrementos de 12,5mg até um máximo de 62,5mg se coadministrada com um indutor Grave do CYP3A4.									
	Toxicidade hematológica									
	Contagem Absoluta de Neutrófilos x 10⁹/L (exame de sangue pré-tratamento)									
	1.000 a menos de 1.500			O tratamento deve continuar se o paciente estiver clinicamente bem						
	500 a menos de 1.000			Adiar o tratamento até que a Contagem Absoluta de Neutrófilos seja maior ou igual a 1,5						
	menos de 500			Adiar o tratamento até que a Contagem Absoluta de Neutrófilos seja maior ou igual a 1,5 e reduzir o sunitinibe em 12,5mg nos ciclos subsequentes						
	Neutropenia febril			Adiar o tratamento até que a Contagem Absoluta de Neutrófilos seja maior ou igual a 1,5 e reduzir o sunitinibe em 12,5mg nos ciclos subsequentes						
	Plaquetas x 10⁹/L (exame de sangue pré-tratamento)									
	75 a menos de 100			Não é necessária modificação de dose						
	50 a menos de 75			Adiar o tratamento até que as plaquetas sejam maiores ou iguais a 50						
	menos de 50			Adiar o tratamento até que as plaquetas sejam maiores ou iguais a 50 e reduzir o sunitinibe em 12,5mg nos ciclos subsequentes						
	Recomendações de dosagem renal									
	Não é necessária redução da dose na disfunção renal.									
	Insuficiência hepática									
	Não é necessário ajuste da dose inicial na insuficiência hepática leve a moderada O sunitinibe não foi estudado em pacientes com insuficiência hepática grave									
	Mucosite e estomatite									
	Terceiro Grau			Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir o sunitinibe em 12,5mg Terceira ocorrência: Descontinuar o sunitinibe						
	Quarto Grau			Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir o sunitinibe em 12,5mg nos ciclos subsequentes ou descontinuar o sunitinibe						
	Diarréia									
	Terceiro Grau			Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir o sunitinibe em 12,5mg Terceira ocorrência: Descontinuar o sunitinibe						
	Quarto Grau			Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir o sunitinibe em 12,5mg nos ciclos subsequentes ou descontinuar o sunitinibe						
	Síndrome mão-pé (ligação à síndrome mão-pé) (eritrodisestesia palmar-plantar)									
Segundo Grau			Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir o sunitinibe em 12,5mg Terceira ocorrência: Descontinuar o sunitinibe							
Terceiro Grau			Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir o sunitinibe em 12,5mg nos ciclos subsequentes ou descontinuar o sunitinibe							
Toxicidade cardíaca										
Declínio assintomático da Fração de Ejeção Ventricular* (Fração de Ejeção Ventricular inferior a 50% ou superior a 20% abaixo do valor basal)				Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir o sunitinibe em 12,5mg nos ciclos subsequentes (se não houver melhora na Fração de Ejeção Ventricular, suspender o sunitinibe)						
Declínio sintomático da Fração de Ejeção Ventricular				Cessar sunitinibe						
* Fração de Ejeção Ventricular Esquerda										
Referência:										
1. JONASCH; et al. Phase II Study of two weeks on, one week off sunitinib scheduling in patients with metastatic renal cell carcinoma; JCO; 2018.										
2. MOTZER; et al. Pazopanib versus Sunitinib in Metastatic Renal-Cell Carcinoma; New England Journal of Medicine; Nº. 369; Page: 722; 2013.										
3. NAJJAR; et al. A 2 week son and 1 week off schedule of Sunitinib is associated with decreased toxicity in metastatic renal cell carcinoma; Europe Journal CANCER; 2014.										

Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo
Sunitinibe 4/6	1º.	Sunitinibe Cápsulas 12,5mg 25mg 50mg	50mg	V.O	1 vez ao dia	D1-D28	42 dias	T.L. P.D.	Mínimo	Retirada 30 minutos
	Ajustes posológicos: Reduza a dose de sunitinibe em 12,5mg até um mínimo de 25mg se coadministrado com um Grave inibidor do CYP3A4. Aumente a dose em incrementos de 12,5mg até um máximo de 62,5mg se coadministrada com um indutor Grave do CYP3A4.									
	Toxicidade hematológica									
	Contagem Absoluta de Neutrófilos x 10º/L (exame de sangue pré-tratamento)									
	1.000 a menos de 1.500			O tratamento deve continuar se o paciente estiver clinicamente bem						
	500 a menos de 1.000			Adiar o tratamento até que a Contagem Absoluta de Neutrófilos seja maior ou igual a 1,5						
	menos de 500			Adiar o tratamento até que a Contagem Absoluta de Neutrófilos seja maior ou igual a 1,5 e reduzir o sunitinibe em 12,5mg nos ciclos subsequentes						
	Neutropenia febril			Adiar o tratamento até que a Contagem Absoluta de Neutrófilos seja maior ou igual a 1,5 e reduzir o sunitinibe em 12,5mg nos ciclos subsequentes						
	Plaquetas x 10º/L (exame de sangue pré-tratamento)									
	75 a menos de 100			Não é necessária modificação de dose						
	50 a menos de 75			Adiar o tratamento até que as plaquetas sejam maiores ou iguais a 50						
	menos de 50			Adiar o tratamento até que as plaquetas sejam maiores ou iguais a 50 e reduzir o sunitinibe em 12,5mg nos ciclos subsequentes						
	Recomendações de dosagem renal									
	Não é necessária redução da dose na disfunção renal.									
	Insuficiência hepática									
	Não é necessário ajuste da dose inicial na insuficiência hepática leve a moderada O sunitinibe não foi estudado em pacientes com insuficiência hepática grave									
	Mucosite e estomatite									
	Terceiro Grau			Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir o sunitinibe em 12,5mg Terceira ocorrência: Descontinuar o sunitinibe						
	Quarto Grau			Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir o sunitinibe em 12,5mg nos ciclos subsequentes ou descontinuar o sunitinibe						
	Diarréia									
	Terceiro Grau			Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir o sunitinibe em 12,5mg Terceira ocorrência: Descontinuar o sunitinibe						
	Quarto Grau			Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir o sunitinibe em 12,5mg nos ciclos subsequentes ou descontinuar o sunitinibe						
	Síndrome mão-pé (ligação à síndrome mão-pé (eritrodisestesia palmar-plantar)									
	Segundo Grau			Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir o sunitinibe em 12,5mg Terceira ocorrência: Descontinuar o sunitinibe						
	Terceiro Grau			Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir o sunitinibe em 12,5mg nos ciclos subsequentes ou descontinuar o sunitinibe						
	Toxicidade cardíaca									
	Declínio assintomático da Fração de Ejeção Ventricular* (Fração de Ejeção Ventricular inferior a 50% ou superior a 20% abaixo do valor basal)				Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir o sunitinibe em 12,5mg nos ciclos subsequentes (se não houver melhora na Fração de Ejeção Ventricular, suspender o sunitinibe)					
	Declínio sintomático da Fração de Ejeção Ventricular				Cessar sunitinibe					
Referência: 1. JONASCH; et al. Phase II Study of two weeks on, one week off sunitinib scheduling in patients with metastatic renal cell carcinoma; JCO; 2018. 2. MOTZER; et al. Pazopanib versus Sunitinib in Metastatic Renal-Cell Carcinoma; New England Journal of Medicine; Nº. 369; Page: 722; 2013. 3. NAJJAR; et al. A 2 week son and 1 week off schedule of Sunitinib is associated with decreased toxicity in metastatic renal cell carcinoma; Europe Journal CANCER; 2014.										

Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo
	1º.	Difenidramina	50mg	E.V S.F 0,9% 100mL	30 minutos	D1	7 dias	P.D T.L	Mínimo	2:00
	2º.	Cimetidina	300mg	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1				
	3º.	Paracetamol 750mg	750mg	V.O	N.A	D1				
	4º.	Tensirolimo	25mg	E.V Volume Final de S.F 0,9% de 250mL	Primeira: 60 minutos Demais: 30 minutos	D1				
	5º.	S.F 0,9%	1 Frasco	E.V S.F 0,9% 100mL	10 minutos	D1				
Ajustes posológicos:										
Tensirolimo	Toxicidade hematológica									
	Contagem Absoluta de Neutrófilos x 10 ⁹ /L (exame de sangue pré-tratamento)									
	menos de 1.000		Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir o temsirolimus em 5mg nos ciclos subsequentes							
	Neutropenia febril		Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir o temsirolimus em 5mg nos ciclos subsequentes							
	Plaquetas x 10 ⁹ /L (exame de sangue pré-tratamento)									
	75 a menos de 100		Consulte as diretrizes institucionais locais; é opinião dos médicos especialistas que o tratamento deve continuar se o paciente estiver clinicamente bem							
	50 a menos de 75		Adiar o tratamento até a recuperação							
	menos de 50		Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir o temsirolimus em 5mg nos ciclos subsequentes							
	Recomendações de dosagem renal									
	Não é necessária modificação de dose									
	Insuficiência hepática									
	Disfunção hepática									
	Forte		Pacientes com disfunção hepática grave foram excluídos do estudo							
	Mucosite e estomatite									
	Terceiro Grau		Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Segundo Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir o temsirolimus em 5mg Segunda ocorrência: Reduzir o temsirolimus em mais 5mg Terceira ocorrência: Omitir o temsirolimus							
	Quarto Grau		Omitir o temsirolimus							
	Diarréia									
	Terceiro Grau		Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Segundo Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir o temsirolimus em 5mg Segunda ocorrência: Reduzir o temsirolimus em mais 5mg Terceira ocorrência: Omitir o temsirolimus							
Quarto Grau		Omitir o temsirolimus								
Referência:										
1. Hudes, G., M. Carducci, P. Tomczak, et al. 2007. "Tensirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma." N Engl J Med 356(22):2271-2281.										
2. Hutson, T., Escudier, B. & Esteban, E. 2014. "Randomized Phase III Trial of Tensirolimus Versus Sorafenib As Second-Line Therapy After Sunitinib in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma." J Clin Oncol 32(8);760-7.										
3. Rini, B., Bellmunt, J & Clancy, J. et al. 2014."Randomized Phase III Trial of Tensirolimus and Bevacizumab Versus Interferon Alfa and Bevacizumab in Metastatic Renal Cell Carcinoma: INTORACT Trial". J Clin Oncol. 32(8);752-9.										

14.1 Esquemas Paliativos

Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo
Etoposídeo Ifosfamida Mesna	1º.	Ondansetrona	16mg	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1-D3	21 dias	T.L. P.D.	Moderado	8:00
		Dexametasona	10mg							
	2º.	Etoposídeo	100mg/m²	E.V S.F 0,9% 500mL S/PVC [0,2-0,4mg/mL]	60 minutos	D1-D3				
	3º.	Ifosfamida	3000mg/m²	E.V S.F 0,9% 460mL	60 minutos	D1-D3				
		Mesna	1500mg/m²							
	4º.	Mesna 4 e 8 horas após Ifosfamida	2000mg	V.O	N.A	D1-D3				
	5º.	Hidratação	1 Frasco	E.V S.F 0,9% 500mL	30 minutos	D1-D3				
	6º.	Granulokine	300mcg	S.C Pronto para uso	N.A	D4-D8				
	7º.	Dexametasona Comprimido 4mg	4mg	V.O	N.A	D4-D5 12/12 horas				
	8º.	Ondansetrona Comprimido 8mg	8mg	V.O	N.A	D2-D4 12/12 horas				
Toxicidade hematológica										
Neutrófilos			Plaquetas			Ajustes				
≥1500/mm³			≥100.000/mm³			Manter Dose				
<1.500/mm³			<100.000/mm³			Reduzir para 80% da Dose				
<1.000/mm³			<70.000/mm³			Atrasar até 1.500/mm³ de neutrófilos e 100.000/mm³ plaquetas				
Toxicidade renal										
Parâmetro					Ajustes					
Depuração de creatinina <50mL/min					Suspender se não ocorrer de aumentar para >50mL/min, interromper Ifosfamida e seguir com etoposídeo					
Referência: 1. ANVISA; Bulário Eletrônico. 2. BC CANCER AGENCY. 3. GENTET, J. C.; et al. Ifosfamide and Etoposide in Child hood Osteosarcoma. A Phase II Study of the French Society of Pediatric Oncology; Europe Journal CANCER; Nº. 33; Pages: 232-237; 1997. 4. MISER, J. S.; et al. Ifosfamide With Mesna Uroprotection and Etoposide: Na Effective Regimen in the Treatment of Recurrent Sarcomas and Other Tumors of Children and Young Adults; Journal of Clinical Oncology; Nº. 5; Pages: 1191-1198; 1987. 5. NCCN Clinical Practice Guidelines. Bone CANCERS; V. 2; 2022. 6. OSTEROM, A. T.; et al. Results of randomised studies of the EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group (STBSG) with two different ifosfamide regimens in first- and second-line chemotherapy in advcaned soft tissue sarcoma patients; Europe Journal of CANCER; Nº. 38; Pages: 2397-2406; 2002.										

Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo
Docetaxel Gemcitabina	1º.	Difenidramina	50mg	E.V S.F 0,9% 100mL	30 minutos	D1	21 dias	T.L. P.D.	Alto	D1: 3:30 D8: 2:30
	2º.	Cimetidina	300mg	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1				
	3º.	Akynzeo 300mg/0,56mg (não SUS) Cápsula ou	1 Cápsula	V.O	N.A	D1				
		Ondansetrona	16mg	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1				
	4º.	Dexametasona	20mg							
	5.	Ondansetrona	8mg	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D8				
	6º.	Docetaxel	100mg/m²	E.V S.F 0,9% 250mL [0,3-0,74mg/mL]	60 minutos	D1				
	7º.	Gemcitabina	675-850mg/m²	E.V S.F 0,9% 500mL [0,1-10mg/mL]	30 minutos	D1, D8				
	8º.	S.F 0,9%	1 Frasco	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1, D8				
	9º.	Granulokine	300mcg	S.C Pronto para uso	N.A	D9-D13				
	10º.	Dexametasona Comprimido 4mg	4mg	V.O	N.A	D2-D4 12/12 horas				
	11º.	Ondansetrona Comprimido 8mg	8mg	V.O	N.A	D2-D4 D9-D11 12/12 horas				

Toxicidade Hematológica (D1)		Ajustes	
Neutrófilos	No próximo ciclo	No próximo ciclo	
≥900	Manter 100% da Dose de gemcitabina	Manter 100% da Dose de gemcitabina	
<900	Atrasar 1 semana	Atrasar 1 semana	
➤ Se neutropenia febril Quarto Grau no ciclo anterior, ou Atraso do próximo ciclo >2 semanas		Reduzir para 75% da Dose de gemcitabina (e de docetaxel no D8)	
Toxicidade Hematológica (D8)		Ajustes	
Neutrófilos	Plaquetas	Docetaxel	Gemcitabina
≥1.400/mm³	≥100.000/mm³	100% da Dose	100% da Dose
<1.400/mm³	<100.000-50.000/mm³	75% da Dose	100% da Dose
<1.000/mm³	>50.000/mm³	50% da Dose	100% da Dose
<700/mm³	<50.00/mm³	Suspender e reavaliar no D1 do próximo ciclo	
Toxicidades não Hematológicas		Ajuste (D1)	
Primeiro Grau e 2		Manter Dose	
Terceiro Grau		75% da Dose	
Quarto Grau		50% da Dose	
Neurotoxicidade		Ajuste (D8)	
Segundo Grau	1º ocorrência	Ajuste (D8)	
	Se persistente em 75%	75% da Dose	
	Se persistente em 50%	50% da Dose	
Terceiro Grau	Qualquer ocorrência	Suspender até redução a Primeiro Grau; se persistente por >6 semanas, interromper docetaxel	
	Recuperação para Grau ≤1	Reiniciar com 50% da Dose de docetaxel	
	Sem recuperação para Grau ≤1	Interromper docetaxel	
Toxicidade Hepática		Ajuste	
Fosfatase alcalina	ALT (TGP) e/ou AST (TGO)	Docetaxel	
≤2,5xLSN	≥1,5xLSN	100% da Dose	
>2,5xLSN-5,0xLSN	>1,5xLSN-5,0xLSN	75% da Dose	
>5,0xLSN	>5,0xLSN	Discutir caso a caso	
Referência:			
1. ANVISA; Bulário Eletrônico.			
2. BC CANCER AGENCY.			
3. NCCN Clinical Practice Guidelines. Bone CANCERS; V. 2; 2022.			
4. NAVID, F.; et al; Combination of Gemcitabine and Docetaxel in the Treatment of Children and Young Adults With Refractory Bone Sarcoma; CANCER; Nº. 113; Page: 419; 2008.			

Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo
Cisplatina Doxorrubicina	1º.	Akynzeo 300mg/0,56mg (não SUS) Cápsula ou	1 Cápsula	V.O	N.A	D1	21 dias	T.L. P.D.	Alto	8:00
		Ondansetrona	16mg	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1				
	2º.	Dexametasona	20mg							
	3º.	Doxorrubicina	75mg/m²							
	4º.	Cloreto de Potássio 19,1%	2 Ampolas	E.V S.F 0,9% 1000mL	180 minutos	D1				
		Sulfato de Magnésio 10% 1000mg	1 Ampola							
	5º.	Cisplatina	100mg/m²	E.V S.F 0,9% 500mL	180 minutos	D1				
	5º.	Manitol 20%	1 Frasco	250mL	180 minutos	D1				
	6º.	Hidratação	1 Frasco	E.V S.F 0,9% 1000mL	50 minutos	D1				
	7º.	Dexametasona Comprimido 4mg	4mg	V.O	N.A	D2-D4 12/12 horas				
9º.	Ondansetrona Comprimido 8mg	8mg	V.O	N.A	D2-D4 12/12 horas SUS					

	Observações: Esquema com Doxorrubicina 25mg/m² do D1-D3 podem ser escolhidos, Cisplatina no D1.		
	Toxicidade Hematológica		
	Neutrófilos	Plaquetas	Ajustes
	≥1500/mm³	≥100.000/mm³	Manter Dose
	<1.500/mm³	<100.000/mm³	Reduzir para 80% da Dose de doxorrubicina
	<1.000/mm³	<70.000/mm³	Atrasar até 1.500/mm³ de neutrófilos e 100.000/mm³ plaquetas
	Toxicidade Renal (Cockcroft-Gault)		
	Parâmetro		Ajustes
	Depuração de creatinina >60mL/min		100% da Dose
	Depuração de creatinina <60 (45 mL/min)		Redução para 50% da Dose de cisplatina
	Depuração de creatinina <45mL/min		Interromper e reavaliar em 1 semana
	Referência:		
	1. BC CANCER AGENCY.		
	2. NCCN Clinical Practice Guidelines. Bone CANCERs; V. 2; 2022.		
	3. SOUHAMI, R. L.; et al., Randomised Trial of two regimens of chemotherapy in operable osteosarcoma: a study of the European Osteosarcoma Intergroup; Lancet; Nº. 27; Page: 911; 1997.		

Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo
	1º.	Ondansetrona	16mg	E.V	15 minutos	D1-D5	21 dias	5 Ciclos	Moderado	D1-D3: 9:00 D4-D5: 8:00
		Dexametasona	10mg	S.F 0,9% 100mL						
	2º.	Doxorrubicina	25mg/m²	E.V S.F 0,9% 100mL	10 minutos	D1-D3				
	3º.	Ifosfamida	1800mg/m²	E.V S.F 0,9% 460mL	60 minutos	D1-D5				
		Mesna	900mg/m²							
	4º.	Mesna 4 e 8 horas após Ifosfamida	900mg/m²	V.O	N.A	D1-D5				
	5º.	Hidratação	1 Frasco	E.V S.F 0,9% 500mL	30 minutos	D1-D5				
	6º.	Granulokine	300mcg	S.C Pronto para uso	N.A	D6-D10				
7º.	Ondansetrona Comprimido 8mg	8mg	V.O	N.A	D6-D8 12/12 horas					
Doxorrubicina Ifosfamida Mesna	Observações: Esquema com Doxorrubicina 75mg/m² no D1 e Ifosfamida 3000mg/m² de D1-D3 a cada 21 dias podem ocorrer.									
	Ajustes posológicos:									
	Toxicidade hematológica									
	Contagem Absoluta de Neutrófilos x 10³/L (no dia da quimioterapia)									
	500 a menos de 1.500 apesar do G-CSF			Adiar o tratamento até a recuperação e manter a dose						
	menos de 500 apesar do G-CSF			Atrasar o tratamento até a recuperação e reduzir a Ifosfamida e a doxorrubicina em 25% nos ciclos sub equentes						
	Neutropenia febril apesar do G-CSF			Atrasar o tratamento até a recuperação e reduzir a Ifosfamida e a doxorrubicina em 25% nos ciclos subsequentes						
	Plaquetas x 10³/L (em qualquer fase do ciclo)									
	50 a menos de 100			Adiar o tratamento até a recuperação e manter a dose						
	menos de 50			Atrasar o tratamento até a recuperação e reduzir a ifosfamida e a doxorrubicina em 25% nos ciclos subsequentes						
	Insuficiência renal									
	Depuração de creatinina (mL/min)			Ajuste Recomendado						
	30 a 50			Reduzir a ifosfamida e a doxorrubicina em 25%						
	menos de 30			Reduzir a ifosfamida em 50% e a doxorrubicina em 25%						
	Insuficiência hepática									
	Disfunção hepática									
	Leve			Reduzir a ifosfamida em 25%						
	Moderado			Reduzir a ifosfamida em 25%						
	Grave			Considerar protocolo alternativo						
	Mucosite e estomatite									
	Segundo Grau			Atrasar o tratamento até que a toxicidade seja resolvida para Primeiro Grau ou menos e reduzir as doses para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir a ifosfamida e a doxorrubicina em 25% Terceira ocorrência: Reduzir a ifosfamida e a doxorrubicina em 50% Quarta ocorrência: Omitir ifosfamida						
	Terceiro ou Quarto Grau			Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir as doses para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir a ifosfamida e a doxorrubicina em 50% Segunda ocorrência: Omitir a ifosfamida						
	Neurotoxicidade									
	Terceiro ou Quarto Grau			Interromper o tratamento; considerar trocar protocolo						
	Referência: 1. JUDSON, I.; et al. Doxorubicin alone versus intensified doxorubicin plus ifosfamide for first-line treatment of advcaned or metastatic soft-tissue sarcoma: a randomised controlled phase 3 tria; Lancet Oncol;Nº.15(4); Page: 415; 2014. 2. HENSLEY, M. L.; et al. American Society of Clinical Oncology 2008 clinical practice guideline update: use of chemotherapy and radiation therapy protectants; Journal of Clinical Oncology; Nº. 27(1); Page: 127; 2009.									

Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo																		
Irinotecano Temozolamida	1º.	Temozolamida Cápsulas 5mg, 20mg 100mg, 140mg 180mg, 250mg	100mg/m²	V.O	1 vez ao dia	D1-D5	21 dias	6 Ciclos (decisão de tratar além de 6 ciclos a critério do Oncologista Clínico)	Moderado	2:30																		
	2º.	Ondansetrona	16mg	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1-D5																						
		Dexametasona	10mg																									
	3º.	Atropina	0,25mg	S.C Pronto para uso	N.A	D1-D5																						
	4º.	Irinotecano	50mg/m²	E.V S.G 5% 100mL [0,12-2,8mg/mL]	90 minutos	D1-D5																						
	5º.	S.F 0,9%	1 Frasco	E.V S.F 0,9% 100mL	10 minutos	D1-D5																						
	6º.	Dexametasona Comprimido 4mg	4mg	V.O	N.A	D6-D8 12/12 horas																						
	7º.	Ondansetrona Comprimido 8mg	8mg	V.O	N.A	D6-D8 12/12 horas																						
	Ajustes posológicos: Administrar temozolomida pelo menos uma hora antes do irinotecano.																											
	Anotações: Existem vários esquemas de dosagem para irinotecano, com doses que variam de 10 a 50mg/m2 administrado apenas em D1 a 5 ou 10 a 20mg/m2 administrados em D1 a 5 e D8 a 12. A dosagem deve ser baseada no critério do médico e em fatores do paciente, por exemplo, irradiação pélvica, idade ou comorbidades.																											
	<table><tr><th colspan="3">Níveis de dose de temozolamida</th></tr><tr><th>Nível de dose</th><th>Dose (dia 1 a 5)</th><th>Comentários</th></tr><tr><td>-1</td><td>50mg/m²/dia</td><td>Redução se toxicidade prévia</td></tr><tr><td>0</td><td>75mg/m²/dia</td><td>Esta é a dose inicial no ciclo 1</td></tr><tr><td>+1</td><td>100mg/m²/dia</td><td>Esta é a dose escalonada a partir do ciclo 2 (na ausência de toxicidade)</td></tr></table>											Níveis de dose de temozolamida			Nível de dose	Dose (dia 1 a 5)	Comentários	-1	50mg/m²/dia	Redução se toxicidade prévia	0	75mg/m²/dia	Esta é a dose inicial no ciclo 1	+1	100mg/m²/dia	Esta é a dose escalonada a partir do ciclo 2 (na ausência de toxicidade)		
Níveis de dose de temozolamida																												
Nível de dose	Dose (dia 1 a 5)	Comentários																										
-1	50mg/m²/dia	Redução se toxicidade prévia																										
0	75mg/m²/dia	Esta é a dose inicial no ciclo 1																										
+1	100mg/m²/dia	Esta é a dose escalonada a partir do ciclo 2 (na ausência de toxicidade)																										
<table><tr><th colspan="2">Toxicidade hematológica Contagem Absoluta de Neutrófilos x 10 9 /L (exame de sangue pré-tratamento)</th></tr><tr><td>1.000 a menos de 1.500</td><td>Se o paciente estiver clinicamente bem, pode ser apropriado continuar o tratamento</td></tr><tr><td>menos de 1,0</td><td>Adie o tratamento até a recuperação. Reduzir a temozolamida em um nível de dose</td></tr><tr><td>menos de 500</td><td>Retardar o tratamento até a recuperação e reduzir o irinotecano e a temozolomida em 25% para os ciclos subsequentes.</td></tr><tr><td>Neutropenia febril</td><td>Retardar o tratamento até a recuperação e reduzir o irinotecano e a temozolomida em 25% para os ciclos subsequentes.</td></tr><tr><th colspan="2">Plaquetas x 10º/L (exame de sangue pré-tratamento)</th></tr><tr><td>75 a menos de 100</td><td>Se o paciente estiver clinicamente bem, pode ser apropriado continuar o tratamento</td></tr><tr><td>50 a menos de 75</td><td>Adie o tratamento até a recuperação. Retomar a temozolamida na mesma dose</td></tr><tr><td>menos de 50</td><td>Adie o tratamento até a recuperação. Reduzir a temozolamida em um nível de dose</td></tr></table>											Toxicidade hematológica Contagem Absoluta de Neutrófilos x 10 9 /L (exame de sangue pré-tratamento)		1.000 a menos de 1.500	Se o paciente estiver clinicamente bem, pode ser apropriado continuar o tratamento	menos de 1,0	Adie o tratamento até a recuperação. Reduzir a temozolamida em um nível de dose	menos de 500	Retardar o tratamento até a recuperação e reduzir o irinotecano e a temozolomida em 25% para os ciclos subsequentes.	Neutropenia febril	Retardar o tratamento até a recuperação e reduzir o irinotecano e a temozolomida em 25% para os ciclos subsequentes.	Plaquetas x 10º/L (exame de sangue pré-tratamento)		75 a menos de 100	Se o paciente estiver clinicamente bem, pode ser apropriado continuar o tratamento	50 a menos de 75	Adie o tratamento até a recuperação. Retomar a temozolamida na mesma dose	menos de 50	Adie o tratamento até a recuperação. Reduzir a temozolamida em um nível de dose
Toxicidade hematológica Contagem Absoluta de Neutrófilos x 10 9 /L (exame de sangue pré-tratamento)																												
1.000 a menos de 1.500	Se o paciente estiver clinicamente bem, pode ser apropriado continuar o tratamento																											
menos de 1,0	Adie o tratamento até a recuperação. Reduzir a temozolamida em um nível de dose																											
menos de 500	Retardar o tratamento até a recuperação e reduzir o irinotecano e a temozolomida em 25% para os ciclos subsequentes.																											
Neutropenia febril	Retardar o tratamento até a recuperação e reduzir o irinotecano e a temozolomida em 25% para os ciclos subsequentes.																											
Plaquetas x 10º/L (exame de sangue pré-tratamento)																												
75 a menos de 100	Se o paciente estiver clinicamente bem, pode ser apropriado continuar o tratamento																											
50 a menos de 75	Adie o tratamento até a recuperação. Retomar a temozolamida na mesma dose																											
menos de 50	Adie o tratamento até a recuperação. Reduzir a temozolamida em um nível de dose																											
<table><tr><th colspan="2">Insuficiência renal</th></tr><tr><td>30 a 50 anos</td><td>Reduzir o irinotecano em 25%</td></tr><tr><td>menos de 30</td><td>Reduzir o irinotecano em 50%</td></tr></table>											Insuficiência renal		30 a 50 anos	Reduzir o irinotecano em 25%	menos de 30	Reduzir o irinotecano em 50%												
Insuficiência renal																												
30 a 50 anos	Reduzir o irinotecano em 25%																											
menos de 30	Reduzir o irinotecano em 50%																											
<table><tr><th colspan="2">Comprometimento Hepático</th></tr><tr><th colspan="2">Disfunção hepática (basal)</th></tr><tr><td colspan="2">Não são necessárias modificações da dose</td></tr><tr><th colspan="2">Hepatotoxicidade durante o tratamento (exame de sangue pré-tratamento)</th></tr><tr><td>Primeiro Grau</td><td>Reduzir o irinotecano em 25%</td></tr><tr><td>Segundo Grau</td><td>Atrasar o tratamento até a recuperação para primeiro grau ou menos Reduzir o irinotecano em 50%</td></tr><tr><td>Terceiro Grau</td><td>Retardar o tratamento até a recuperação para primeiro grau ou menos; Em seguida, reduzir a temozolomida em 25%. Omitir irinotecano</td></tr><tr><td>Quarto Grau</td><td>Cessar a temozolomida e o irinotecano</td></tr><tr><td>Síndrome de Gilbert</td><td>Reduzir o irinotecano em 20%</td></tr></table>											Comprometimento Hepático		Disfunção hepática (basal)		Não são necessárias modificações da dose		Hepatotoxicidade durante o tratamento (exame de sangue pré-tratamento)		Primeiro Grau	Reduzir o irinotecano em 25%	Segundo Grau	Atrasar o tratamento até a recuperação para primeiro grau ou menos Reduzir o irinotecano em 50%	Terceiro Grau	Retardar o tratamento até a recuperação para primeiro grau ou menos; Em seguida, reduzir a temozolomida em 25%. Omitir irinotecano	Quarto Grau	Cessar a temozolomida e o irinotecano	Síndrome de Gilbert	Reduzir o irinotecano em 20%
Comprometimento Hepático																												
Disfunção hepática (basal)																												
Não são necessárias modificações da dose																												
Hepatotoxicidade durante o tratamento (exame de sangue pré-tratamento)																												
Primeiro Grau	Reduzir o irinotecano em 25%																											
Segundo Grau	Atrasar o tratamento até a recuperação para primeiro grau ou menos Reduzir o irinotecano em 50%																											
Terceiro Grau	Retardar o tratamento até a recuperação para primeiro grau ou menos; Em seguida, reduzir a temozolomida em 25%. Omitir irinotecano																											
Quarto Grau	Cessar a temozolomida e o irinotecano																											
Síndrome de Gilbert	Reduzir o irinotecano em 20%																											

Diarreia	
Segundo Grau	Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução da dose Segunda ocorrência: Reduzir o irinotecano em 25% Terceira ocorrência: Reduzir o irinotecano em 50% Quarta ocorrência: Omitir irinotecano
Terceiro ou Quarto Grau	Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir o irinotecano em 50% Segunda ocorrência: Omitir irinotecano

Referência:

1. Armstrong, T. S., Y. Cao, M. E. Scheurer, et al. 2009. "Risk analysis of severe myelotoxicity with temozolomide: the effects of clinical and genetic factors." Neuro Oncol 11(6):825-832.
2. Blanchette, P., A. Lo., P. Ng et al. 2015. "Irinotecan and temozolomide in adults with recurrent sarcoma." Journal of Solid Tumours 5 (2); 105-111.
3. Wagner, L. M., K. R. Crews, L. C. Iacono, et al. 2004. "Phase I trial of temozolomide and protracted irinotecan in pediatric patients with refractory solid tumors." Clin Cancer Res 10(3):840-848.
4. McNall-Knapp, R. Y., C. N. Williams, E. N. Reeves, et al. 2010. "Extended phase I evaluation of vincristine, irinotecan, temozolomide, and antibiotic in children with refractory solid tumors." Pediatr Blood Cancer 54(7):909-915.
5. Wagner, L., B. Turpin, R. Nagarajan, et al. 2013. "Pilot study of vincristine, oral irinotecan, and temozolomide (VOIT regimen) combined with bevacizumab in pediatric patients with recurrent solid tumors or brain tumors." Pediatr Blood Cancer 60(9):1447-1451.
6. Casey, D. A., L. H. Wexler, M. S. Merchant, et al. 2009. "Irinotecan and temozolomide for Ewing sarcoma: the Memorial Sloan-Kettering experience." Pediatr Blood Cancer 53(6):1029-1034.
7. Wagner, L. M., N. McAllister, R. E. Goldsby, et al. 2007. "Temozolomide and intravenous irinotecan for treatment of advanced Ewing sarcoma." Pediatr Blood Cancer 48(2):132-139.
8. Raciborska, A., K. Bilska, K. Drabko, et al. 2013. "Vincristine, irinotecan, and temozolomide in patients with relapsed and refractory Ewing sarcoma." Pediatr Blood Cancer 60(10):1621-1625.

Esquema Medicamentos	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,2m²	Via Diluição [Faixa de Concentração] Apresentação	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo de agendamento
MAP Osteossarcoma Cisplatina Doxorrubicina Metotrexato	1º.	Akynzeo 300mg/0,56mg (não SUS) Cápsula ou	1 Cápsula	V.O	N.A	D1	35 dias	6 ciclos Sendo o ciclo 5 e 6 sem Cisplatina	Muito Alto	Internado nesta fase
		Ondansetrona	16mg (8/8h)	I.V S.F 0,9%, S.G 5% 50mL	15 minutos	D1-D2				
	2º.	Dexametasona	20mg (1x/dia)	[0,16-2mg/mL] [1-10mg/mL]						
	3º.	Dimenidrato 30mg, Piridoxina 50mg, Glicose 1g, Frutose 1g	10mL	I.V S.F 0,9%, S.G 5% 50mL [1-5mg/mL]	30 minutos	D1-D2				
	4º.	Metoclopramida	0,5mg/kg/dia. (Máx. 20mg/dose)	I.V S.F 0,9%, S.G 5%, R.L, S.G.F 50mL [0,2-5mg/mL]	30 minutos	D1-D2 12/12h				
	5º.			E.V S.F 0,9% 100mL						
	6º.	Cloreto de Potássio 19,1%	1 Ampola	E.V S.F 0,9% 1000mL	90 minutos	D1-D2				
		Sulfato de Magnésio 10% 1000mg	1 Ampola							
	7º.	Cisplatina	60mg/m²	E.V S.F 0,9% 500mL	4 horas	D1-D2				
	7º.	Manitol 20%	1 Frasco	250mL	4 horas	D1-D2				
	8º.	Bicarbonato 8,4%	250mL	I.V S.F 0,45-0,9%, S.G 5%, [50-100meQ/L]	4 horas quando o pH da urina for >7, inicie o metotrexato	D22, D29 S.N Repetir até alcalinizar urina				
		S.G 5%	750mL							
	9º.	METOtrexato	1200mg/m²	I.V S.F 0,9% 50mL S.G 5% 50mL [1,25-12,5mg/mL] [50-100meQ/L]	60 minutos	D22, D29				
		Bicarbonato 8,4%	5mL							
	10º.	METOtrexato	4500mg/m²	I.V S.F 0,9% 400mL S.G 5% 400mL [1,25-12,5mg/mL] [50-100meQ/L]	3 horas	D22, D29				
		Bicarbonato 8,4%	65mL							
	11.	Ácido Folínico	50mg	pref. I.V S.F 0,9%, S.G 5% 50mL [1-10mg/mL] ou V.O Comprimido (15mg)	15 minutos ou V.O	Início no D22 e D29, Seguir ate dosagem sérica Inferior 0,1mcg/L 24 horas contados exatamente após inicio do metotrexato de 60 minutos				
	12º.	Granulokine	300mcg	S.C Pronto para uso	N.A	D6-D10 D25-D28 D32-D35				
	13º.	Ou Pegfilgrastim	6mg	S.C Pronto para uso	N.A	D3				
	14º.	Ondansetrona	16mg	V.O Comprimido (8mg)	N.A	D3-D10 12/12 horas (se internado substituir por endovenoso).				
Nota: Um grande volume de fluido intravenoso é administrado com este protocolo se o peso aumentar em mais de 1 kg em relação à linha de base ou se o balanço de fluidos se tornar positivo em um litro ou quaisquer outros sinais de sobrecarga hídrica estiverem presentes, revisão por médico oficial (diuréticos podem ser necessários); Continuar a hidratação com bicarbonato de sódio a 8,4% até que o nível de metotrexato seja inferior a 0,1mcg/L; Continuar a monitorar todo o ph da urina e entrada e saída de fluidos; Observações: As toxicidades deste protocolo, quando ocorrem são graves e devem ser gerenciada pela equipe multiprofissional e exige cuidados intensivos. Em pacientes com mais de 40 anos de idade, considerar o uso de cisplatina e doxorrubicina sem altas doses de metotrexato. Critérios para iniciar o Protocolo: Bom estado geral e sem infecções; depuração de creatinina dentro dos limites normais; critérios hematológicos se aplicam antes										

do início da terapia: Leucócitos ≥1,5 x 10⁹, Neutrófilos ≥0,5 x 10⁹, Plaquetas ≥50 x 10⁹. Cl/Cr pré tratamento: ≤40mL/min reduzir metotrexato em 25%, Cl/Cr: ≤30mL/min reduzir metotrexato em 50%. Cl/Cr: <60mL/min fazer 50% da dose da METOclopamida. Transaminases pré tratamento ≥2-4 x UNL 50% da dose do metotrexato, Se ≥5 x UNL suspender metotrexato até resolução para base. Insuficiência hepática pré tratamento: Bilirrubinas ≥3mg/dL 50% da dose 50% da dose do metotrexato e da Mercaptopurina. Mucosite Graus III e IV: Considerar suspender metotrexato até resolução e considerar reduzir metotrexato nos próximos ciclos. Fazer profilaxia de lise tumoral e de infecção parasitária conforme rotina institucional (observar ajuste para Cl/Cr).
Referências: 1. Ramsey, L. B., F. M. Balis, M. M. O'Brien, et al. 2018. "Consensus Guideline for Use of Glucarpidase in Patients with High-Dose Methotrexate Induced Acute Kidney Injury and Delayed Methotrexate Clearance." <i>Oncologist</i> 23(1):52-61. 2. Meyers, P. A., C. L. Schwartz, M. Krailo, et al. 2005. "Osteosarcoma: a randomized, prospective trial of the addition of ifosfamide and/or muramyl tripeptide to cisplatin, doxorubicin, and high-dose methotrexate." <i>J Clin Oncol</i> 23(9):2004-2011. 3. Bielack, S. S., S. Smeland, J. S. Whelan, et al. 2015. "Methotrexate, Doxorubicin, and Cisplatin (MAP) Plus Maintenance Pegylated Interferon Alfa-2b Versus MAP Alone in Patients With Resectable High-Grade Osteosarcoma and Good Histologic Response to Preoperative MAP: First Results of the EURAMOS-1 Good Response Randomized Controlled Trial." <i>J Clin Oncol</i> 33(20): 2279-2287. 4. Winkler, K., G. Beron, G. Delling, et al. 1988. "Neoadjuvant chemotherapy of osteosarcoma: results of a randomized cooperative trial (COSS-82) with salvage chemotherapy based on histological tumor response." <i>J Clin Oncol</i> 6(2):329-337. 5. Bacci, G., S. Ferrari, F. Bertoni, et al. 2000. "Long-term outcome for patients with nonmetastatic osteosarcoma of the extremity treated at the istituto ortopedico rizzoli according to the istituto ortopedico rizzoli/osteosarcoma-2 protocol: an updated report." <i>J Clin Oncol</i> 18(24):4016-4027.



14.3 Sarcomas de Ewing

14.3.1 Resumo dos Esquemas

Ciclo	Ciclo 1	Ciclo 2	Ciclo 3	Ciclo 4	Ciclo 5	Ciclo 6	Ciclo 7	Ciclo 8	Ciclo 9	Ciclo 10	Ciclo 11	Ciclo 12	Ciclo 13	Ciclo 14
Semana	1º Semana	4º Semana	7º Semana	10º Semana	13º Semana	16º Semana	19º Semana	22º Semana	25º Semana	28º Semana	31º Semana	34º Semana	37º Semana	40º Semana
Esquema Proposto	VCD	VCD	VCD	IE	VCD	IE	VCD	IE	VC	IE	VC	IE	VC	IE

Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo
VCD Ciclofosfamida Doxorrubicina Vincristina	1º.	Akynzeo 300mg/0,56mg (não SUS) Cápsula ou	1 Cápsula	V.O	N.A	D1 das semanas: 1º. Semana 4º. Semana 7º. Semana 13º. Semana 19º. Semana	14 dias ou 21 dias	5 Ciclos	Alto	7:30
		Ondansetrona	16mg	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos					
	2º.	Dexametasona	20mg							
	3º.	Doxorrubicina	75mg/m²	E.V S.F 0,9% 100mL	10 minutos					
	4º.	Vincristina	1,5mg/m² (Máx. 2mg)	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos					
	5º.	Ciclofosfamida	1200mg/m²	E.V S.F 0,9% 500mL	60 minutos					
		Mesna	600mg/m²							
	6º.	Mesna 4 e 8 horas após Ciclofosfamida	600mg/m²	V.O	N.A					
	7º.	Hidratação	1 Frasco	E.V S.F 0,9% 500mL	30 minutos					
	8º.	Granulokine	300mcg	S.C Pronto para uso	N.A					
	9º.	Dexametasona Comprimido 4mg	4mg	V.O	N.A	D2-D4 12/12 horas SUS				
	10º.	Ondansetrona Comprimido 8mg	8mg	V.O	N.A					

VCD Ciclofosfamida Doxorrubicina Vincristina	Toxicidade Hematológica		
	Neutrófilos	Plaquetas	Ajustes
	≥1500/mm³	≥100.000/mm³	Manter Dose
	<1.500/mm³	<100.000/mm³	Reduzir para 80% da Dose
	<1.000/mm³	<70.000/mm³	Atrasar até 1.500/mm³ de neutrófilos e 100.000/mm³ plaquetas
	Toxicidade Renal (Cockcroft-Gault)		
	Parâmetro		Ajustes
	Depuração de creatinina <50mL/min		Suspender se no decorrer de não aumentar para >30mL/min, interromper Ciclofosfamida
	Referência:		
	1. ANVISA; Bulário Eletrônico. 2. BC CANCER AGENCY. 3. NCCN Clinical Practice Guidelines. Bone CANCERs; V. 2; 2022. 4. WOMER, R. B.; et al.-Randomized Controlled Trial of Interval-Compressed Chemotherapy for the Treatment of Localized Ewing Sarcoma: A Report From the Children's Oncology Group; Journal of Clinical Oncology; Nº. 30; Pages: 4148-4154; 2011.		

Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo					
VC Ciclofosfamida Doxorrubicina Vincristina	1º.	Akynzeo 300mg/0,56mg (não SUS) Cápsula ou	1 Cápsula	V.O	N.A	D1 das semanas: 25º. Semana 31º. Semana 37º. Semana	14 dias ou 21 dias	3 Ciclos	Alto	7:30					
		Ondansetrona	16mg	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos										
	2º.	Dexametasona	20mg	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos										
	3º.	Vincristina	1,5mg/m² (Máx. 2mg)		15 minutos										
	4º.	Ciclofosfamida	1200mg/m²	E.V S.F 0,9% 500mL	60 minutos										
		Mesna	600mg/m²												
	5º.	Mesna 4 e 8 horas após Ciclofosfamida	600mg/m²	V.O	N.A	D2-D8									
	6º.	Hidratação	1 Frasco	E.V S.F 0,9% 500mL	30 minutos										
	7º.	Granulokine	300mcg	S.C Pronto para uso	N.A										
	8º.	Dexametasona Comprimido 4mg	4mg	V.O	N.A	D2-D4 12/12 horas									
9º.	Ondansetrona Comprimido 8mg	8mg	V.O	N.A	D2-D4 12/12 horas SUS										

VC Ciclofosfamida Doxorrubicina Vincristina	Toxicidade Hematológica		
	Neutrófilos	Plaquetas	Ajustes
	≥1500/mm³	≥100.000/mm³	Manter Dose
	<1.500/mm³	<100.000/mm³	Reduzir para 80% da Dose
	<1.000/mm³	<70.000/mm³	Atrasar até 1.500/mm³ de neutrófilos e 100.000/mm³ plaquetas
	Toxicidade Renal (Cockcroft-Gault)		
	Parâmetro		Ajustes
	Depuração de creatinina <50mL/min		Suspender se no decorrer de não aumentar para >30mL/min, interromper Ciclofosfamida
	Referência:		
	1. ANVISA; Bulário Eletrônico. 2. BC CANCER AGENCY. 3. NCCN Clinical Practice Guidelines. Bone CANCERs; V. 2; 2022. 4. WOMER, R. B.; et al.-Randomized Controlled Trial of Interval-Compressed Chemotherapy for the Treatment of Localized Ewing Sarcoma: A Report From the Children's Oncology Group; Journal of Clinical Oncology; N°. 30; Pages: 4148-4154; 2011.		

Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo
IE Etoposídeo Ifosfamida Mesna	1º.	Ondansetrona	16mg	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1-D3 das semanas: 10º. Semana 16º. Semana 22º. Semana 28º. Semana 40º. Semana	14 dias ou 21 dias	5 Ciclos	Moderado	D1-D3: 8:00
		Dexametasona	10mg							
	2º.	Etoposídeo	100mg/m²	E.V S.F 0,9% 500mL S/PVC [0,2-0,4mg/mL]	60 minutos					
	3º.	Ifosfamida	3000mg/m²	E.V S.F 0,9% 460mL	60 minutos					
		Mesna	1500mg/m²							
	4º.	Mesna 4 e 8 horas após Ifosfamida	1500mg/m²	V.O	N.A					
	5º.	Hidratação	1 Frasco	E.V S.F 0,9% 500mL	30 minutos					
	6º.	Dexametasona Comprimido 4mg	4mg	V.O	N.A					
7º.	Ondansetrona Comprimido 8mg	8mg	V.O	N.A	D2-D4 12/12 horas					

IE Etoposídeo Ifosfamida Mesna	Toxicidade Hematológica		
	Neutrófilos	Plaquetas	Ajustes
	≥1500/mm³	≥100.000/mm³	Manter Dose
	<1.500/mm³	<100.000/mm³	Reduzir para 80% da Dose
	<1.000/mm³	<70.000/mm³	Atrasar até 1.500/mm³ de neutrófilos e 100.000/mm³ plaquetas
	Toxicidade Renal (Cockcroft-Gault)		
	Parâmetro	Ajustes	
	Depuração de creatinina <50mL/min	Suspender se no decorrer de não aumentar para >50mL/min, interromper Ifosfamida e seguir com etoposídeo	
	Referência:		
	1. ANVISA; Bulário Eletrônico. 2. BC CANCER AGENCY. 3. NCCN Clinical Practice Guidelines. Bone CANCERs; V. 2; 2022. 4. WOMER, R. B.; et al.-Randomized Controlled Trial of Interval-Compressed Chemotherapy for the Treatment of Localized Ewing Sarcoma: A Report From the Children's Oncology Group; Journal of Clinical Oncology; Nº. 30; Pages: 4148-4154; 2011.		

Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo
Topotecano Ciclofosfamida	1º.	Ondansetrona	16mg	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1-D5	21 dias	T.L. P.D.	Moderado	3:30
		Dexametasona	20mg							
	2º.	Topotecano	0,75mg/m²	E.V S.F 0,9% 100mL	30 minutos	D1-D5				
	3º.	Mesna	250mg/m²	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos Antes da Ciclofosfamida	D1-D5				
	4º.	Ciclofosfamida	250mg/m²	E.V S.F 0,9% 500mL	30 minutos	D1-D5				
	5º.	Hidratação	1 Frasco	E.V S.F 0,9% 500mL	30 minutos	D1-D5				
	6º.	Granulokine	300mcg	S.C Pronto para uso	N.A	D6-D10				
	7º.	Ondansetrona Comprimido 8mg	8mg	V.O	N.A	D2-D4 12/12 horas				
	8º.	Dexametasona Comprimido 4mg	4mg	V.O	N.A	D2-D4 12/12 horas				

	Toxicidade Hematológica		
	Neutrófilos	Plaquetas	Ajustes
	≥1500/mm³	≥100.000/mm³	Manter Dose
	<1.000/mm³	<100.000/mm³	Atrasar até recuperação (1.500/mm³ de neutrófilos e 100.000/mm³ plaquetas)
	Toxicidade Renal (Cockcroft-Gault)		
	Parâmetro		Ajustes
	Depuração de creatinina <40mL/min		Suspender
	Outras Toxicidades (exceto náusea)		
	Parâmetro		Ajustes
	Primeiro Grau e 2		Manter Dose
	Terceiro Grau e 4		Reduzir Dose
	Referência:		
	1. ANVISA; Bulário Eletrônico.		
	2. BC CANCER AGENCY.		
	3. HUNOLD, A.; et al. Topotecan and Cyclophosphamide in Patients With Refractory or Relapsed Ewing Tumors-Pediatric Blood CANCER; Nº. 47; Pages: 795-800; 2006.		
	4. NCCN Clinical Practice Guidelines. Bone CANCERS; V. 2; 2022.		

Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo	
VAC Vincristina Actinomicina-D Ciclofosfamida Mesna	1º.	Akynzeo 300mg/0,56mg (não SUS) Cápsula ou	1 Cápsula	V.O	N.A	D1	21 dias	8 Ciclos	Alto	3:00	
		Ondansetrona	16mg	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1					
	2º.	Dexametasona	20mg								
	3º.	Dactinomicina (Actinomicina-D)	0,75mg/m² (Máx. 1,5mg)	E.V S.F 0,9% 20mL	5 minutos	D1, D2					
	4º.	Vincristina	1,5mg/m² (Máx. 2mg)	E.V S.F 0,9% 20mL	5 minutos	D1					
	5º.	Ciclofosfamida	1500mg/m²	E.V S.F 0,9% 250mL	60 minutos	D1					
	6º.	Mesna	500mg/m²	E.V S.F 0,9% 50mL Não administrar junto com a ciclofosfamida	15 minutos	D1					
	7º.	Mesna Comprimido 400mg	1000mg/m²	V.O	V.O	D1 4, 8h após o início da lfosfamida					
	8º.	S.F 0,9%	1 Frasco	E.V S.F 0,9% 100mL	10 minutos	D1					
	9º.	Granulokine	300mcg	S.C Pronto para uso	N.A	D2-D9					
	10º.	Ou Pegfilgrastim	6mg	S.C Pronto para uso	N.A	D3					
	11º.	Dexametasona Comprimido 4mg	4mg	V.O	N.A	D3-D5 12/12 horas					
	12º.	Ondansetrona Comprimido 8mg	8mg	V.O	N.A	D3-D10 12/12 horas SUS					
Ajustes posológicos:											
Toxicidade hematológica											
Contagem Absoluta de Neutrófilos x 10³/L (exame de sangue pré-tratamento)											
500 a menos de 1.000 apesar de G-CSF			Atrasar o tratamento até a recuperação, se atrasado mais de 6 dias reduzir ciclofosfamida e dactinomicina em 20% para ciclos subsequentes								
menos de 500 apesar de G-CSF			Retardar o tratamento até a recuperação e reduzir a ciclofosfamida e a dactinomicina em 20% para os ciclos subsequentes								
Neutropenia febril apesar de G-CSF			Retardar o tratamento até a recuperação e reduzir a ciclofosfamida e a dactinomicina em 20% para os ciclos subsequentes								
Plaquetas x 10³/L (exame de sangue pré-tratamento)											
50 a menos de 75			Atrasar o tratamento até a recuperação e manter a dose								
menos de 50			Atrasar o tratamento até a recuperação, se atrasado mais de 6 dias reduzir ciclofosfamida e dactinomicina em 20% para ciclo								
Recomendações de dosagem renal											
Cl/Cr (mL/min/1,73m²)				Ciclofosfamida			Outros medicamentos				
≥60				Dose completa			Dose completa				
45-59				Redução 25% da dose.			Dose completa				
30-44				Redução 50% da dose.			Dose completa				
15-29				Redução 50% da dose.			Dose completa				
<15 (sem terapia de substituição renal)				Redução 50% da dose.			Redução 25% da dose.				
Insuficiência hepática											
Disfunção hepática											
Leve				Reduzir a dactinomicina em 25%							
Moderado				Reduzir a dactinomicina em 50%							
Grave				Omitir dactinomicina							
Mucosite e estomatite											
Segundo Grau			Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os								

		ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir a dactinomicina e a ciclofosfamida em 25% Terceira ocorrência: Reduzir a dactinomicina e a ciclofosfamida em 50% Quarta ocorrência: Suspender quimioterapia
	Terceiro ou Quarto Grau	Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir a dactinomicina e a ciclofosfamida em 50% Segunda ocorrência: Suspender a quimioterapia
Diarréia		
	Segundo Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir a dactinomicina e a ciclofosfamida em 25% Terceira ocorrência: Reduzir a dactinomicina e a ciclofosfamida em 50% Quarta ocorrência: Suspender quimioterapia
	Terceiro ou Quarto Grau	Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir a dactinomicina e a ciclofosfamida em 50% Segunda ocorrência: Suspender a quimioterapia
Neuropatia Periférica		
	Segundo Grau que está presente no início do próximo ciclo	Reduzir a vincristina em 25%; Se persistente, reduzir a vincristina em 50%
	Terceiro ou Quarto Grau	Omitir vincristina
Referência: 1. Le Deley, M. C., M. Paulussen, I. Lewis, et al. 2014. "Cyclophosphamide compared with ifosfamide in consolidation treatment of standard-risk Ewing sarcoma: results of the randomized noninferiority Euro-EWING99-R1 trial." J Clin Oncol 32(23):2440-2448. 2. Van den Berg, H., M. Paulussen, G. Le Teuff et al. 2015. "Impact of gender on efficacy and acute toxicity of alkylating agent -based chemotherapy in Ewing sarcoma: secondary analysis of the Euro-Ewing99-R1 trial." Eur J Cancer 51(16):2453-2464. 3. Juergens, C., C. Weston, I. Lewis, et al. 2006. "Safety assessment of intensive induction with vincristine, ifosfamide, doxorubicin, and etoposide (VIDE) in the treatment of Ewing tumors in the EURO-E.W.I.N.G. 99 clinical trial." Pediatr Blood Cancer 47(1):22-29.		

Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo
VAI Vincristina Actinomicina-D Ifosfamida Mesna	1º.	Akynzeo 300mg/0,56mg (não SUS) Cápsula ou	1 Cápsula	V.O	N.A	D1	21 dias	8 Ciclos	Alto	7:00
		Ondansetrona	16mg	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1-D2				
	2º.	Dexametasona	20mg							
	3º.	Dactinomicina (Actinomicina-D)	0,75mg/m² (Máx. 1,5mg)	E.V S.F 0,9% 20mL	5 minutos	D1-D2				
	4º.	Vincristina	1,5mg/m² (Máx. 2mg)	E.V S.F 0,9% 20mL	5 minutos	D1				
	5º.	Ifosfamida	3000mg/m²	E.V S.F 0,9% 250mL	4 horas	D1-D2				
	6º.	Mesna	3000mg/m²	E.V S.F 0,9% 50mL Não administrar junto com a ciclofosfamida	4 horas	D1-D2				
	7º.	Mesna Comprimido 400mg	1000mg/m²	V.O	V.O	D1, D2 8h após o início da Ifosfamida				
	8º.	S.F 0,9%	1 Frasco	E.V S.F 0,9% 500mL	30 minutos	D1, D2				
	9º.	Granulokine	300mcg	S.C Pronto para uso	N.A	D2-D9				
	10º.	Ou Pegfilgrastim	6mg	S.C Pronto para uso	N.A	D3				
	11º.	Dexametasona Comprimido 4mg	4mg	V.O	N.A	D3-D5 12/12 horas				
	12º.	Ondansetrona Comprimido 8mg	8mg	V.O	N.A	D3-D10 12/12 horas SUS				
Ajustes posológicos:										
Toxicidade hematológica										
Contagem Absoluta de Neutrófilos x 10³/L (exame de sangue pré-tratamento)										
500 a menos de 1.000 apesar de G-CSF			Atrasar o tratamento até a recuperação, se atrasado mais de 6 dias reduzir ciclofosfamida e dactinomicina em 20% para ciclos subsequentes							
menos de 500 apesar de G-CSF			Retardar o tratamento até a recuperação e reduzir a ifosfamida e a dactinomicina em 20% para os ciclos subsequentes							
Neutropenia febril apesar de G-CSF			Retardar o tratamento até a recuperação e reduzir a ifosfamida e a dactinomicina em 20% para os ciclos subsequentes							
Plaquetas x 10³/L (exame de sangue pré-tratamento)										
50 a menos de 75			Atrasar o tratamento até a recuperação e manter a dose							
menos de 50			Atrasar o tratamento até a recuperação, se atrasado mais de 6 dias reduzir a ifosfamida e a dactinomicina em 20% para ciclo							
Recomendações de dosagem renal										
Cl/Cr (mL/min/1,73m²)				Ifosfamida			Outros medicamentos			
≥60				Dose completa			Dose completa			
45-59				Redução 25% da dose.			Dose completa			
30-44				Substituir ifosfamida por ciclofosfamida 1500mg/m² D1			Dose completa			
15-29				Substituir ifosfamida por ciclofosfamida 1500mg/m² D1 e considerar redução 50% da dose.			Dose completa			
<15 (sem terapia de substituição renal)				Substituir ifosfamida por ciclofosfamida 1500mg/m² D1 e considerar redução 50% da dose.			Redução 25% da dose.			
Insuficiência hepática										
Disfunção hepática										
Leve				Reduzir a dactinomicina em 25%						
Moderado				Reduzir a dactinomicina em 50%						

	Grave		Omitir dactinomicina
	Mucosite e estomatite		
	Segundo Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para primeiro grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir a dactinomicina e a ifosfamida em 25% Terceira ocorrência: Reduzir a dactinomicina e a ifosfamida em 50% Quarta ocorrência: Suspender quimioterapia	
	Terceiro ou Quarto Grau	Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para primeiro grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir a dactinomicina e a ifosfamida em 50% Segunda ocorrência: Suspender a quimioterapia	
	Diarréia		
	Segundo Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir a dactinomicina e a ifosfamida em 25% Terceira ocorrência: Reduzir a dactinomicina e a ifosfamida em 50% Quarta ocorrência: Suspender quimioterapia	
	Terceiro ou Quarto Grau	Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir a dactinomicina e a ifosfamida em 50% Segunda ocorrência: Suspender a quimioterapia	
	Neuropatia Periférica		
	Segundo Grau que está presente no início do próximo ciclo	Reduzir a vincristina em 25%; Se persistente, reduzir a vincristina em 50%	
	Terceiro ou Quarto Grau	Omitir vincristina	
	Neurotoxicidade		
	Terceiro ou Quarto Grau	Primeira ocorrência: Prolongar a infusão de ifosfamida para 4-8 horas com a próxima aplicação e administrar azul de metileno IV 50mg a cada 8 horas Profilaxia para doses subsequentes de ifosfamida: Administrar azul de metileno em dose única 50mg IV 24 horas antes da dose de ifosfamida, prolongar a perfusão de ifosfamida para 4-8 horas com a próxima aplicação e administrar azul de metileno IV 50mg a cada 8 horas. Leia mais sobre encefalopatia induzida por ifosfamida Outros episódios: Considerar a substituição de ifosfamida por ciclofosfamida 1500mg/m² apenas dia 1. Leia mais sobre encefalopatia induzida por ifosfamida	

Referência:

1. Le Deley, M. C., M. Paulussen, I. Lewis, et al. 2014. "Cyclophosphamide compared with ifosfamide in consolidation treatment of standard-risk Ewing sarcoma: results of the randomized noninferiority Euro-EWING99-R1 trial." J Clin Oncol 32(23):2440-2448.
2. Van den Berg, H., M. Paulussen, G. Le Teuff et al. 2015. "Impact of gender on efficacy and acute toxicity of alkylating agent -based chemotherapy in Ewing sarcoma: secondary analysis of the Euro-Ewing99-R1 trial." Eur J Cancer 51(16):2453-2464.
3. Juergens, C., C. Weston, I. Lewis, et al. 2006. "Safety assessment of intensive induction with vincristine, ifosfamide, doxorubicin, and etoposide (VIDE) in the treatment of Ewing tumors in the EURO-E.W.I.N.G. 99 clinical trial." Pediatr Blood Cancer 47(1):22-29.

Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo
VIDE Vincristina Doxorrubicina Etoposídeo Ifosfamida Mesna	1º.	Akynzeo 300mg/0,56mg (não SUS) Cápsula ou	1 Cápsula	V.O	N.A	D1, D3	21 dias	6 Ciclos	Alto	8:00
		Ondansetrona	16mg	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1-D3				
	2º.	Dexametasona	20mg	E.V S.F 0,9% 100mL	10 minutos	D1-D3				
	3º.	Doxorrubicina	20mg/m²	E.V S.F 0,9% 100mL	10 minutos	D1-D3				
	4º.	Vincristina	1,5mg/m² (Máx. 2mg)	E.V S.F 0,9% 20mL	5 minutos	D1				
	5º.	Etoposídeo	150mg/m²	E.V S.F 0,9% 500mL S/PVC [0,2-0,4mg/mL]	60 minutos	D1-D3				
	6º.	Ifosfamida	3000mg/m²	E.V S.F 0,9% 250mL	4 horas	D1-D3				
	7º.	Mesna	3000mg/m²	E.V S.F 0,9% 50mL Não administrar junto com a ciclofosfamida	4 horas	D1-D3				
	8º.	Mesna Comprimido 400mg	1000mg/m²	V.O	V.O	D1-D3 8h após o início da Ifosfamida				
	9º.	S.F 0,9%	1 Frasco	E.V S.F 0,9% 500mL	30 minutos	D1-D3				
	10º.	Granulokine	300mcg	S.C Pronto para uso	N.A	D4-D13				
	11º.	Ou Pegfilgrastim	6mg	S.C Pronto para uso	N.A	D6				
	12º.	Dexametasona Comprimido 4mg	4mg	V.O	N.A	D4-D6 12/12 horas				
	13º.	Ondansetrona Comprimido 8mg	8mg	V.O	N.A	D4-D10 12/12 horas SUS				
	Esquema de tratamento para VIDE seguido de VAC ou VAI									
Ciclo	Semana		Doença feminina e/ou metastática					Maculino		
1	1		VIDE							
2	4		VIDE							
3	7		VIDE							
4	10		VIDE							
5	13		VIDE							
6	16		VIDE							
O tratamento local (por exemplo, cirurgia e/ou radioterapia) geralmente começa após a indução do VIDE.										
7	22		VCA					VAI		
8	25		VCA					VAI		
9	28		VCA					VAI		
10	31		VCA					VAI		
11	34		VCA					VAI		
12	37		VCA					VAI		
13	40		VCA					VAI		
14	43		VCA					VAI		
- O momento da terapia local (por exemplo, cirurgia) geralmente ocorre após 6 ciclos de terapia sistêmica. - A mobilização e a colheita de células-tronco do sangue periférico devem ser agendadas de acordo com as diretrizes institucionais locais. - A radioterapia pode ser indicada em alguns casos, se a radioterapia for administrada omitir dactinomicina durante a radioterapia. - A intensidade e o tempo de dose são uma parte essencial do tratamento de indução. A redução ou modificação da dose deve ser minimizada sempre que possível - Todas as reduções de dose são calculadas como uma percentagem da dose inicial - As modificações de dose hematológicas, renais, mucosite e neurotoxicidade são adaptadas do ensaio clínico de Le Deley et al.										
Ajustes posológicos:										
Toxicidade hematológica										
Contagem Absoluta de Neutrófilos x 10 ⁹ /L (exame de sangue pré-tratamento)										
500 a menos de 1.00 apesar de G-CSF			Retardar o tratamento até a recuperação se atrasar mais de 6 dias reduzir o etoposídeo em 20% para ciclos subsequentes							

menos de 500 apesar de G-CSF		Retardar o tratamento até a recuperação e reduzir o etoposídeo em 20% para os ciclos subsequentes	
Neutropenia febril apesar de G-CSF		Retardar o tratamento até a recuperação e reduzir o etoposídeo em 20% para os ciclos subsequentes	
Plaquetas x 10³/L (exame de sangue pré-tratamento)			
50 a menos de 75		Atrasar o tratamento até a recuperação e manter a dose	
menos de 50		Retardar o tratamento até a recuperação se atrasar mais de 6 dias reduzir o etoposídeo em 20% para ciclos subsequentes	
Recomendações de dosagem renal			
Cl/Cr (mL/min/1,73m²)	Ifosfamida		Etoposídeo
≥60	Dose completa		Dose completa
45-59	Redução 30% da dose.		Redução 20% da dose.
30-44	Substituir ifosfamida por ciclofosfamida 1500mg/m² D1		Redução 20% da dose.
15-29	Substituir ifosfamida por ciclofosfamida 1500mg/m² D1 e considerar redução 50% da dose.		Redução 20% da dose.
<15 (sem terapia de substituição renal)	Substituir ifosfamida por ciclofosfamida 1500mg/m² D1 e considerar redução 50% da dose.		Redução 30% da dose.
Insuficiência hepática			
Disfunção hepática			
Moderada	Reduzir a doxorrubicina em 25%		
Moderado	Reduzir a doxorrubicina em 50%		
Grave	Omitir a doxorrubicina ou considerar protocolo alternativo		
Mucosite e estomatite			
Segundo Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para primeiro grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir o etoposídeo e a ifosfamida em 25% Terceira ocorrência: Reduzir o etoposídeo e a ifosfamida em 50% Quarta ocorrência: Suspender quimioterapia		
Terceiro ou Quarto Grau	Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para primeiro grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir o etoposídeo 30% e a ifosfamida em 50% Segunda ocorrência: Suspender a quimioterapia		
Diarréia			
Segundo Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir o etoposídeo e a ifosfamida em 25% Terceira ocorrência: Reduzir o etoposídeo e a ifosfamida em 50% Quarta ocorrência: Suspender quimioterapia		
Terceiro ou Quarto Grau	Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir a doxorrubicina, o etoposídeo e a ifosfamida em 50% Segunda ocorrência: Suspender a quimioterapia		
Neuropatia Periférica			
Segundo Grau que está presente no início do próximo ciclo	Reduzir a vincristina em 25%; Se persistente, reduzir a vincristina em 50%		
Terceiro ou Quarto Grau	Omitir vincristina		
Neurotoxicidade			
Terceiro ou Quarto Grau	Primeira ocorrência: Prolongar a infusão de ifosfamida para 4-8 horas com a próxima aplicação e administrar azul de metileno IV 50mg a cada 8 horas Profilaxia para doses subsequentes de ifosfamida: Administrar azul de metileno em dose única 50mg IV 24 horas antes da dose de ifosfamida, prolongar a perfusão de ifosfamida para 4-8 horas com a próxima aplicação e administrar azul de metileno IV 50mg a cada 8 horas. Leia mais sobre encefalopatia induzida por ifosfamida Outros episódios: Considerar a substituição de ifosfamida por ciclofosfamida 1500mg/m² apenas dia 1. Leia mais sobre encefalopatia induzida por ifosfamida		

Referência:

1. Le Deley, M. C., M. Paulussen, I. Lewis, et al. 2014. "Cyclophosphamide compared with ifosfamide in consolidation treatment of standard-risk Ewing sarcoma: results of the randomized noninferiority Euro-EWING99-R1 trial." J Clin Oncol 32(23):2440-2448.
2. Van den Berg, H., M. Paulussen, G. Le Teuff et al. 2015. "Impact of gender on efficacy and acute toxicity of alkylating agent -based chemotherapy in Ewing sarcoma: secondary analysis of the Euro-Ewing99-R1 trial." Eur J Cancer 51(16):2453-2464.
3. Juergens, C., C. Weston, I. Lewis, et al. 2006. "Safety assessment of intensive induction with vincristine, ifosfamide, doxorubicin, and etoposide (VIDE) in the treatment of Ewing tumors in the EURO-E.W.I.N.G. 99 clinical trial." Pediatr Blood Cancer 47(1):22-29.

14.4 Rabdomiossarcoma

Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo
VACTC Ciclofosfamida Dactinomicina Vincristina	1º.	Akynzeo 300mg/0,56mg (não SUS) Cápsula ou	1 Cápsula	V.O	N.A	D1	21 dias	8 Ciclos	Moderado	3:30
		Ondansetrona	16mg	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1, D8, D15				
	2º.	Dexametasona	20mg							
	3º.	Vincristina	1,5mg/m² (Máx. 2mg)	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1, D8, D15				
	4º.	Dactinomicina (Actinomicina-D)	0,75mg/m² (Máx. 2mg)	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1				
	5º.	Mesna	350mg/m²	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1				
	6º.	Ciclofosfamida	1200mg/m²	E.V S.F 0,9% 500mL	30 minutos	D1				
	7º.	Hidratação	1 Frasco	E.V S.F 0,9% 500mL	30 minutos	D1				
	8º.	Granulokine	300mcg	S.C Pronto para uso	N.A	D6-D11 D8 não faz				
	9º.	Ondansetrona Comprimido 8mg	8mg	V.O	N.A	D2-D4 12/12 horas				
	10º.	Dexametasona Comprimido 4mg	4mg	V.O	N.A	D2-D4 12/12 horas				
	Observações: O medicamento Dactinomicina (Actinomicina-D) poderá ser substituído por Doxorubicina 75mg/m² (por no máximo 5 ciclos); Após completar os esquemas VAC seguir o esquema IE.									

	Toxicidade Hematológica		
	Neutrófilos	Plaquetas	Ajustes
	≥1500/mm³	≥100.000/mm³	Manter Dose
	<1.500/mm³	<100.000/mm³	Reduzir para 80% da Dose
	<1.000/mm³	<70.000/mm³	Atrasar até 1.500/mm³ de neutrófilos e 100.000/mm³ plaquetas
	Toxicidade Renal (Cockcroft-Gault)		
	Parâmetro	Ajustes	
	Depuração de creatinina <50mL/min	Suspender se no decorrer de não aumentar para >30mL/min, interromper Ciclofosfamida	
	Referência:		
	1. ANVISA; Bulário Eletrônico.		
2. BC CANCER AGENCY.			
3. NCCN Clinical Practice Guidelines. Bone CANCERs; V. 2; 2022.			
4. WOMER, R. B.; et al.-Randomized Controlled Trial of Interval-Compressed Chemotherapy for the Treatment of Localized Ewing Sarcoma: A Report From the Children's Oncology Group; Journal of Clinical Oncology; Nº. 30; Pages: 4148-4154; 2011.			

14.5 Tumor de Células Gigantes Ósseas

Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo
Denosumabe	1º.	Denosumabe	120mg	S.C Pronto para uso	5 minutos	Primeiro Ciclo: D1, D8 D15 Demais Ciclos: D1	28 dias	T.L. P.D.	Mínimo	1:30
	Observações:									
	Recomendar ao paciente uso de Suplemento de Cálcio e Vitamina D.									
	Toxicidade Hematológica									
	Neutrófilos		Plaquetas		Ajustes no próximo ciclo					
	≥1.500/mm³		≥75.000/mm³		Manter Dose					
	<1.500/mm³		<75.000/mm³		Manter Dose					
	<1.000/mm³		<50.000/mm³		Atrasar e então reduzir para 75% da Dose					
	<500/mm³		<25.000/mm³		Atrasar e então reduzir para 50% da Dose					
	Toxicidade Não-Hematológica									
	Parâmetros					Ajustes				
	Primeiro Grau e 2					Manter Dose				
	Terceiro Grau e 4					Atrasar até recuperação para Segundo Grau e então reiniciar com redução de Dose				
Referência:										
1. BC CANCER AGENCY.										
2. CHAWLA, S. L.; et al., Denosumab in patients with giant-cell tumour of bone: a multicentre, open-label, phase 2 study; Lancet Oncology; Nº. 20; 20(12); Pages: 1719-1729; 2019.										
3. NCCN Clinical Practice Guidelines. Bone CANCERS; V. 2; 2022.										

Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo	
	1º.	Difenidramina	50mg	E.V S.F 0,9% 100mL	30 minutos	D1, D8, D15	28 dias	T.L. P.D	Baixo	3:00	
	2º.	Cimetidina	300mg	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1, D8, D15					
	3º.	Dexametasona	10mg	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1, D8, D15					
	4º.	Paclitaxel	80mg/m²	E.V S.F 0,9% 250mL S/PVC [0,3-1,2mg/mL]	60 minutos	D1, D8, D15					
	5º.	S.F 0,9%	1 Frasco	E.V S.F 0,9% 100mL	10 minutos	D1, D8, D15					
Ajustes posológicos:											
Paclitaxel	Toxicidade hematológica-Contagem Absoluta de Neutrófilos x 109/L (exame de sangue pré-tratamento)										
	1.000 a menos de 1.500		O tratamento deve continuar se o paciente estiver clinicamente bem								
	500 a menos de 1.000		Retardar o tratamento até a recuperação								
	menos de 500		Atrasar o tratamento até a recuperação e considerar a redução do paclitaxel em 25% para os ciclos subsequentes								
	Neutropenia febril		Atrasar o tratamento até a recuperação e considerar a redução do paclitaxel em 25% para os ciclos subsequentes								
	Plaquetas x 10⁹/L (exame de sangue pré-tratamento)										
	75 a menos de 100		A recomendação geral é adiar, no entanto, se o paciente estiver clinicamente bem, pode ser apropriado continuar o tratamento								
	50 a menos de 75		Retardar o tratamento até a recuperação								
	menos de 50		Atrasar o tratamento até a recuperação e considerar a redução do paclitaxel em 25% para os ciclos subsequentes								
	Recomendações de dosagem renal										
	Cl/Cr (mL/min/1,73m²)			Paclitaxel							
	≥60			Dose completa							
	45-59			Dose completa							
	30-44			Dose completa							
	15-29			Dose completa							
	<15 (sem terapia de substituição renal)			Dose completa Potencial para aumento do risco de eventos adversos							
	Comprometimento hepático										
	Disfunção hepática										
	Moderada			Reduzir o paclitaxel em 25%							
	Moderado			Reduzir o paclitaxel em 50%							
	Grave			Omitir paclitaxel							
	Neuropatia periférica										
	Segundo Grau que está presente no início do próximo ciclo			Reduzir o paclitaxel em 25% Se persistente, reduzir o paclitaxel em 50%							
	Terceiro ou Quarto Grau			Omitir paclitaxel							
	Mucosite e estomatite										
	Segundo Grau			Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução da dose Segunda ocorrência: Reduzir o paclitaxel em 25% Terceira ocorrência: Reduzir o paclitaxel em 50% Quarta ocorrência: Omitir paclitaxel							
	Terceiro ou Quarto Grau			Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir o paclitaxel em 50% Segunda ocorrência: Omitir paclitaxel							
	Referência:										
	1. Penel, N., B. N. Bui, J. O. Bay, et al. 2008. "Phase II trial of weekly paclitaxel for unresectable angiosarcoma: the ANGIOTAX Study." J Clin Oncol 26(32):5269-5274.										
	2. Italiano, A., A. Cioffi, N. Penel, et al. 2012. "Comparison of doxorubicin and weekly paclitaxel efficacy in metastatic angiosarcomas." Cancer 118(13):3330-3336.										
	3. Penel, N., A. Italiano, I. Ray-Coquard, et al. 2012. "Metastatic angiosarcomas: doxorubicin-based regimens, weekly paclitaxel and metastasectomy significantly improve the outcome." Ann Oncol 23(2):517-523.										
	4. Apice, G., A. Pizzolorusso, M. Di Maio, et al. 2016. "Confirmed Activity and Tolerability of Weekly Paclitaxel in the Treatment of Advanced Angiosarcoma."										

	Sarcoma 2016:6862090.
	5. Schlemmer, M., P. Reichardt, J. Verweij, et al. 2008. "Paclitaxel in patients with advanced angiosarcomas of soft tissue: a retrospective study of the EORTC soft tissue and bone sarcoma group." Eur J Cancer 44(16):2433-2436.
	6. Fata, F., E. O'Reilly, D. Ilson, et al. 1999. "Paclitaxel in the treatment of patients with angiosarcoma of the scalp or face." Cancer 86(10):2034-2037.



Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo
	1º.	Ondansetrona	8mg	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1, D8	21 dias	T.L. P.D.	Baixo	2:00
	2º.	Eribulina	1,4mg/m²	E.V S.F 0,9% 500mL [0,1-10mg/mL]	5 minutos	D1, D8				
	3º.	S.F 0,9%	1 Frasco	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1, D8				
Ajustes posológicos:										
Eribulina	Toxicidade hematológica Contagem Absoluta de Neutrófilos x 10³/L (exame de sangue pré-tratamento)									
	1.000 a menos de 1.500		O tratamento deve continuar se o paciente estiver clinicamente bem							
	500 a menos de 1.000		Adiar o tratamento até a recuperação							
	menos de 500		Adie o tratamento até a recuperação e reduza a eribulina em 25% nos ciclos subsequentes							
	Neutropenia febril ou atraso prévio para mielossupressão		Adie o tratamento até a recuperação e reduza a eribulina em 25% nos ciclos subsequentes							
	Recuperação prolongada com atraso superior a duas semanas ou terceiro atraso para mielossupressão		Adie o tratamento até a recuperação e reduza a eribulina em 50% nos ciclos subsequentes ou interrompa							
	Plaquetas x 10³/L (exame de sangue pré-tratamento)									
	75 a menos de 100		A recomendação geral é adiar, porém se o paciente estiver clinicamente bem pode ser apropriado continuar o tratamento; consulte a equipe de tratamento e/ou diretrizes institucionais locais							
	50 a menos de 75		Adiar o tratamento até a recuperação							
	25 a menos de 50		Adiar o tratamento até a recuperação Se for necessária transfusão, reduzir a eribulina em 25% nos ciclos subsequentes							
	menos de 25		Adie o tratamento até a recuperação e reduza a eribulina em 25% nos ciclos subsequentes							
	Se o tratamento não puder ser administrado no Dia 8, deverá ser omitido e não adiado. O tratamento para o próximo ciclo deve prosseguir na data originalmente programada e deve incorporar modificações de dose conforme apropriado									
	Recomendações de dosagem renal									
	Cl/Cr (mL/min/1,73m²)		Dose recomendada							
	30 a 50		Reduzir em 25%							
	<30		Este medicamento não foi estudado em pacientes com disfunção renal grave.							
	Insuficiência hepática Disfunção hepática									
	Leve		Reduzir a eribulina em 25%							
	Moderado		Reduzir a eribulina em 50%							
	Grave		Não recomendado							
	A eribulina é eliminada principalmente (até 70%) por excreção biliar.									
	Neuropatia periférica									
	Segundo Grau que está presente no início do próximo ciclo		Reduzir a eribulina em 25%, se persistir, reduzir a eribulina em 50%							
	Terceiro ou Quarto Grau		Omitir eribulina							
	Mucosite e estomatite									
	Segundo Grau		Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução da dose Segunda ocorrência: Reduzir a eribulina em 25% Terceira ocorrência: Reduzir a eribulina em 50% Quarta ocorrência: Descontinuar a eribulina							
	Terceiro ou Quarto Grau		Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir a eribulina em 25% Segunda ocorrência: Reduzir a eribulina em 50% Terceira ocorrência: Descontinuar a eribulina							
Referência: 1. Schoffski, P., S. Chawla, R. G. Maki et al. 2016. "Eribulin versus dacarbazine in previously treated patients with advanced liposarcoma or leiomyosarcoma: a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial." Lancet 387(10028):1629-1637. 2. Demetri, G. D., P. Schoffski, G. Grignani, et al. 2017. "Activity of Eribulin in Patients With Advanced Liposarcoma Demonstrated in a Subgroup Analysis From a Randomized Phase III Study of Eribulin Versus Dacarbazine." J Clin Oncol 35(30):3433-3439.										

14.8 Sarcomas de Partes Moles

Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo
	1º.	Akynzeo 300mg/0,56mg (não SUS) Cápsula ou	1 Cápsula	V.O	N.A	D1	21 dias	Reavaliar a cada 3 ciclos (até 6 ciclos)	Moderado	2:00
		Ondansetrona	16mg	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1				
	2º.	Dexametasona	10mg							
	3º.	Doxorrubicina	75mg/m²	E.V S.F 0,9% 100mL	10 minutos	D1				
	4º.	S.F 0,9%	1 Frasco	E.V S.F 0,9% 100mL	10 minutos	D1				
	5º.	Granulokine	300mcg	S.C Pronto para uso	N.A	D6-D10				
	6º.	Ondansetrona Comprimido 8mg	8mg	V.O	N.A	D2-D4 12/12 horas				

Anotações:

Há uma resposta de dose à doxorrubicina no sarcoma de tecidos moles, com atividade ótima sendo em doses de 60 a 75mg/m2 1

Alternativamente, pode ser administrado como uma perfusão IV contínua durante 72 horas (ou seja, 25mg/m² nos dias 1 a 3) o que reduz a potencial cardiotoxicidade.

A doxorrubicina com agente único continua sendo o padrão ouro para estudos comparativos de quimioterapia de primeira linha em sarcomas metastáticos de partes moles.

A quimioterapia combinada com doxorrubicina e ifosfamida é indicada como terapia paliativa em pacientes selecionados com doença inoperável. A falta de uma melhora significativa na EO não suporta o uso rotineiro dessa combinação intensiva no cenário paliativo. A taxa de resposta mais elevada sugere que a combinação de doxorrubicina e ifosfamida pode ser justificada em doentes selecionados se a redução do tumor for crítica, mas for significativamente mais tóxica.

Ajustes posológicos:

Doxorrubicina	Toxicidade hematológica	
	Contagem Absoluta de Neutrófilos x 10 ⁹ /L (no dia da quimioterapia)	
	0,5 a menos de 1,5	Adiar o tratamento até a recuperação
	menos de 500	Atrasar o tratamento até a recuperação e reduzir a doxorrubicina em 25% nos ciclos subsequentes
	Neutropenia febril	Atrasar o tratamento até a recuperação e reduzir a doxorrubicina em 25% nos ciclos subsequentes
	Plaquetas x 10 ⁹ /L (em qualquer fase do ciclo)	
	50 a menos de 100	Adiar o tratamento até a recuperação
	menos de 50	Atrasar o tratamento até a recuperação e reduzir a doxorrubicina em 25% nos ciclos subsequentes
	Insuficiência renal	
	Não é necessária modificação de dose	
	Insuficiência hepática	
	Disfunção hepática	
	Leve	Reduzir a doxorrubicina em 25%
	Moderado	Reduzir a doxorrubicina em 50%
	Grave	Omitir doxorrubicina
	Mucosite e estomatite	
	Segundo Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir a doxorrubicina em 25% Terceira ocorrência: Reduzir a doxorrubicina em 50% Quarta ocorrência: Omitir doxorrubicina
	Terceiro ou Quarto Grau	Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir a doxorrubicina em 50% Segunda ocorrência: Omitir a doxorrubicina

Referência:

1. George, S. and G.D. Demetri. Systemic treatment of metastatic soft tissue sarcoma. in: UpToDate, Maki, R. (Ed) updated Jul 28, 2014.

2. Judson I, Verweij J, Gelderblom H et al. 2014 "Doxorubicin alone versus intensified doxorubicin plus ifosfamide for first-line treatment of advanced or metastatic soft-tissue sarcoma: a randomised controlled phase 3 trial". Lancet Oncol. Apr;15(4):415-23

Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo
	1º.	Ondansetrona	16mg	E.V	15 minutos	D1-D5	21 dias	5 Ciclos	Moderado	D1-D3: 9:00 D4-D5: 8:00
		Dexametasona	10mg	S.F 0,9% 100mL						
	2º.	Doxorrubicina	25mg/m²	E.V S.F 0,9% 100mL	10 minutos	D1-D3				
	3º.	Ifosfamida	3000mg/m²	E.V S.F 0,9% 460mL	4 horas	D1-D5				
		Mesna	3000mg/m²							
	4º.	Mesna 4 e 8 horas após Ifosfamida	300mg/m²	V.O	N.A	D1-D5				
	5º.	Hidratação	1 Frasco	E.V S.F 0,9% 500mL	30 minutos	D1-D5				
	6º.	Granulokine	300mcg	S.C Pronto para uso	N.A	D6-D10				
7º.	Ondansetrona Comprimido 8mg	8mg	V.O	N.A	D6-D8 12/12 horas					
Doxorrubicina Ifosfamida Mesna	Observações: Esquema com Doxorrubicina 75mg/m² no D1 e Ifosfamida 1800mg/m² de D1-D3 a cada 21 dias podem ocorrer.									
	Ajustes posológicos:									
	Toxicidade hematológica									
	Contagem Absoluta de Neutrófilos x 10³/L (no dia da quimioterapia)									
	0,5 a menos de 1,5 apesar do G-CSF			Adiar o tratamento até a recuperação e manter a dose						
	menos de 500 apesar do G-CSF			Atrasar o tratamento até a recuperação e reduzir a Ifosfamida e a doxorrubicina em 25% nos ciclos subsequentes						
	Neutropenia febril apesar do G-CSF			Atrasar o tratamento até a recuperação e reduzir a Ifosfamida e a doxorrubicina em 25% nos ciclos subsequentes						
	Plaquetas x 10³/L (em qualquer fase do ciclo)									
	50 a menos de 100			Adiar o tratamento até a recuperação e manter a dose						
	menos de 50			Atrasar o tratamento até a recuperação e reduzir a ifosfamida e a doxorrubicina em 25% nos ciclos subsequentes						
	Insuficiência renal									
	Depuração de creatinina (mL/min)			Ajuste Recomendado						
	30 a 50			Reduzir a ifosfamida e a doxorrubicina em 25%						
	menos de 30			Reduzir a ifosfamida em 50% e a doxorrubicina em 25%						
	Insuficiência hepática									
	Disfunção hepática									
	Leve			Reduzir a ifosfamida em 25%						
	Moderado			Reduzir a ifosfamida em 25%						
	Grave			Considerar protocolo alternativo						
	Mucosite e estomatite									
	Segundo Grau			Atrasar o tratamento até que a toxicidade seja resolvida para Primeiro Grau ou menos e reduzir as doses para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir a ifosfamida e a doxorrubicina em 25% Terceira ocorrência: Reduzir a ifosfamida e a doxorrubicina em 50% Quarta ocorrência: Omitir ifosfamida						
	Terceiro ou Quarto Grau			Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir as doses para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir a ifosfamida e a doxorrubicina em 50% Segunda ocorrência: Omitir a ifosfamida						
	Neurotoxicidade									
	Terceiro ou Quarto Grau			Interromper o tratamento; considerar trocar protocolo						
	Referência: 1. Bramwell, V. H., D. Anderson and M. L. Charette. 2003. "Doxorubicin-based chemotherapy for the palliative treatment of adult patients with locally advanced or metastatic soft tissue sarcoma." Cochrane.Database.Syst.Rev.(3):CD003293. 2. Santoro, A., T. Tursz, H. Mouridsen, et al. 1995. "Doxorubicin versus CYVADIC versus doxorubicin plus ifosfamide in first-line treatment of advanced soft tissue sarcomas: a randomized study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Soft Tissue and Bone Sarcoma Group." J.Clin									

	Oncol. 13(7):1537-1545. 3. Lorigan P, Verweij J, Papai Z. 2007 "Phase III trial of two investigational schedules of ifosfamide compared with standard-dose doxorubicin in advanced or metastatic soft tissue sarcoma: a European Organisation for Research and Treatment of Cancer Soft Tissue and Bone Sarcoma Group Study." Clin Oncol. 2007 Jul 20;25(21):3144-50.



Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo
Pazopanibe	1º.	Pazopanibe Comprimidos 200mg 400mg	800mg	V.O	1 vez ao dia	Contínuo	Contínuo	T.L. P.D.	Mínimo	Retirada 30 minutos
	Ajustes posológicos:									
	Toxicidade hematológica									
	Contagem Absoluta de Neutrófilos x 10º/L									
	500 a menos de 1.000			Atrasar o tratamento até que a recuperação seja superior a 1,0 e reiniciar o pazopanibe da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reiniciar pazopanibe 600mg uma vez ao dia Terceira ocorrência: Reiniciar pazopanibe 400mg uma vez ao dia Quarta ocorrência: Cessar o pazopanibe						
	menos de 500			Adiar o tratamento até que a recuperação seja superior a 1,0 e reiniciar o pazopanibe da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reiniciar pazopanibe 600mg uma vez ao dia Segunda ocorrência: Reiniciar pazopanibe 400mg uma vez ao dia Terceira ocorrência: Cessar o pazopanibe						
	Neutropenia febril			Adiar o tratamento até que a recuperação seja superior a 1,0 e reiniciar o pazopanibe da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reiniciar pazopanibe 600mg uma vez ao dia Segunda ocorrência: Reiniciar pazopanibe 400mg uma vez ao dia Terceira ocorrência: Cessar o pazopanibe						
	Plaquetas x 10º/L									
	50 a menos de 100			Continuar o tratamento com pazopanibe na mesma dose e monitorar conforme indicado clinicamente						
	menos de 50			Atrasar o tratamento até a recuperação (as plaquetas são superiores a 50) e reiniciar o pazopanibe da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reiniciar pazopanibe 600mg uma vez ao dia Segunda ocorrência: Reiniciar pazopanibe 400mg uma vez ao dia Terceira ocorrência: Cessar o pazopanibe						
	Recomendações de dosagem renal									
	Não é necessária redução da dose na disfunção renal.									
	Insuficiência hepática									
	Disfunção hepática pré-existente									
	Leve			Não são necessárias modificações de dose						
	Moderado			Iniciar pazopanibe com 200mg uma vez ao dia						
	Grave			Pazopanibe não é recomendado porque não foi estudado em pacientes com insuficiência hepática grave						
	Observe, com hepatotoxicidade induzida por pazopanibe:									
	- Excluir outras causas de hepatotoxicidade - Monitorar testes da função hepática semanalmente até ALT/AST 3,0 x LSN ou menos.									
	Hepatotoxicidade induzida por pazopanibe									
	ALT/AST entre 3,0 x LSN e 8,0 x LSN, sem elevação de bilirrubina			Continuar o tratamento com pazopanibe na mesma dose						
	ALT maior que 8,0 x LSN, sem elevação de bilirrubina			Atrasar o tratamento até ALT/AST 3,0 x LSN ou menos e reiniciar o pazopanibe da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reiniciar pazopanibe 400mg uma vez ao dia Segunda ocorrência: Se ALT/AST maior que 3,0 x LSN recorrer, interromper o pazopanibe						
	ALT/AST superior a 3,0 x LSN com bilirrubina 2,0 x LSN ou superior			Cessar o pazopanibe						
	Elevação isolada da bilirrubina total sem aumento concomitante de ALT			Realizar fracionamento de bilirrubina: Se bilirrubina conjugada for 35% ou menos, continuar o tratamento com pazopanibe na mesma dose Se bilirrubina conjugada for superior a 35%, é necessária investigação adicional						
	Diarréia									
	Segundo Grau ou Terceiro Grau clinicamente significativo			Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reiniciar o pazopanibe da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reiniciar pazopanibe 600mg uma vez ao dia Segunda ocorrência: Reiniciar pazopanibe 400mg uma vez ao dia Terceira ocorrência: Cessar o pazopanibe						
	Quarto Grau			Cessar o pazopanibe						
	Síndrome mão-pé (ligação à síndrome mão-pé (eritrodisestesia palmar-plantar)									

Segundo Grau	Adiar o tratamento até que a toxicidade seja resolvida para Primeiro Grau ou menos e reiniciar o pazopanibe da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reiniciar pazopanibe 600mg uma vez ao dia Terceira ocorrência: Reiniciar pazopanibe 400mg uma vez ao dia Quarta ocorrência: Cessar o pazopanibe
Terceiro Grau	Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reiniciar o pazopanibe da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reiniciar pazopanibe 600mg uma vez ao dia Segunda ocorrência: Reiniciar pazopanibe 400mg uma vez ao dia Terceira ocorrência: Cessar o pazopanibe

Toxicidade cardíaca	
Declínio assintomático da Fração de Ejeção Ventricular* (Fração de Ejeção Ventricular inferior a 50% ou superior a 20% abaixo do valor basal)	Adiar o tratamento até que a toxicidade seja resolvida e reiniciar o pazopanibe da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reiniciar pazopanibe 600mg uma vez ao dia Segunda ocorrência: Reiniciar pazopanibe 400mg uma vez ao dia Terceira ocorrência: Cessar o pazopanibe
Declínio sintomático da Fração de Ejeção Ventricular	Cessar o pazopanibe

* Fração de Ejeção do Ventrículo Esquerdo.

Hipertensão	
A terapia anti-hipertensiva padrão deve ser iniciada e/ou ajustada para controlar a PA (pressão arterial)	
Assintomático	
PA persistente entre 150/90 e 170/110mmHg OU um aumento clinicamente significativo na PAD de 20mmHg ou mais	Continuar o pazopanibe na dose atual; se a PA não estiver bem controlada dentro de 2 semanas, apesar da terapia anti-hipertensiva padrão, adie o tratamento até a recuperação e reinicie o pazopanibe da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reiniciar pazopanibe 600mg uma vez ao dia Segunda ocorrência: Reiniciar pazopanibe 400mg uma vez ao dia Terceira ocorrência: Cessar o pazopanibe
PA 170/110mmHg ou superior	Adiar o tratamento até a recuperação e reiniciar o pazopanibe da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reiniciar pazopanibe 600mg uma vez ao dia Segunda ocorrência: Reiniciar pazopanibe 400mg uma vez ao dia Terceira ocorrência: Cessar pazopanibe
Sintomático	
PA persistente de 150/90mmHg ou superior OU um aumento clinicamente significativo na PAD de 20mmHg ou mais	Adiar o tratamento até a recuperação e reiniciar o pazopanibe da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reiniciar pazopanibe 600mg uma vez ao dia Segunda ocorrência: Reiniciar pazopanibe 400mg uma vez ao dia Terceira ocorrência: Cessar pazopanibe

Tromboembolismo venoso	
Segundo Grau	Continuar o pazopanibe na dose atual e monitorar conforme indicado clinicamente
Terceiro ou Quarto Grau (assintomático)	Interromper o tratamento e iniciar a terapêutica anticoagulante Reiniciar o pazopanibe na mesma dose após uma semana do início do anticoagulante se não ocorrer qualquer acontecimento hemorrágico de Terceiro ou Quarto Grau
Quarto Grau (sintomático)	Cessar o pazopanibe

Referência:

1. Bose, D., F. Meric-Bernstam, W. Hofstetter, et al. 2010. "Vascular endothelial growth factor targeted therapy in the perioperative setting: implications for patient care." Lancet Oncol 11(4):373-382.
2. van der Graaf, W. T., J. Y. Blay, S. P. Chawla, et al. 2012. "Pazopanib for metastatic soft-tissue sarcoma (PALETTE): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial." Lancet 379(9829):1879-1886.
3. Coens, C., W. van der Graaf & J. Blay et al. 2012. "Results of HRQOL data from PALETTE: A randomised double blind Phase III trial of pazopanib versus placebo in metastatic soft tissue sarcoma patients. An EORTC STBSG global network study (EORTC 62072)". Ann Oncol 23 (suppl 9, abstract number 1493P).

Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo					
	1º.	Akynzeo 300mg/0,56mg (não SUS) Cápsula ou	1 Cápsula	V.O	N.A	D1	21 dias	T.L. P.D.	Moderado	2:00					
		Ondansetrona	16mg	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1									
	2º.	Dexametasona	20mg												
	3º.	Trabectedina	1,5mg/m²	E.V S.F 0,9% 1000mL na primeira aplicação S.F 0,9% 500mL Nas demais aplicações	24 horas	D1									
	4º.	S.F 0,9%	1 Frasco	E.V S.F 0,9% 100mL	10 minutos	D1									
	5º.	Granulokine	300mcg	S.C Pronto para uso	N.A	D6-D10									
	6º.	Ondansetrona Comprimido 8mg	8mg	V.O	N.A	D2-D4 12/12 horas									
	Ajustes posológicos:														
	Trabectedinna	Etapas de redução da dose de trabectedina para controlar toxicidades													
		Doentes com função hepática normal ou compromisso hepático ligeiro antes do início da trabectedina													
Dose inicial					1,5mg/m²										
Nível de dose 1					1,2mg/m²										
Nível de dose 2					1,0mg/m²										
Toxicidade hematológica															
Contagem Absoluta de Neutrófilos x 10º/L (exame de sangue pré-tratamento)															
1.000 a menos de 1.500		O tratamento deve continuar se o paciente estiver clinicamente bem.													
500 a menos de 1.000		Retardar o tratamento até a recuperação													
menos de 500		Atrasar o tratamento até à recuperação e reduzir a dose de trabectedina em um nível de dose para ciclos subsequentes													
Neutropenia febril		Atrasar o tratamento até à recuperação e reduzir a dose de trabectedina em um nível de dose para ciclos subsequentes													
Plaquetas x 10º/L (em qualquer fase do ciclo)															
75 a menos de 100		A recomendação geral é adiar, no entanto, se o paciente estiver clinicamente bem, pode ser apropriado continuar o tratamento; .													
50 a menos de 75		Retardar o tratamento até a recuperação													
menos de 50		Atrasar o tratamento até à recuperação e reduzir a dose de trabectedina em um nível de dose para ciclos subsequentes													

Compromisso hepático	
Disfunção hepática (basal)	
Moderada	Continuar com a dose padrão
Moderado	Reduzir a dose inicial de trabectedina para 0,9mg/m²
Grave	Omitir trabectedina
Disfunção hepática em doentes sem compromisso hepático moderado pré-existente (em tratamento)	
AST ou ALT	
Mais de 2,5 vezes o limite superior do normal (LSN)	Atrasar o tratamento até a recuperação por até 3 semanas
Mais de 5 vezes LSN (durante o ciclo anterior)	Atrasar o tratamento até à recuperação e reduzir a dose de trabectedina em um nível de dose
Bilirrubina total	
Maior que o LSN	Atrasar o tratamento até a recuperação por até 3 semanas
Maior que o LSN (durante o ciclo anterior)	Atrasar o tratamento até à recuperação e reduzir a dose de trabectedina em um nível de dose
Fosfatase Alcalina	
Mais de 2,5 vezes LSN	Atrasar o tratamento até a recuperação por até 3 semanas
Mais de 2,5 vezes o LSN (durante o ciclo anterior)	Atrasar o tratamento até à recuperação e reduzir a dose de trabectedina em um nível de dose
Disfunção hepática em doentes com compromisso hepático moderado pré-existente (em tratamento)	
Descontinuar permanentemente a trabectedina quando a disfunção hepática é exacerbada em doentes com compromisso hepático moderado pré-existente.	
Cardiovascular	
Fração de ejeção do ventrículo esquerdo	
Menos do que o limite inferior do normal, ou evidência clínica de cardiomiopatia	Atrasar o tratamento até a recuperação por até 3 semanas
Menos do que o limite inferior do normal, ou evidência clínica de cardiomiopatia (durante o ciclo anterior)	Reduzir a dose seguinte de trabectedina em um nível de dose para reações adversas durante o ciclo anterior
Cardiomiopatia sintomática ou disfunção ventricular esquerda persistente que a dose não recupera para o limite inferior do normal dentro de 3 semanas	Descontinuar permanentemente a trabectedina
Musculoesquelético	
Creatina Quinase (CPK)	
Mais de 2,5 vezes o limite superior do normal	Retenção de trabectedina
Rabdomiólise	Descontinuar permanentemente a trabectedina
Síndrome de extravasamento capilar	
Diagnóstico de síndrome de extravasamento capilar após exclusão de outras causas	
Considerar a descontinuação permanente da trabectedina	

Referência:

1. Demetri, G. D., M. von Mehren, R. L. Jones, et al. 2016. "Efficacy and Safety of Trabectedin or Dacarbazine for Metastatic Liposarcoma or Leiomyosarcoma After Failure of Conventional Chemotherapy: Results of a Phase III Randomized Multicenter Clinical Trial." J Clin Oncol 34(8):786-793.

2. Patel, S., M. von Mehren, D. R. Reed, et al. 2019. "Overall survival and histology-specific subgroup analyses from a phase 3, randomized controlled study of trabectedin or dacarbazine in patients with advanced liposarcoma or leiomyosarcoma." Cancer 125(15):2610-2620.

Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo
Bevacizumabe	1º.	Bevacizumabe	10mg/kg	E.V S.F 0,9% 100mL [1,4-16,5mg/mL]	1º. 90min 2º. 60 min Demais: 30 min	D1	14 dias	T.L. P.D.	Mínimo	1º. 3:00 2º. 2:30 Demais: 2:00
	2º.	S.F 0,9%	1 Frasco	E.V S.F 0,9% 100mL	10 minutos	D1				
	Ajustes posológicos: Bevacizumabe: Interrompa o bevacizumabe se ocorrer qualquer um dos seguintes: Evento hemorrágico maior ou igual ao Terceiro Grau, embolia pulmonar, evento cerebrovascular ou insuficiência arterial, evento tromboembólico arterial, hipertensão Quarto Grau ou hipertensão Terceiro Grau persistente, síndrome nefrótica, perfuração gastrointestinal ou formação de fístula, episódio de síndrome de leucoencefalopatia posterior reversível. Referência: 1. NCCN Clinical Practice Guidelines. Central Nervous System CANCERS; V. 2; 2021.									



Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos Apresentações Concentração	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total de Infusão	
Carmustina	1º.	Ondansetrona	16mg	E.V	15 minutos	D1	42 dias	T.L. P.D.	Moderado	3:00	
		Hidrocortisona	200mg	S.F 0,9% 100mL							
	2º.	Carmustina	200mg/m²	E.V S.G 5% 250mL [0,12-2,8mg/mL]	120 minutos	D1					
	3º.	S.F 0,9%	1 Frasco	E.V S.F 0,9% 100mL	10 minutos	D1					
	4º.	Ondansetrona Comprimido 8mg	8mg	V.O	N.A	D2-D4 12/12 horas					
	Ajustes posológicos:										
	Toxicidade hematológica										
	Contagem Absoluta de Neutrófilos x 10³/L (exame de sangue pré-tratamento)										
	1.000 a menos de 1.500		Atrasar o tratamento até a recuperação e considerar a redução da carmustina em 25% para os ciclos subsequentes								
	menos de 1,0		Atrasar o tratamento até a recuperação e considerar a redução da carmustina em 50% para os ciclos subsequentes								
	Neutropenia febril		Atrasar o tratamento até a recuperação e considerar a redução da carmustina em 50% para os ciclos subsequentes								
	Plaquetas x 10³/L (exame de sangue pré-tratamento)										
	75 a menos de 100		Retardar o tratamento até a recuperação								
	25 a menos de 75		Retardar o tratamento até a recuperação e reduzir a carmustina em 25% para os ciclos subsequentes								
	menos de 25		Retardar o tratamento até a recuperação e reduzir a carmustina em 50%								
	Recomendações de dosagem renal										
	Cl/Cr (mL/min/1,73m²)			Carmustina							
	≥60			Dose completa							
	45-59			Dose completa Aumento do risco de toxicidades hematológicas							
	30-44			Dose completa Aumento do risco de toxicidades hematológicas							
	15-29			Considere redução de 25% Aumento do risco de toxicidades hematológicas							
	<15 (sem terapia de substituição renal)			Considere a ultima redução ou troca de protocolo							
	Insuficiência hepática										
	Disfunção hepática										
	Mínimo			Reduzir a carmustina em 25%							
	Leve			Reduzir a carmustina em 50%							
	Moderado/grave			Omitir protocolo							
	Diarréia										
	Segundo Grau			Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para primeiro grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução da dose Segunda ocorrência: Reduzir a carmustina em 25% Terceira ocorrência: Reduzir a carmustina em 50% Quarta ocorrência: Cessar carmustina							
	Terceiro ou Quarto Grau			Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para primeiro grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir a carmustina em 50% Segunda ocorrência: Cessar a carmustina							
	Comprometimento pulmonar										
	A carmustina deve ser administrada com precaução em doentes com um valor basal inferior a 70% da capacidade vital forçada (CVF) prevista ou da capacidade de difusão de monóxido de carbono (DLCO) ou aqueles que já fizeram radioterapia torácica prévia. Monitor DLCO regular										
	Mucosite e estomatite										
	Segundo Grau			Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para primeiro grau ou menos e reduzir a dose para ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução da dose Segunda ocorrência: Reduzir a carmustina em 25% Terceira ocorrência: Reduzir a carmustina em 50% Quarta ocorrência: Omitir carmustina							

	Terceiro ou Quarto Grau	Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para primeiro grau ou menos e reduzir a dose para ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir a carmustina em 50% Segunda ocorrência: Omitir carmustina
Referência: 1. Brandes, A. A. and M. V. Fiorentino. 1996. "The role of chemotherapy in recurrent malignant gliomas: an overview." Cancer Invest 14(6):551-559. 2. Olson, J. J., L. Nayak, D. R. Ormond, et al. 2014. "The role of cytotoxic chemotherapy in the management of progressive glioblastoma : a systematic review and evidence-based clinical practice guideline." J Neurooncol 118(3):501-555. 3. Wilson, C. B., P. Gutin and E. B. Boldrey. 1976. "Single agent chemotherapy of brain tumors. A five year review." Archives of Neurology 33(1):739-744. 4. Brandes, A. A., A. Tosoni, P. Amista, et al. 2004. "How effective is BCNU in recurrent glioblastoma in the modern era? A phase II trial." Neurology 63(7):1281-1284. 5. Reithmeier, T., E. Graf, T. Piroth, et al. 2010. "BCNU for recurrent glioblastoma multiforme: efficacy, toxicity and prognostic factors." BMC Cancer 10:30. 6. Rosenthal, M. A., D. L. Ashley and L. Cher. 2004. "BCNU as second line therapy for recurrent high-grade glioma previously treated with Temozolomide." Journal of Clinical Neuroscience 11(4):374-375.		



Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos Apresentações Concentração	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total de Infusão	
Irinotecano Monodroga	1º.	Ondansetrona	16mg	E.V	15 minutos	D1	21 dias	T.L. P.D.	Moderado	3:00	
		Dexametasona	10mg	S.F 0,9% 100mL							
	2º.	Atropina	0,25mg	S.C Pronto para uso	N.A	D1					
	3º.	Irinotecano	350mg/m²	E.V S.G 5% 250mL [0,12-2,8mg/mL]	90 minutos	D1					
	4º.	S.F 0,9%	1 Frasco	E.V S.F 0,9% 100mL	10 minutos	D1					
	5º.	Dexametasona Comprimido 4mg	4mg	V.O	N.A	D2-D4 12/12 horas					
	6º.	Ondansetrona Comprimido 8mg	8mg	V.O	N.A	D2-D4 12/12 horas					
	Ajustes posológicos:										
	Toxicidade hematológica										
	Contagem Absoluta de Neutrófilos x 10³/L (exame de sangue pré-tratamento)										
	1.000 a menos de 1.500			O tratamento deve continuar se o paciente estiver clinicamente bem							
	500 a menos de 1.000			Adiar o tratamento até a recuperação							
	menos de 500			Atrasar o tratamento até a recuperação e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir o irinotecano em 25% Segunda ocorrência: Reduzir o irinotecano em 50% Terceira ocorrência: Cessar o irinotecano							
	Neutropenia febril			Atrasar o tratamento até a recuperação e reduzir o irinotecano em 25% nos ciclos subsequentes							
	Plaquetas x 10³/L (exame de sangue pré-tratamento)										
	75 a menos de 100			Se o paciente estiver clinicamente bem pode ser apropriado continuar o tratamento							
	50 a menos de 75			Adiar o tratamento até a recuperação							
	menos de 50			Atrasar o tratamento até a recuperação e reduzir o irinotecano em 25% nos ciclos subsequentes							
	Recomendações de dosagem renal										
	Cl/Cr (mL/min/1,73m²)				Irinotecano						
	≥60				Dose completa						
	45-59				Dose completa Aumento do risco de toxicidades hematológicas						
	30-44				Dose completa Aumento do risco de toxicidades hematológicas						
	15-29				Considere redução de 25% Aumento do risco de toxicidades hematológicas						
	<15 (sem terapia de substituição renal)				Considere a ultima redução ou troca de protocolo						
	Insuficiência hepática										
	Disfunção hepática										
Mínimo				Reduzir o irinotecano em 25%							
Leve				Reduzir o irinotecano em 50%							
Moderado/grave				Omitir irinotecano							
Síndrome de Gilbert				Reduzir o irinotecano em 20%							
Diarréia											
Segundo Grau			Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução da dose Segunda ocorrência: Reduzir o irinotecano em 25% Terceira ocorrência: Reduzir o irinotecano em 50% Quarta ocorrência: Cessar irinotecano								
Terceiro ou Quarto Grau			Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir o irinotecano em 50% Segunda ocorrência: Cessar o irinotecano								
Referência: 1. RAYMOND, E.; et al. Multicenter phase II study and pharmacokinetic analysis of irinotecan in chemotherapy naive patients with glioblastoma; Ann Oncology; Nº. 14; Pages: 603-614; 2003. FRIEDMAN, H.; et al. Irinotecan therapy in adults with recurrent or progressive malignant glioma; Journal of Clinical Oncology; Nº. 17; Pages: 1516-1525; 1999.											

Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo
	1º.	Lomustina Comprimido 10mg 40mg	90mg/m²	V.O	1 vez ao dia	D1	6 Semanas	9 ciclos	Mínimo	Retirada 30 minutos
Lomustina	Ajustes posológicos:									
	Todas as reduções de dose são calculadas como uma porcentagem da dose inicial									
	As seguintes recomendações de modificação de dose foram adaptadas dos ensaios clínicos relacionados a este protocolo e do consenso do comitê de referência.									
	Toxicidade hematológica									
	Ao contrário da maioria dos citotóxicos, nadir tardio e prolongado de plaquetas e neutrófilos são comumente observados com este regime									
	Contagem Absoluta de Neutrófilos x 10³/L (exame de sangue pré-tratamento)									
	1.000 a menos de 1.500		Adie o tratamento até a recuperação e reduza a lomustina em 25% nos ciclos subsequentes							
	menos de 1,0		Adie o tratamento até a recuperação e reduza a lomustina em 50% nos ciclos subsequentes							
	Neutropenia febril		Adie o tratamento até a recuperação e reduza a lomustina em 50% nos ciclos subsequentes							
	Plaquetas x 10³/L (exame de sangue pré-tratamento)									
	75 a menos de 100		Adiar o tratamento até a recuperação							
	25 a menos de 75		Adie o tratamento até a recuperação e reduza a lomustina em 25% nos ciclos subsequentes							
	menos de 25		Adie o tratamento até a recuperação e reduza a lomustina em 50% nos ciclos subsequentes							
	Insuficiência renal									
	Depuração de creatinina (mL/min)									
	30 a 50		Reduza a lomustina em 25%							
	menos de 30		Reduza a lomustina em 50%							
	Insuficiência hepática									
	Sem recomendações específicas. Embora os metabólitos da lomustina sejam excretados principalmente pelos rins, o fígado está envolvido no metabolismo da lomustina; pacientes com insuficiência hepática devem ser monitorados de perto.									
	Mucosite e estomatite									
	Segundo Grau		Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir a lomustina em 25% Terceira ocorrência: Reduzir a lomustina em 50% Quarta ocorrência: Omitir lomustina							
	Terceiro ou Quarto Grau		Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir a lomustina em 50% Segunda ocorrência: Omitir a lomustina							
	Insuficiência pulmonar									
	A lomustina deve ser administrada com cautela em pacientes com valores basais abaixo de 70% da capacidade vital forçada (CVF) prevista ou da capacidade de difusão de monóxido de carbono.									
	Referência:									
	1. OMURO, A.; DE ANGELIS, L. M. Glioblastoma and other malignant gliomas: a clinical review. JAMA; Nº. 310; Pages: 1842-1850; 2013.									

Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo
	1º.	Ondansetrona Comprimido 8mg	8mg	V.O	N.A	D1-D8 12/12 horas	6 Semanas	P.D. T.L.	Moderado	D1, D15, D29: 1:30
	2º.	Lomustina Cápsulas 10mg 40mg	90mg/m²	V.O	1 vez ao dia	D1				
	3º.	Bevacizumabe	10mg/kg	E.V S.F 0,9% 100mL [1,4-16,5mg/mL]	1º. 90min 2º. 60 min Demais: 30 min	D1, D15, D29				
	4º.	S.F 0,9%	1 Frasco	E.V S.F 0,9% 100mL	10 minutos	D1, D15, D29				
	5º.	Dexametasona Comprimido 4mg	4mg	V.O	N.A	D1, D15, D29 12/12 horas				
Ajustes posológicos: Bevacizumabe: Interrompa o bevacizumabe se ocorrer qualquer um dos seguintes: Evento hemorrágico maior ou igual ao Terceiro Grau, embolia pulmonar, evento cerebrovascular ou insuficiência arterial, evento tromboembólico arterial, hipertensão Quarto Grau ou hipertensão Terceiro Grau persistente, síndrome nefrótica, perfuração gastrointestinal ou formação de fístula, episódio de síndrome de leucoencefalopatia posterior reversível.										
Lomustina:										
Lomustina Bevacizumabe	Toxicidade hematológica									
	Ao contrário da maioria dos citotóxicos, nadir tardio e prolongado de plaquetas e neutrófilos são comumente observados com este regime									
	Contagem Absoluta de Neutrófilos x 10³/L (exame de sangue pré-tratamento)									
	1.000 a menos de 1.500		O tratamento deve continuar se o paciente estiver clinicamente bem.							
	500 a menos de 1.000		Adiar o tratamento até a recuperação							
	menos de 500		Atrasar o tratamento até a recuperação e reduzir a lomustina e a procarbazina em 25% nos ciclos subsequentes							
	Neutropenia febril		Atrasar o tratamento até a recuperação e reduzir a lomustina e a procarbazina em 25% nos ciclos subsequentes							
	Plaquetas x 10³/L (exame de sangue pré-tratamento)									
	75 a menos de 100		Se o paciente estiver clinicamente bem pode ser apropriado continuar o tratamento							
	50 a menos de 75		Adiar o tratamento até a recuperação							
	menos de 50		Atrasar o tratamento até a recuperação e reduzir a lomustina e a procarbazina em 25% nos ciclos subsequentes							
	Insuficiência renal									
	Depuração de creatinina (mL/min)									
	30 a 50		Reduzir a lomustina em 25%							
	menos de 30		Reduzir a lomustina em 50%							
	Insuficiência hepática									
	Leve		Reduzir a lomustina em 25%							
	Moderado		Reduzir a lomustina em 25%							
	Grave		Omitir a lomustina							
	Mucosite e estomatite									
	Segundo Grau		Atrasar o tratamento até que a toxicidade seja resolvida para Primeiro Grau ou menos e reduzir as doses para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir lomustina em 25% Terceira ocorrência: Reduzir lomustina em 50% Quarta ocorrência: Suspender tratamento							
	Terceiro ou Quarto Grau		Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir as doses para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir lomustina em 50% Segunda ocorrência: Suspender o tratamento							
	Insuficiência pulmonar									
	A lomustina deve ser administrada com cautela em pacientes com valores basais abaixo de 70% da capacidade vital forçada (CVF) prevista ou da capacidade de difusão de monóxido de carbono									
	Referência:									
1. Reidy, D. L., K. Y. Chung, J. P. Timoney, et al. 2007. "Bevacizumab 5mg/kg can be infused safely over 10 minutes." J Clin Oncol. 25(19):2691-2695.										
2. Wick, W., T. Gorlia, M. Bendszus, et al. 2017, "Lomustine and Bevacizumab in Progressive Glioblastoma." N Engl J Med 377(20): 1954-1963.										
3. Taal, W., H. M. Oosterkamp, A. M. Walenkamp, et al. 2014. "Single-agent bevacizumab or lomustine versus a combination of bevacizumab plus lomustine in patients with recurrent glioblastoma (BELOB trial): a randomised controlled phase 2 trial." Lancet Oncol 15(9):943-953.										
4. Ameratunga, M., N. Pavlakis, H. Wheeler, et al. 2018. "Anti-angiogenic therapy for high-grade glioma." Cochrane Database Syst Rev 11:CD008218.										

Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo
	1º.	Ondansetrona Comprimido 8mg	16mg	V.O	N.A	D1-D10 12/12 horas	6 semanas	6 Ciclos (ciclo 1 com radioterapia concomitante ciclo 2 a 6 após quimiorradiação).	Moderado	D1, D15, D29: 1:30
	2º.	Lomustina Cápsulas 10mg 40mg	100mg/m²	V.O	1 vez ao dia	D1				
	3º.	Temozolamida Cápsulas 5mg, 20mg 100mg, 140mg 180mg, 250mg	100mg/m²	V.O	1 vez ao dia	D2-D6				
	4º.	S.F 0,9%	1 Frasco	E.V S.F 0,9% 100mL	10 minutos	D1, D15, D29				
Importante: Dependendo dos nadirs durante os primeiros 25 dias do ciclo anterior, a dose de temozolomida foi aumentada gradualmente para 120mg/m², 150mg/m² e 200mg/m² se a radioterapia fosse concluída, o leucograma era superior a 2,5 x 10⁹/L, e a contagem de plaquetas foi maior que 100 x 10⁹/L. Ajustes posológicos: Lomustina:										
Lomustina 										

Nível de dose	Dose (dia 1 a 5)	Comentários
-1	100mg/m²/dia	Redução se toxicidade prévia
0	150mg/m²/dia	Esta é a dose inicial no ciclo 1
+1	200mg/m²/dia	Esta é a dose escalonada a partir do ciclo 2 (na ausência de toxicidade)

Toxicidade hematológica	
Contagem Absoluta de Neutrófilos x 10 ⁹ /L (exame de sangue pré-tratamento)	
1.000 a menos de 1.500	Adie o tratamento até a recuperação. Retomar a temozolamida na mesma dose
menos de 1,0	Adie o tratamento até a recuperação. Reduzir a temozolamida em um nível de dose
Neutropenia febril	Adie o tratamento até a recuperação. Reduzir a temozolamida em um nível de dose
Plaquetas x 10 ⁹ /L (exame de sangue pré-tratamento)	
50 a menos de 100	Adie o tratamento até a recuperação. Retomar a temozolamida na mesma dose
menos de 50	Adie o tratamento até a recuperação. Reduzir a temozolamida em um nível de dose

Insuficiência renal
Não são necessárias modificações de dose

Insuficiência hepática	
Disfunção hepática (no início)	
Não é necessária modificação de dose	
Hepatotoxicidade durante o tratamento (exame de sangue pré-tratamento)	
Segundo Grau	Adiar o tratamento até a recuperação para Primeiro Grau ou menos e depois retomar a temozolamida na mesma dose
Terceiro Grau	Adiar o tratamento até a recuperação para Primeiro Grau ou menos e, em seguida, reduzir a temozolamida em um nível de dose
Quarto Grau	Cessar a temozolamida

Referência:

- Herrlinger, U., T. Tzaridis, F. Mack, et al. 2019. "Lomustine-temozolomide combination therapy versus standard temozolomide therapy in patients with newly diagnosed glioblastoma with methylatedmgMT promoter (CeTeG/NOA-09): a randomised, open-label, phase 3 trial." Lancet 393(10172):678-688.
- Armstrong, T. S., Y. Cao, M. E. Scheurer, et al. 2009. "Risk analysis of severe myelotoxicity with temozolomide: the effects of clinical and genetic factors." Neuro Oncol 11(6):825-832.
- Weller, J., T. Tzaridis, F. Mack, et al. 2019. "Health-related quality of life and neurocognitive functioning with lomustine-temozolomide versus temozolomide in patients with newly diagnosed,mgMT-methylated glioblastoma (CeTeG/NOA-09): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial." Lancet Oncol 20(10):1444-1453.

Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo
PCV Lomustina Procarbазina Vincristina	1º.	Ondansetrona	16mg	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D8, D29	6 Semanas	4-6 ciclos	Moderado	D8, D29: 1:30
		Dexametasona	10mg							
	2º.	Lomustina Cápsulas 10mg 40mg	110mg/m²	V.O	1 vez ao dia	D1				
	3º.	Procarbазina Comprimido 50mg	60mg/m²	V.O	1 vez ao dia	D8-D21				
	4º.	Vincristina	1,4mg/m² (Máx. 2mg)	E.V S.F 0,9% 100mL [0,01-1mg/mL]	15 minutos	D8, D29				
	5º.	S.F 0,9%	1 Frasco	E.V S.F 0,9% 100mL	10 minutos	D8				
	6º.	Dexametasona Comprimido 4mg	4mg	V.O	N.A	D9-D11 D30-D32 12/12 horas				
	7º.	Ondansetrona Comprimido 8mg	8mg	V.O	N.A	D2-D4 12/12 horas				
	Ajustes posológicos:									
	Procarbазina poderá ser substituída por clorambucil comprimido (6mg/m²).									
	Toxicidade hematológica									
	Ao contrário da maioria dos citotóxicos, nadirs tardios e prolongados de plaquetas e neutrófilos são comumente observados com este regime									
	Contagem Absoluta de Neutrófilos x 10 ⁹ /L (exame de sangue pré-tratamento)									
	1.000 a menos de 1.500		O tratamento deve continuar se o paciente estiver clinicamente bem.							
	500 a menos de 1.000		Adiar o tratamento até a recuperação							
	menos de 500		Atrasar o tratamento até a recuperação e reduzir a lomustina e a procarbазina em 25% nos ciclos subsequentes							
	Neutropenia febril		Atrasar o tratamento até a recuperação e reduzir a lomustina e a procarbазina em 25% nos ciclos subsequentes							
	Plaquetas x 10 ⁹ /L (exame de sangue pré-tratamento)									
	75 a menos de 100		Se o paciente estiver clinicamente bem pode ser apropriado continuar o tratamento							
	50 a menos de 75		Adiar o tratamento até a recuperação							
	menos de 50		Atrasar o tratamento até a recuperação e reduzir a lomustina e a procarbазina em 25% nos ciclos subsequentes							
Insuficiência renal										
Depuração de creatinina (mL/min)										
30 a 50			Reduzir a lomustina e a procarbазina em 25%							
menos de 30			Reduzir a lomustina e a procarbазina em 50%							
Insuficiência hepática										
Disfunção hepática										
Leve			Omitir a procarbазina e reduzir a vincristina em 25%							
Moderado			Omitir a procarbазina e reduzir a vincristina em 50%							
Grave			Omitir procarbазina e vincristina							
Neuropatia periférica										
Segundo Grau que está presente no início do próximo ciclo			Reduzir a vincristina em 25%; Se persistir, reduza a vincristina em 50% ou considere omitir a vincristina							
Terceiro ou Quarto Grau			Omitir vincristina							
Mucosite e estomatite										
Segundo Grau			Atrasar o tratamento até que a toxicidade seja resolvida para Primeiro Grau ou menos e reduzir as doses para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir lomustina, procarbазina e vincristina em 25% Terceira ocorrência: Reduzir lomustina, procarbазina e vincristina em 50% Quarta ocorrência: Suspender tratamento							
Terceiro ou Quarto Grau			Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir as doses para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir lomustina, procarbазina e vincristina em 50% Segunda ocorrência: Suspender o tratamento							

	Insuficiência pulmonar
	A lomustina deve ser administrada com cautela em pacientes com valores basais abaixo de 70% da capacidade vital forçada (CVF) prevista ou da capacidade de difusão de monóxido de carbono
	Referência: 1. BUCKNER, J. C.; et al. Phase II trial of procarbazine, lomustine, and vincristine as initial therapy for patients with low-grade oligodendrioglioma or oligoastrocytoma: efficacy and associations with chromosomal abnormalities; Journal of Clinical Oncology; Nº. 21; Pages: 251-255; 2003. 2. VAN DEN, B.; et al. Long-term follow-up results of EORTC 26951: A randomized phase III study on adjuvant PCV chemotherapy in anaplastic oligodendroglial tumors (AOD); Journal of Clinical Oncology; Nº. 30; 2012.



Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo
Temozolamida Adjuvante	1º.	Temozolamida Cápsulas 5mg, 20mg 100mg, 140mg 180mg, 250mg	100-200mg/m²	V.O	1 vez ao dia	D1-D5	28 dias	6-12 ciclos	Mínimo	Retirada 30 minutos
	Ajustes posológicos: Se os pacientes estiverem recebendo simultaneamente dexametasona, a dose de dexametasona não deve ser alterada na mesma semana em que o paciente está recebendo temozolamida, pois isso torna difícil saber se quaisquer problemas que surgem são um efeito colateral da droga ou um resultado da dose reduzida de esteroides.									
	Níveis de dose de temozolamida									
	Nível de dose			Dose (dia 1 a 5)		Comentários				
	-1			100mg/m²/dia		Redução se toxicidade prévia				
	0			150mg/m²/dia		Esta é a dose inicial no ciclo 1				
	+1			200mg/m²/dia		Esta é a dose escalonada a partir do ciclo 2 (na ausência de toxicidade)				
	Toxicidade hematológica									
	Contagem Absoluta de Neutrófilos x 10 9 /L (exame de sangue pré-tratamento)									
	1.000 a menos de 1.500			Adie o tratamento até a recuperação. Retomar a temozolamida na mesma dose						
	menos de 1,0			Adie o tratamento até a recuperação. Reduzir a temozolamida em um nível de dose						
	Neutropenia febril			Adie o tratamento até a recuperação. Reduzir a temozolamida em um nível de dose						
	Plaquetas x 10³/L (exame de sangue pré-tratamento)									
	50 a menos de 100			Adie o tratamento até a recuperação. Retomar a temozolamida na mesma dose						
	menos de 50			Adie o tratamento até a recuperação. Reduzir a temozolamida em um nível de dose						
	Insuficiência renal									
	Não são necessárias modificações de dose									
	Insuficiência hepática									
	Disfunção hepática (no início)									
	Não é necessária modificação de dose									
	Hepatotoxicidade durante o tratamento (exame de sangue pré-tratamento)									
	Segundo Grau			Adiar o tratamento até a recuperação para Primeiro Grau ou menos e depois retomar a temozolamida na mesma dose						
	Terceiro Grau			Adiar o tratamento até a recuperação para Primeiro Grau ou menos e, em seguida, reduzir a temozolamida em um nível de dose						
	Quarto Grau			Cessar a temozolamida						
	Referência:									
	1. ABACIOGLU, U.; et al. Efficacy of protracted Dose-dense temozolomide in patients with recurrent high-grade glioma; Journal Neurooncology. Nº. 103(3); Pages: 585-93; 2011.									
2. CAIRNCROSS, G.; et al. Chemotherapy for anaplastic oligodendroglioma; National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group; Journal of Clinical Oncology; Nº. 12(10); 2013.										

Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo															
Temozolamida Concomitante Radioterapia	1º.	Temozolamida Cápsulas 5mg, 20mg 100mg, 140mg 180mg, 250mg	75mg/m²	V.O	1 vez ao dia	Contínuo	Durante toda radioterapia	6 ciclos	Mínimo	Retirada 30 minutos															
	Ajustes posológicos: Se os pacientes estiverem recebendo simultaneamente dexametasona, a dose de dexametasona não deve ser alterada na mesma semana em que o paciente está recebendo temozolamida, pois isso torna difícil saber se quaisquer problemas que surgem são um efeito colateral da droga ou um resultado da dose reduzida de esteroides.																								
	<table><tr><th colspan="3">Níveis de dose de temozolamida</th></tr><tr><th>Nível de dose</th><th>Dose (dia 1 a 5)</th><th>Comentários</th></tr><tr><td>-1</td><td>50mg/m²/dia</td><td>Redução se toxicidade prévia</td></tr><tr><td>0</td><td>75mg/m²/dia</td><td>Esta é a dose inicial no ciclo 1</td></tr><tr><td>+1</td><td>100mg/m²/dia</td><td>Esta é a dose escalonada a partir do ciclo 2 (na ausência de toxicidade)</td></tr></table>										Níveis de dose de temozolamida			Nível de dose	Dose (dia 1 a 5)	Comentários	-1	50mg/m²/dia	Redução se toxicidade prévia	0	75mg/m²/dia	Esta é a dose inicial no ciclo 1	+1	100mg/m²/dia	Esta é a dose escalonada a partir do ciclo 2 (na ausência de toxicidade)
	Níveis de dose de temozolamida																								
	Nível de dose	Dose (dia 1 a 5)	Comentários																						
	-1	50mg/m²/dia	Redução se toxicidade prévia																						
	0	75mg/m²/dia	Esta é a dose inicial no ciclo 1																						
	+1	100mg/m²/dia	Esta é a dose escalonada a partir do ciclo 2 (na ausência de toxicidade)																						
	<table><tr><th colspan="2">Toxicidade hematológica Contagem Absoluta de Neutrófilos x 10 9 /L (exame de sangue pré-tratamento)</th></tr><tr><td>1.000 a menos de 1.500</td><td>Adie o tratamento até a recuperação. Retomar a temozolamida na mesma dose</td></tr><tr><td>menos de 1,0</td><td>Adie o tratamento até a recuperação. Reduzir a temozolamida em um nível de dose</td></tr><tr><td>Neutropenia febril</td><td>Adie o tratamento até a recuperação. Reduzir a temozolamida em um nível de dose</td></tr><tr><th colspan="2">Plaquetas x 10³/L (exame de sangue pré-tratamento)</th></tr><tr><td>50 a menos de 100</td><td>Adie o tratamento até a recuperação. Retomar a temozolamida na mesma dose</td></tr><tr><td>menos de 0</td><td>Adie o tratamento até a recuperação. Reduzir a temozolamida em um nível de dose</td></tr></table>										Toxicidade hematológica Contagem Absoluta de Neutrófilos x 10 9 /L (exame de sangue pré-tratamento)		1.000 a menos de 1.500	Adie o tratamento até a recuperação. Retomar a temozolamida na mesma dose	menos de 1,0	Adie o tratamento até a recuperação. Reduzir a temozolamida em um nível de dose	Neutropenia febril	Adie o tratamento até a recuperação. Reduzir a temozolamida em um nível de dose	Plaquetas x 10³/L (exame de sangue pré-tratamento)		50 a menos de 100	Adie o tratamento até a recuperação. Retomar a temozolamida na mesma dose	menos de 0	Adie o tratamento até a recuperação. Reduzir a temozolamida em um nível de dose	
	Toxicidade hematológica Contagem Absoluta de Neutrófilos x 10 9 /L (exame de sangue pré-tratamento)																								
1.000 a menos de 1.500	Adie o tratamento até a recuperação. Retomar a temozolamida na mesma dose																								
menos de 1,0	Adie o tratamento até a recuperação. Reduzir a temozolamida em um nível de dose																								
Neutropenia febril	Adie o tratamento até a recuperação. Reduzir a temozolamida em um nível de dose																								
Plaquetas x 10³/L (exame de sangue pré-tratamento)																									
50 a menos de 100	Adie o tratamento até a recuperação. Retomar a temozolamida na mesma dose																								
menos de 0	Adie o tratamento até a recuperação. Reduzir a temozolamida em um nível de dose																								
<table><tr><th colspan="2">Insuficiência renal</th></tr><tr><td colspan="2">Não são necessárias modificações de dose</td></tr></table>										Insuficiência renal		Não são necessárias modificações de dose													
Insuficiência renal																									
Não são necessárias modificações de dose																									
<table><tr><th colspan="2">Insuficiência hepática</th></tr><tr><td colspan="2">Não é necessária modificação de dose</td></tr></table>										Insuficiência hepática		Não é necessária modificação de dose													
Insuficiência hepática																									
Não é necessária modificação de dose																									
<table><tr><th colspan="2">Hepatotoxicidade durante o tratamento (exame de sangue pré-tratamento)</th></tr><tr><td>Segundo Grau</td><td>Adiar o tratamento até a recuperação para Primeiro Grau ou menos e depois retomar a temozolamida na mesma dose</td></tr><tr><td>Terceiro Grau</td><td>Adiar o tratamento até a recuperação para Primeiro Grau ou menos e, em seguida, reduzir a temozolamida em um nível de dose</td></tr><tr><td>Quarto Grau</td><td>Cessar a temozolamida</td></tr></table>										Hepatotoxicidade durante o tratamento (exame de sangue pré-tratamento)		Segundo Grau	Adiar o tratamento até a recuperação para Primeiro Grau ou menos e depois retomar a temozolamida na mesma dose	Terceiro Grau	Adiar o tratamento até a recuperação para Primeiro Grau ou menos e, em seguida, reduzir a temozolamida em um nível de dose	Quarto Grau	Cessar a temozolamida								
Hepatotoxicidade durante o tratamento (exame de sangue pré-tratamento)																									
Segundo Grau	Adiar o tratamento até a recuperação para Primeiro Grau ou menos e depois retomar a temozolamida na mesma dose																								
Terceiro Grau	Adiar o tratamento até a recuperação para Primeiro Grau ou menos e, em seguida, reduzir a temozolamida em um nível de dose																								
Quarto Grau	Cessar a temozolamida																								
Referência: 1. STUPP, R., et al. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. New England Journal of Medicine; Nº. 352; Pages: 987-995; 2005. 2. CHINOT, O. L.; et al. Phase II study of temozolomide without radiotherapy in newly diagnosed glioblastoma multiforme in an elderly populations. CANCER; Nº.100; Page: 2208; 2004. 3. ROA, W.; et al. Abbreviated course of radiation therapy in older patients with glioblastoma multiforme: a prospective randomized clinical trial. Journal of Clinical Oncology; Nº. 22; Page: 1583, 2004.																									

Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo
Temozolamida Metronômica	1º.	Temozolamida Cápsulas 5mg, 20mg 100mg, 140mg 180mg, 250mg	50mg/m²	V.O	1 vez ao dia	Contínuo	Contínuo	T.L. P.D.	Mínimo	Retirada 30 minutos
	Ajustes posológicos: Se os pacientes estiverem recebendo simultaneamente dexametasona, a dose de dexametasona não deve ser alterada na mesma semana em que o paciente está recebendo temozolamida, pois isso torna difícil saber se quaisquer problemas que surgem são um efeito colateral da droga ou um resultado da dose reduzida de esteroides.									
	Níveis de dose de temozolamida									
	Nível de dose		Dose (dia 1 a 5)		Comentários					
	-1		25mg/m²/dia		Redução se toxicidade prévia					
	0		50mg/m²/dia		Esta é a dose inicial no ciclo 1					
	+1		75mg/m²/dia		Esta é a dose escalonada a partir do ciclo 2 (na ausência de toxicidade)					
	Toxicidade hematológica									
	Contagem Absoluta de Neutrófilos x 10 9 /L (exame de sangue pré-tratamento)									
	1.000 a menos de 1.500		Adie o tratamento até a recuperação. Retomar a temozolamida na mesma dose							
	menos de 1,0		Adie o tratamento até a recuperação. Reduzir a temozolamida em um nível de dose							
	Neutropenia febril		Adie o tratamento até a recuperação. Reduzir a temozolamida em um nível de dose							
	Plaquetas x 10³/L (exame de sangue pré-tratamento)									
	50 a menos de 100		Adie o tratamento até a recuperação. Retomar a temozolamida na mesma dose							
	menos de 50		Adie o tratamento até a recuperação. Reduzir a temozolamida em um nível de dose							
Insuficiência renal										
Não são necessárias modificações de dose										
Insuficiência hepática										
Disfunção hepática (no início)										
Não é necessária modificação de dose										
Hepatotoxicidade durante o tratamento (exame de sangue pré-tratamento)										
Segundo Grau		Adiar o tratamento até a recuperação para Primeiro Grau ou menos e depois retomar a temozolamida na mesma dose								
Terceiro Grau		Adiar o tratamento até a recuperação para Primeiro Grau ou menos e, em seguida, reduzir a temozolamida em um nível de dose								
Quarto Grau		Cessar a temozolamida								
Referência:										
1. PERRY JR, et al. Phase II trial of continuous Dose-intense temozolomide in recurrent malignant glioma: RESCUE study. Journal of Clinical Oncology; Nº. 28(12); Page: 2051-7; 2010.										
2. BERROCAL, A.; et al. Extended schedule Dose-dense temozolomide in refractory gliomas; Journal of Neurooncology; Nº. 96; Page: 417; 2010.										

16. TRATO GASTROINTESTINAL

16.1 Adenocarcinoma Colorretal

16.1.1 Cenário Curativo

Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo
CAPOX XELOX Capecitabina Oxaliplatina	1º.	Akynzeo 300mg/0,56mg (não SUS) Cápsula ou	1 Cápsula	V.O	N.A	D1	21 dias	4-8 ciclos	Moderado	4:00
		Ondansetrona	16mg	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1				
	2º.	Dexametasona	10mg							
	3º.	Difenidramina	50mg	E.V S.F 0,9% 100mL	30 minutos	D1				
	4º.	Cimetidina	300mg	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1				
	5º.	Oxaliplatina	130mg/m²	E.V S.G 5% 500mL [>0,2mg/mL]	120 minutos	D1				
	6º.	S.F 0,9%	1 Frasco	E.V S.F 0,9% 100mL	10 minutos	D1				
	7º.	Capecitabina 150mg 500mg	2000mg/m²	V.O	N.A	D1-D14 12/12 horas				
	8º.	Dexametasona 4mg	4mg	V.O	N.A	D2-D4 12/12 horas				
	9º.	Ondansetrona Comprimido 8mg	8mg	V.O	N.A	D2-D4 12/12 horas SUS				
	Ajustes posológicos:									
	Toxicidade hematológica									
	Contagem Absoluta de Neutrófilos x 10³/L (exame de Sangue pré-tratamento)									
	500 a menos de 1.000			Adiar o tratamento até a recuperação						
	menos de 500			Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir a oxaliplatina e a capecitabina em 25% nos ciclos subsequentes						
	Neutropenia febril			Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir a oxaliplatina e a capecitabina em 25% nos ciclos subsequentes						
	Plaquetas x 10³/L (exame de sangue pré-tratamento)									
	75 a menos de 100			O tratamento deve continuar se o paciente estiver clinicamente bem						
	50 a menos de 75			Adiar o tratamento até a recuperação						
menos de 50			Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir a oxaliplatina e a capecitabina em 25% nos ciclos subsequentes							
Recomendações de dosagem renal										
Cl/Cr (mL/min/1,73m²)			Capecitabina				Oxaliplatina			
≥60			Dose completa				Dose completa			
45-59			Dose completa				Dose completa			
30-44			Considere redução de 25%				Dose completa			
15-29			Protocolo alternativo				Protocolo alternativo			
<15 (sem terapia de substituição renal)			Protocolo alternativo				Protocolo alternativo			
Insuficiência hepática										
Disfunção hepática										
Leve			Não são necessárias modificações de dose							
Moderado			Reduzir a capecitabina em 25%							
Grave			Reduzir a capecitabina em 50%							
Hiperbilirrubinemia de Terceiro ou Quarto Grau relacionada ao tratamento			Adiar o tratamento até que a toxicidade passe para Segundo Grau ou menos e reduzir a dose de capecitabina para ciclos subsequentes conforme recomendado acima							
Página 550 de 829										

Disestesia laringofaríngea aguda
Não são necessárias reduções de dose. Os pacientes devem ser aconselhados a evitar a exposição ao frio e a evitar a ingestão de alimentos e/ou bebidas frias durante e por pelo menos 48 horas após a administração de oxaliplatina. Se os sintomas forem graves e/ou angustiantes, as perfusões subsequentes devem ser administradas durante um período mais longo (por exemplo, 6 horas).

Neuropatia periférica	
Segundo Grau que está presente no início do próximo ciclo	Reduzir a oxaliplatina em 25%; se persistir, considere omitir a oxaliplatina
Terceiro ou Quarto Grau	Omitir oxaliplatina

Mucosite e estomatite	
Segundo Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade seja resolvida para Primeiro Grau ou menos e reduzir as doses para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir a oxaliplatina e a capecitabina em 25% Terceira ocorrência: Reduzir a oxaliplatina e a capecitabina em 50% Quarta ocorrência: Suspender quimioterapia
Terceiro ou Quarto Grau	Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir as doses para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir a oxaliplatina e a capecitabina em 50% Segunda ocorrência: Suspender a quimioterapia

Diarréia	
Segundo Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade seja resolvida para Primeiro Grau ou menos e reduzir as doses para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir a oxaliplatina e a capecitabina em 25% Terceira ocorrência: Reduzir a oxaliplatina e a capecitabina em 50% Quarta ocorrência: Suspender quimioterapia
Terceiro ou Quarto Grau	Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir as doses para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir a oxaliplatina e a capecitabina em 50% Segunda ocorrência: Suspender a quimioterapia

Síndrome mão-pé (ligação à síndrome mão-pé) (eritrodisestesia palmar-plantar)	
Segundo Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir capecitabina em 25% Terceira ocorrência: Reduzir capecitabina em 50% Quarta ocorrência: Omitir capecitabina
Terceiro Grau	Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir a capecitabina em 50% Segunda ocorrência: Omitir a capecitabina

Referência:

1. BENSON, A. B. I. I. I; et al. American Society of Clinical Oncology recommendations on adjuvant chemotherapy for stage II colon CANCER; Journal of Clinical Oncology; Nº. 22; Page: 3408-19; 2004.
2. GARCIA, Aguilar et al. Preliminary results of the Organ Preservation in rectal adenocarcinoma (OPRA) trial; ASCO 2020.
3. HANS-JOACHIM, S.; et al. Capecitabine Plus Oxaliplatin Compared With Fluorouracil/ Folinic Acid As Adjuvant Therapy for Stage III Colon CANCER: Final Results of the NO16968 Randomized Controlled Phase III Trial; Journal of Clinical Oncology; Nº. 33; Pages: 3733-3740; 2015.
4. Lancet Oncology; 2021.
5. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology; V. 3; 2021.

Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo
	1º.	Akynzeo 300mg/0,56mg (não SUS) Cápsula ou	1 Cápsula	V.O	N.A	D1	21 dias	4-8 ciclos	Moderado	4:00
		Ondansetrona	16mg	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1				
	2º.	Dexametasona	10mg							
	3º.	Cimetidina	300mg	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1				
	4º.	Atropina	0,25mg	S.C Pronto para uso	N.A	D1				
	5º.	Irinotecano	240mg/m²	E.V S.G 5% 250mL [0,12-2,8mg/mL]	90 minutos	D1				
	6º.	S.F 0,9%	1 Frasco	E.V S.F 0,9% 100mL	10 minutos	D1				
	7º.	Capecitabina 150mg 500mg	2000mg/m²	V.O	N.A	D1-D14 12/12 horas				
	8º.	Dexametasona 4mg	4mg	V.O	N.A	D2-D4 12/12 horas				
	9º.	Ondansetrona Comprimido 8mg	8mg	V.O	N.A	D2-D4 12/12 horas SUS				
CAPIRI XELIRI Capecitabina Irinotecano	Notas: Precaução: deve ser considerada uma redução antecipada de 20% da dose de irinotecano e capecitabina (com a dose de capecitabina arredondada para os 500mg mais próximos) em doentes com risco de diarreia grave (por exemplo, idade superior a 65 anos, radiação pélvica prévia, compromisso renal ou performance status inferior). A dose de irinotecano foi modificada neste protocolo a partir da dose original do ensaio clínico de 250mg/m², para 240mg/m². A dosagem pode exigir arredondamento para a dose do comprimido mais próxima para permitir a administração de uma dose mensurável. Ajustes posológicos:									
	Toxicidade hematológica									
	Contagem Absoluta de Neutrófilos x 10³/L (exame de Sangue pré-tratamento)									
	1.000 a menos de 1.500		O tratamento deve continuar se o paciente estiver clinicamente bem							
	500 a menos de 1.000		Retardar o tratamento até a recuperação							
	menos de 500		Retardar o tratamento até a recuperação e reduzir o irinotecano e a capecitabina em 25% para ciclos subsequentes							
	Neutropenia febril		Retardar o tratamento até a recuperação e reduzir o irinotecano e a capecitabina em 25% para ciclos subsequentes							
	Plaquetas x 10³/L (exame de sangue pré-tratamento)									
	75 a menos de 100		A recomendação geral é adiar, no entanto, se o paciente estiver clinicamente bem, pode ser apropriado continuar o tratamento;							
	50 a menos de 75		Retardar o tratamento até a recuperação							
menos de 50		Retardar o tratamento até a recuperação e reduzir o irinotecano e a capecitabina em 25% para ciclos subsequentes								
Recomendações de dosagem renal										
Cl/Cr (mL/min/1,73m²)		Capecitabina				Irinotecano				
≥60		Dose completa				Dose completa				
45-59		Dose completa				Dose completa				
30-44		Considere redução de 25%				Dose completa				
15-29		Protocolo alternativo				Protocolo alternativo				
<15 (sem terapia de substituição renal)		Protocolo alternativo				Protocolo alternativo				
Insuficiência hepática										
Disfunção hepática										
ínimo		Reduzir o irinotecano em 25%								
Moderada		Reduzir o irinotecano em 50%								
Moderado		Omitir irinotecano e reduzir capecitabina em 25%								

Grave	Omitir irinotecano e reduzir capecitabina em 50%
Síndrome de Gilbert	Reduzir o irinotecano em 20%
Hiperbilirrubinemia de Terceiro Grau ou quarto Grau relacionada ao tratamento	Adiar o tratamento até que a toxicidade se resolva para Segundo Grau ou menos e reduzir a dose de capecitabina para ciclos subsequentes, conforme recomendado acima
Diarréia	
Segundo Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade seja resolvida para primeiro grau ou menos e reduzir as doses para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir o irinotecano e a capecitabina em 25% Terceira ocorrência: Reduzir o irinotecano e a capecitabina em 50% Quarta ocorrência: Suspender quimioterapia
Terceiro ou Quarto Grau	Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para primeiro ou menos e reduzir as doses para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir o irinotecano e a capecitabina em 50% Segunda ocorrência: Suspender a quimioterapia
Síndrome mão-pé (ligação à síndrome mão-pé) (eritrodisestesia palmar-plantar)	
Segundo Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para primeiro grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir capecitabina em 25% Terceira ocorrência: Reduzir capecitabina em 50% Quarta ocorrência: Omitir capecitabina
Terceiro Grau	Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para primeiro grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir a capecitabina em 50% Segunda ocorrência: Omitir a capecitabina
Mucosite e estomatite	
Segundo Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade seja resolvida para Primeiro Grau ou menos e reduzir as doses para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir o irinotecano a capecitabina em 25% Terceira ocorrência: Reduzir o irinotecano e a capecitabina em 50% Quarta ocorrência: Suspender quimioterapia
Terceiro ou Quarto Grau	Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir as doses para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir o irinotecano e a capecitabina em 50% Segunda ocorrência: Suspender a quimioterapia

Referência:

1. Fuchs, C. S., J. Marshall, E. Mitchell, et al. 2007. "Randomized, controlled trial of irinotecan plus infusional, bolus, or oral fluoropyrimidines in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: results from the BICC-C Study." J Clin Oncol 25(30):4779-4786.
2. Kohne, C. H., J. De Greve, J. T. Hartmann, et al. 2008. "Irinotecan combined with infusional 5-fluorouracil/folinic acid or capecitabine plus celecoxib or placebo in the first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer. EORTC study 40015." Ann Oncol 19(5):920-926.
3. Koopman, M., N. F. Antonini, J. Douma, et al. 2007. "Sequential versus combination chemotherapy with capecitabine, irinotecan, and oxaliplatin in advanced colorectal cancer (CAIRO): a phase III randomised controlled trial." Lancet 370(9582):135-142.

Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo
Capecitabina Adjuvante	1º.	Capecitabina Comprimido 150mg 500mg	2000mg/m²	V.O	Tomadas 12/12 horas	D1-D14	21 dias	8 ciclos	Mínimo	Retirada 30 minutos
	Ajustes posológicos:									
	Toxicidade hematológica									
	Contagem Absoluta de Neutrófilos x 10³/L (exame de sangue pré-tratamento)									
	500 a menos de 1.000			Adie o tratamento até a recuperação						
	menos de 500			Adie o tratamento até a recuperação e reduza a capecitabina em 25% nos ciclos subsequentes						
	Neutropenia febril			Adie o tratamento até a recuperação e reduza a capecitabina em 25% nos ciclos subsequentes						
	Plaquetas x 10³/L (exame de sangue pré-tratamento)									
	75 a menos de 100			O tratamento deve continuar se o paciente estiver clinicamente bem						
	50 a menos de 75			Adiar o tratamento até a recuperação						
	menos de 50			Atrasar o tratamento até a recuperação e reduzir a capecitabina em 25% nos ciclos subsequentes						
	Toxicidade renal									
	Cl/Cr (mL/min/1,73m²)			Capecitabina						
	≥60			Dose completa						
	45-59			Dose completa Aumento do risco de eventos adversos						
	30-44			Considere uma redução de 25% Aumento do risco de eventos adversos						
	15-29			Evitar não recomendado						
	<15 (sem terapia de substituição renal)			Evitar não recomendado						
	Insuficiência hepática									
	Disfunção hepática									
	Leve			Não são necessárias modificações de dose						
	Moderado			Reduzir a capecitabina em 25%						
	Grave			Reduzir a capecitabina em 50%						
	Hiperbilirrubinemia de Terceiro Grau ou 4 relacionada ao tratamento			Adiar o tratamento até que a toxicidade passe para Segundo Grau ou menos						
	Mucosite e estomatite									
	Segundo Grau			Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir a capecitabina em 25% Terceira ocorrência: Reduzir a capecitabina em 50% Quarta ocorrência: Omitir capecitabina						
	Terceiro ou Quarto Grau			Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir a capecitabina em 50% Segunda ocorrência: Omitir a capecitabina						
	Diarréia									
	Segundo Grau			Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir a capecitabina em 25% Terceira ocorrência: Reduzir a capecitabina em 50% Quarta ocorrência: Omitir capecitabina						
	Terceiro ou Quarto Grau			Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir a capecitabina em 50% Segunda ocorrência: Omitir a capecitabina						
	Síndrome mão-pé (ligação à síndrome mão-pé) (eritrodisestesia palmar-plantar)									
	Segundo Grau			Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir capecitabina em 25% Terceira ocorrência: Reduzir capecitabina em 50% Quarta ocorrência: Omitir capecitabina						

	Terceiro Grau	Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir a capecitabina em 50% Segunda ocorrência: Omitir a capecitabina
Referência: 1. BAHADOER, R.; et al. Short-course radiotherapy followed by chemotherapy before total mesorectal excision (TME) versus preoperative chemoradiotherapy, TME, and optional adjuvant chemotherapy in locally advcaned rectal CANCER (RAPIDO): a randomized, open-label, phase 3 trial; Lancet Oncology; Nº. 22; Pages: 29-42; 2021. 2. BENSON, A. B. I. I. I; et al. American Society of Clinical Oncology recommendations on adjuvant chemotherapy for stage II colon CANCER; Journal of Clinical Oncology; Nº. 22; Page: 3408-19; 2004. 3. GARCIA, Aguilar et al. Preliminary results of the Organ Preservation in rectal adenocarcinoma (OPRA) trial; ASCO 2020. 4. Lancet Oncology; 2021. 5. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology; V. 3; 2021.		



Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo
Capecitabina Concomitante Radioterapia	1º.	Capecitabina Comprimido 150mg 500mg	1650mg/m²	V.O	Tomadas 12/12 horas	Nos dias de Radioterapia	Nos dias de Radioterapia	5 semanas	Mínimo	Retirada 30 minutos
	Ajustes posológicos:									
	Toxicidade hematológica									
	Contagem Absoluta de Neutrófilos x 10³/L (exame de sangue pré-tratamento)									
	500 a menos de 1.000			Adie o tratamento até a recuperação						
	menos de 500			Adie o tratamento até a recuperação e reduza a capecitabina em 25% nos ciclos subsequentes						
	Neutropenia febril			Adie o tratamento até a recuperação e reduza a capecitabina em 25% nos ciclos subsequentes						
	Plaquetas x 10³/L (exame de sangue pré-tratamento)									
	75 a menos de 100			O tratamento deve continuar se o paciente estiver clinicamente bem						
	50 a menos de 75			Adiar o tratamento até a recuperação						
	menos de 50			Atrasar o tratamento até a recuperação e reduzir a capecitabina em 25% nos ciclos subsequentes						
	Toxicidade renal									
	Cl/Cr (mL/min/1,73m²)			Capecitabina						
	≥60			Dose completa						
	45-59			Dose completa Aumento do risco de eventos adversos						
	30-44			Considere uma redução de 25% Aumento do risco de eventos adversos						
	15-29			Evitar não recomendado						
	<15 (sem terapia de substituição renal)			Evitar não recomendado						
	Insuficiência hepática									
	Disfunção hepática									
	Leve			Não são necessárias modificações de dose						
	Moderado			Reduzir a capecitabina em 25%						
	Grave			Reduzir a capecitabina em 50%						
	Hiperbilirrubinemia de Terceiro Grau ou 4 relacionada ao tratamento			Adiar o tratamento até que a toxicidade passe para Segundo Grau ou menos						
	Mucosite e estomatite									
	Segundo Grau			Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir a capecitabina em 25% Terceira ocorrência: Reduzir a capecitabina em 50% Quarta ocorrência: Omitir capecitabina						
	Terceiro ou Quarto Grau			Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir a capecitabina em 50% Segunda ocorrência: Omitir a capecitabina						
	Diarréia									
	Segundo Grau			Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir a capecitabina em 25% Terceira ocorrência: Reduzir a capecitabina em 50% Quarta ocorrência: Omitir capecitabina						
	Terceiro ou Quarto Grau			Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir a capecitabina em 50% Segunda ocorrência: Omitir a capecitabina						
	Síndrome mão-pé (ligação à síndrome mão-pé) (eritrodisestesia palmar-plantar)									
	Segundo Grau			Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir capecitabina em 25% Terceira ocorrência: Reduzir capecitabina em 50% Quarta ocorrência: Omitir capecitabina						

	Terceiro Grau	Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir a capecitabina em 50% Segunda ocorrência: Omitir a capecitabina
Referência: 1. BAHADOER, R.; et al. Short-course radiotherapy followed by chemotherapy before total mesorectal excision (TME) versus preoperative chemoradiotherapy, TME, and optional adjuvant chemotherapy in locally advcaned rectal CANCER (RAPIDO): a randomized, open-label, phase 3 trial; Lancet Oncology; Nº. 22; Pages: 29-42; 2021. 2. BENSON, A. B. I. I. I; et al. American Society of Clinical Oncology recommendations on adjuvant chemotherapy for stage II colon CANCER; Journal of Clinical Oncology; Nº. 22; Page: 3408-19; 2004. 3. GARCIA, Aguilar et al. Preliminary results of the Organ Preservation in rectal adenocarcinoma (OPRA) trial; ASCO 2020. 4. HANS-JOACHIM, S.; et al. Capecitabine Plus Oxaliplatin Compared With Fluorouracil/ Folinic Acid As Adjuvant Therapy for Stage III Colon CANCER: Final Results of the NO16968 Randomized Controlled Phase III Trial; Journal of Clinical Oncology; Nº. 33; Pages: 3733-3740; 2015. 5. Lancet Oncology; 2021. 6. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology; V. 3; 2021.		



Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo	
	1º.	Nivolumabe	240mg	E.V S.F 0,9% 100mL [1-10mg/mL]	30 minutos	D1	14 dias	6-12 Ciclos	Moderado	4:30	
	2º.	Difenidramina	50mg	E.V S.F 0,9% 100mL	30 minutos	D1					
	3º.	Cimetidina	300mg	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1					
	4º.	Akynzeo 300mg/0,56mg (não SUS) Cápsula ou	1 Cápsula	V.O	N.A	D1					
		Ondansetrona	16mg	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1					
	5º.	Dexametasona	10mg								
	6º.	Ácido Folínico	400mg/m²	E.V S.G 5% 210mL	120 minutos	D1					
		Oxaliplatina	85mg/m²	E.V S.G 5% 500mL [>0,2mg/mL]							
	7º.	Fluorouracila	400mg/m²	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1					
	8º.	S.F 0,9%	1 Frasco	E.V S.F 0,9% 100mL	10 minutos	D1					
	9º.	Fluorouracila	2400mg/m²	E.V Infusor Elastomérico Volume Final 95mL	46 horas Contínuo	D1					
	9º.	Dexametasona Comprimido 4mg	4mg	V.O	N.A	D2-D4 12/12 horas					
	10º.	Ondansetrona Comprimido 8mg	8mg	V.O	N.A	D2-D4 12/12 horas SUS					
FOLFOX Com ou sem Nivolumabe Ácido Folínico Fluorouracila Oxaliplatina Nivolumabe	Ajustes posológicos: A dose de folinato de cálcio (Leucovorin) permanece fixa e é adiada ou omitida se o bolus de fluorouracila for adiado ou omitido. Pode ser reduzida a dose do leucovorin se o mesmo for mantido na suspensão do bolus de fluorouracila.										
	Toxicidade hematológica										
	Contagem Absoluta de Neutrófilos x 10º/L (exame de sangue pré-tratamento)										
	500 a menos de 1.000		Adiar o tratamento até a recuperação e manter a dose								
	menos de 500		Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir a oxaliplatina e o fluorouracil em 25% nos ciclos subsequentes								
	Neutropenia febril		Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir a oxaliplatina e o fluorouracil em 25% nos ciclos subsequentes								
	Plaquetas x 10º/L (exame de sangue pré-tratamento)										
	75 a menos de 100		O tratamento deve continuar se o paciente estiver clinicamente bem								
	50 a menos de 75		Adiar o tratamento até a recuperação e manter a dose								
	menos de 50		Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir a oxaliplatina e o fluorouracil em 25% nos ciclos subsequentes								
	Recomendações de dosagem renal										
	ClCr (mL/min/1,73m²)		Fluorouracila				Oxaliplatina				
	≥60		Dose completa				Dose completa				
	45-59		Dose completa				Dose completa				
	30-44		Dose completa				Dose completa				
	15-29		Dose completa				Dose completa				
	<15 (sem terapia de substituição renal)		Redução 50% da dose				Redução 50% da dose				
	Insuficiência hepática										
	Disfunção hepática										
	Leve			Não são necessárias modificações de dose							
	Moderado			Reduzir o fluorouracila em 25%							
	Grave			Reduzir o fluorouracila em 50%							

Neuropatia periférica	
Segundo Grau que está presente no início do próximo ciclo	Reduzir a oxaliplatina em 25%; se persistir, reduzir a oxaliplatina em 50%
Terceiro ou Quarto Grau	Omitir oxaliplatina
Disestesia laringofaríngea aguda	Aumentar o tempo de infusão de oxaliplatina para 6 horas

Mucosite e estomatite	
Segundo Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade seja resolvida para Primeiro Grau ou menos e reduzir as doses para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir a oxaliplatina e o fluorouracil em 25% Terceira ocorrência: Reduzir a oxaliplatina e o fluorouracil em 50% Quarta ocorrência: Suspender quimioterapia
Terceiro ou Quarto Grau	Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir as doses para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir a oxaliplatina e o fluorouracil em 50% Segunda ocorrência: Suspender a quimioterapia

Diarréia	
Segundo Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade seja resolvida para Primeiro Grau ou menos e reduzir as doses para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir a oxaliplatina e o fluorouracil em 25% Terceira ocorrência: Reduzir a oxaliplatina e o fluorouracil em 50% Quarta ocorrência: Suspender quimioterapia
Terceiro ou Quarto Grau	Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir as doses para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir a oxaliplatina e o fluorouracil em 50% Segunda ocorrência: Suspender a quimioterapia

Síndrome mão-pé (ligação à síndrome mão-pé (eritrodisestesia palmar-plantar)	
Segundo Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir fluorouracil em 25% Terceira ocorrência: Reduzir fluorouracil em 50% Quarta ocorrência: Omitir fluorouracila
Terceiro Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir o fluorouracil em 50% Segunda ocorrência: Omitir o fluorouracil

Nivolumabe:
Volume total da infusão não deve exceder 160mL, para pacientes com peso corporal <40kg o volume total de infusão não deve exceder 4mL/kg. A redução da dose não é recomendada.
Não é necessário ajuste de dose em idosos, com insuficiência renal leve ou moderada ou com insuficiência hepática leve.
O nivolumabe é administrado na dose de 240mg a cada 14 dias durante as primeiras 16 semanas de tratamento e depois 480mg a cada 28 dias durante os ciclos seguintes no ensaio. Nivolumabe foi iniciado 4 a 16 semanas após a cirurgia. A duração total do tratamento foi de 1 ano. O nivolumabe administrado na dose de 480mg a cada 28 dias pode ser iniciado mais cedo, a critério do médico.

Elevações de AST, ALT ou bilirrubina total: Segundo Grau Suspender a(s)dose(s) até que os valores laboratoriais retornem aos valores da linha basal e o tratamento com corticosteroides, se necessário, seja concluído. Terceiro ou Quarto Grau Descontinuar o tratamento permanentemente.

Diarreia ou colite: Segundo Ou Terceiro Grau Suspender a(s) dose(s) até que os sintomas sejam resolvidos e o tratamento com corticosteroides seja concluído. Quarto Grau Descontinuar o tratamento permanentemente.

Pneumonite: Segundo Grau Suspender a(s) dose(s)até que os sintomas sejam resolvidos, as anormalidades radiográficas melhorem, e o tratamento com corticosteroides seja concluído. Terceiro ou Quarto Grau Descontinuar o tratamento permanentemente.

Hipotireoidismo, hipertireoidismo, hipofisite, insuficiência adrenal, diabetes: Segundo Ou Terceiro Grau Suspender a(s) dose(s) até que os sintomas sejam resolvidos e o tratamento com corticosteroides (se necessário para os sintomas de inflamação aguda) seja concluído. O tratamento deve ser mantido na presença de terapia de reposição hormonal, contanto que nenhum sintoma esteja presente. Quarto Grau Descontinuar o tratamento permanentemente.

Erupção cutânea: Terceiro Grau Suspender a(s) dose(s) até que os sintomas estejam resolvidos e o tratamento com corticosteroides seja concluído. Quarto Grau Descontinuar o tratamento permanentemente.

Toxicidade renal: Segundo Ou Terceiro Grau Suspender a(s) dose(s) até que os valores de creatinina retornem aos valores da linha basal e o tratamento com corticosteroides seja concluído. Quarto Grau Descontinuar o tratamento permanentemente.

Referência:

- NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology; V. 4; 2021.
- GAAST, A. V.; et al. Effect of preoperative concurrent chemoradiotherapy on survival of patients with resectable esophageal or esophagogastric CANCER: Results from a multinational randomized phase III study (abstract 4004); Journal of Clinical Oncology; Nº. 28; Page: 302; 2010.
- Janjigian, Y. Y., K. Shitara, M. Moehler, et al. 2021. "First-line nivolumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone for advanced gastric, gastro-oesophageal junction, and oesophageal adenocarcinoma (CheckMate 649): a randomised, open-label, phase 3 trial." Lancet 398(10294):27-40.
Read abstract
- Shitara, K., J. A. Ajani, M. Moehler, et al. 2022. "Nivolumab plus chemotherapy or ipilimumab in gastro-oesophageal cancer." Nature 603(7903):942-948.

Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo
FOLFOXIRI	1º.	Akynzeo 300mg/0,56mg (não SUS) Cápsula ou	1 Cápsula	V.O	N.A	D1	14 dias	T.L. P.D.	Alto	6:30
		Ondansetrona	16mg	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1				
	2º.	Dexametasona	20mg	E.V S.F 0,9% 100mL	30 minutos	D1				
	3º.	Difenidramina	50mg	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1				
	4º.	Cimetidina	300mg	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1				
	5º.	Atropina	0,25mg	S.C Pronto para uso	N.A	D1				
	6º.	Irinotecano	150mg/m²	E.V S.G 5% 250mL [0,12-2,8mg/mL]	90 minutos	D1				
	7º.	Ácido Folínico	400mg/m²	E.V S.G 5% 210mL	120 minutos	D1				
		Oxaliplatina	85mg/m²	E.V S.G 5% 500mL [>0,2mg/mL]						
	8º.	Fluorouracila	400mg/m²	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1				
	9º.	S.F 0,9%	1 Frasco	E.V S.F 0,9% 100mL	10 minutos	D1				
	10º.	Fluorouracila	3200mg/m²	E.V Infusor Elastomérico Volume Final 99mL	48 horas Contínuo	D1				
Ácido Folínico Irinotecano Fluorouracila Oxaliplatina	11º.	Dexametasona Comprimido 4mg	4mg	V.O	N.A	D2-D4 12/12 horas				
	12º.	Ondansetrona Comprimido 8mg	8mg	V.O	N.A	D2-D4 12/12 horas SUS				
Ajustes posológicos: A dose de folinato de cálcio (Leucovorin) permanece fixa e é adiada ou omitida se o bolus de fluorouracila for adiado ou omitido. Pode ser reduzida a dose do leucovorin se ele for mantido na suspensão do bolus de fluorouracila.										
Toxicidade hematológica										
Contagem Absoluta de Neutrófilos x 10³/L (exame de sangue pré-tratamento)										
500 a menos de 1.000			Adiar o tratamento até a recuperação e manter a dose							
menos de 500			Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir o irinotecano, a oxaliplatina e o fluorouracil em 25% nos ciclos subsequentes							
Neutropenia febril			Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir o irinotecano, a oxaliplatina e o fluorouracil em 25% nos ciclos subsequentes							
Plaquetas x 10³/L (exame de sangue pré-tratamento)										
75 a menos de 100			O tratamento deve continuar se o paciente estiver clinicamente bem							
50 a menos de 75			Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir o irinotecano e o fluorouracil em 25% nos ciclos subsequentes							
menos de 50			Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir o irinotecano e o fluorouracil em 30% nos ciclos subsequentes							
Recomendações de dosagem renal										
CICr (mL/min/1,73m²)			Fluorouracila			Irinotecano		Oxaliplatina		
≥60			Dose completa			Dose completa		Dose completa		
45-59			Dose completa			Dose completa		Dose completa		
30-44			Dose completa			Dose completa		Dose completa		
15-29			Dose completa			Redução 25% da dose		Dose completa		
<15 (sem terapia de substituição renal)			Redução 50% da dose			Redução 50% da dose		Redução 50% da dose		
Insuficiência hepática										

Disfunção hepática	
Mínimo	Reduzir o irinotecano em 25%
Leve	Reduzir o irinotecano em 50%
Moderado	Omitir o irinotecano e reduzir o fluorouracil em 25% ou suspender a quimioterapia
Grave	Omitir o irinotecano e reduzir o fluorouracil em 50% ou suspender a quimioterapia
Síndrome de Gilbert	Reduzir o irinotecano em 20%

Mucosite e estomatite	
Segundo Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade seja resolvida para Primeiro Grau ou menos e reduzir as doses para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir o irinotecano, a oxaliplatina e o fluorouracil em 25% Terceira ocorrência: Reduzir o irinotecano, a oxaliplatina e o fluorouracil em 50% Quarta ocorrência: Suspender quimioterapia
Terceiro ou Quarto Grau	Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir as doses para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir o irinotecano, a oxaliplatina e o fluorouracil em 50% Segunda ocorrência: Suspender a quimioterapia

Diarréia	
Segundo Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade seja resolvida para Primeiro Grau ou menos e reduzir as doses para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir o irinotecano, a oxaliplatina e o fluorouracil em 25% Terceira ocorrência: Reduzir o irinotecano, a oxaliplatina e o fluorouracil em 50% Quarta ocorrência: Suspender quimioterapia
Terceiro ou Quarto Grau	Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir as doses para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir o irinotecano, a oxaliplatina e o fluorouracil em 50% Segunda ocorrência: Suspender a quimioterapia

Síndrome mão-pé (ligação à síndrome mão-pé) (eritrodisestesia palmar-plantar)	
Segundo Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir fluorouracil em 25% Terceira ocorrência: Reduzir fluorouracil em 50% Quarta ocorrência: Omitir fluorouracila
Terceiro Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir o fluorouracil em 50% Segunda ocorrência: Omitir o fluorouracil
Neuropatia periférica	
Segundo Grau que está presente no início do próximo ciclo	Reduzir a oxaliplatina em 25%; se persistir, reduzir a oxaliplatina em 50%
Terceiro ou Quarto Grau	Omitir oxaliplatina
Disestesia laringofaríngea aguda	Aumentar o tempo de infusão de oxaliplatina para 6 horas

Referência:

1. BAHADOER, R.; et al. Short-course radiotherapy followed by chemotherapy before total mesorectal excision (TME) versus preoperative chemoradiotherapy, TME, and optional adjuvant chemotherapy in locally advcaned rectal CANCER (RAPIDO): a randomized, open-label, phase 3 trial; Lancet Oncology; Nº. 22; Pages: 29-42; 2021.
2. CONROY, T.; et al. Neoadjuvant chemotherapy with FOLFIRINOX and preoperative chemoradiotherapy for patients with locally advcaned rectal CANCER (UNICANCER-PRODIGE 23): a multicenter, randomised, open-label, phase 3 trial.
3. GARCIA, Aguilar et al. Preliminary results of the Organ Preservation in rectal adenocarcinoma (OPRA) trial; ASCO 2020. Lancet Oncology; 2021.
4. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology; V. 3; 2021.

Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo
FOLFOXIRI com Bevacizumabe	1º.	Bevacizumabe	5mg/kg	E.V S.F 0,9% 100mL	1º. 90 min 2º. 60 min Demais: 30 minutos	D1	14 dias	T.L. P.D.	Alto	Primeira Infusão: 8:00 Segunda Infusão: 7:30 Demais Infusões: 7:00
	2º.	Difenidramina	50mg	E.V S.F 0,9% 100mL	30 minutos	D1				
	3º.	Cimetidina	300mg	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1				
	4º.	Ondansetrona	16mg	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1				
		Dexametasona	20mg							
	5º.	Akynzeo 300mg/0,56mg (não SUS) Cápsula ou	1 Cápsula	V.O	N.A	D1				
	6º.	Atropina	0,25mg	S.C Pronto para uso	N.A	D1				
	7º.	Irinotecano	150mg/m²	E.V S.G 5% 250mL [0,12-2,8mg/mL]	90 minutos	D1				
	8º.	Ácido Folínico	400mg/m²	E.V S.G 5% 210mL	120 minutos	D1				
		Oxaliplatina	85mg/m²	E.V-S.G 5% 500mL [>0,2mg/mL]						
	9º.	Fluorouracila	400mg/m²	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1				
	10º.	S.F 0,9%	1 Frasco	E.V S.F 0,9% 100mL	10 minutos	D1				
	11º.	Fluorouracila	3200mg/m²	E.V Infusor Elastomérico Volume Final 99mL	48 horas Contínuo	D1				
Ácido Folínico Bevacizumabe Irinotecano Fluorouracila Oxaliplatina	12º.	Dexametasona Comprimido 4mg	4mg	V.O	N.A	D2-D4 12/12 horas				
	13º.	Ondansetrona Comprimido 8mg	8mg	V.O	N.A	D2-D4 12/12 horas SUS				
Ajustes posológicos: A dose de folinato de cálcio (Leucovorin) permanece fixa e é adiada ou omitida se o bolus de fluorouracila for adiado ou omitido. Pode ser reduzida a dose do leucovorin se ele for mantido na suspensão do bolus de fluorouracila.										
Toxicidade hematológica										
Contagem Absoluta de Neutrófilos x 10³/L (exame de sangue pré-tratamento)										
500 a menos de 1.000			Adiar o tratamento até a recuperação e manter a dose							
menos de 500			Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir o irinotecano, a oxaliplatina e o fluorouracil em 25% nos ciclos subsequentes							
Neutropenia febril			Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir o irinotecano, a oxaliplatina e o fluorouracil em 25% nos ciclos subsequentes							
Plaquetas x 10³/L (exame de sangue pré-tratamento)										
75 a menos de 100			O tratamento deve continuar se o paciente estiver clinicamente bem							
50 a menos de 75			Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir o irinotecano e o fluorouracil em 25% nos c clos subsequentes							
menos de 50			Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir o irinotecano e o fluorouracil em 30% nos ciclos subsequentes							
Recomendações de dosagem renal										
CICr (mL/min/1,73m²)			Fluorouracila			Irinotecano		Oxaliplatina		
≥60			Dose com leta			Dose completa		Dose completa		
45-59			Dose completa			Dose completa		Dose completa		
30-44			Dose completa			Dose completa		Dose completa		
15-29			Dose completa			Redução 25% da dose		Dose completa		
<15 (sem terapia de substituição renal)			Redução 50% da dose			Redução 50% da dose		Redução 50% da dose		
Insuficiência hepática										

Disfunção hepática	
Mínimo	Reduzir o irinotecano em 25%
Leve	Reduzir o irinotecano em 50%
Moderado	Omitir o irinotecano e reduzir o fluorouracil em 25% ou suspender a quimioterapia
Grave	Omitir o irinotecano e reduzir o fluorouracil em 50% ou suspender a quimioterapia
Síndrome de Gilbert	Reduzir o irinotecano em 20%

Mucosite e estomatite	
Segundo Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade seja resolvida para Primeiro Grau ou menos e reduzir as doses para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir o irinotecano, a oxaliplatina e o fluorouracil em 25% Terceira ocorrência: Reduzir o irinotecano, a oxaliplatina e o fluorouracil em 50% Quarta ocorrência: Suspender quimioterapia
Terceiro ou Quarto Grau	Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir as doses para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir o irinotecano, a oxaliplatina e o fluorouracil em 50% Segunda ocorrência: Suspender a quimioterapia

Diarréia	
Segundo Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade seja resolvida para Primeiro Grau ou menos e reduzir as doses para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir o irinotecano, a oxaliplatina e o fluorouracil em 25% Terceira ocorrência: Reduzir o irinotecano, a oxaliplatina e o fluorouracil em 50% Quarta ocorrência: Suspender quimioterapia
Terceiro ou Quarto Grau	Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir as doses para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir o irinotecano, a oxaliplatina e o fluorouracil em 50% Segunda ocorrência: Suspender a quimioterapia

Síndrome mão-pé (ligação à síndrome mão-pé) (eritrodisestesia palmar-plantar)	
Segundo Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir fluorouracil em 25% Terceira ocorrência: Reduzir fluorouracil em 50% Quarta ocorrência: Omitir fluorouracila
Terceiro Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir o fluorouracil em 50% Segunda ocorrência: Omitir o fluorouracil
Neuropatia periférica	
Segundo Grau que está presente no início do próximo ciclo	Reduzir a oxaliplatina em 25%; se persistir, reduzir a oxaliplatina em 50%
Terceiro ou Quarto Grau	Omitir oxaliplatina
Disestesia laringofaríngea aguda	Aumentar o tempo de infusão de oxaliplatina para 6 horas

Bevacizumabe: Interrompa o bevacizumabe se ocorrer qualquer um dos seguintes: Evento hemorrágico maior ou igual ao Terceiro Grau, embolia pulmonar, evento cerebrovascular ou insuficiência arterial, evento tromboembólico arterial, hipertensão Quarto Grau ou hipertensão Terceiro Grau persistente, síndrome nefrótica, perfuração gastrointestinal ou formação de fístula, episódio de síndrome de leucoencefalopatia posterior reversível.

Referência:

1. BAHADOER, R.; et al. Short-course radiotherapy followed by chemotherapy before total mesorectal excision (TME) versus preoperative chemoradiotherapy, TME, and optional adjuvant chemotherapy in locally advcaned rectal CANCER (RAPIDO): a randomized, open-label, phase 3 trial; Lancet Oncology; Nº. 22; Pages: 29-42; 2021.
2. CONROY, T.; et al. Neoadjuvant chemotherapy with FOLFIRINOX and preoperative chemoradiotherapy for patients with locally advcaned rectal CANCER (UNICANCER-PRODIGE 23): a multicenter, randomised, open-label, phase 3 trial.
3. HANS-JOACHIM, S.; et al. Capecitabine Plus Oxaliplatin Compared With Fluorouracil/ Folinic Acid As Adjuvant Therapy for Stage III Colon CANCER: Final Results of the Nº16968 Randomized Controlled Phase III Trial; Journal of Clinical Oncology; Nº. 33; Pages: 3733-3740; 2015.
4. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology; V. 3; 2021.

Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo	
Fluorouracila Ácido Folínico Adjuvante (LV5FU2)	1º.	Ondansetrona	8mg	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1	14 dias	12 ciclos	Baixo	3:00	
	2º.	Ácido Folínico	400mg/m²	E.V S.G 5% 210mL	120 minutos	D1					
		Fluorouracila	400mg/m²	E.V S.F 0,9% 210mL	15 minutos						
	3º.	Fluorouracila	1200mg/m²	E.V-Infusor Elastomérico Volume Final 95mL	46 horas Contínuo	D1					
	4º.	S.F 0,9%	1 Frasco	E.V S.F 0,9% 100mL	10 minutos	D1					
	5º.	Ondansetrona Comprimido 8mg	8mg	V.O	N.A	D2-D4 12/12 horas					
	Ajustes posológicos: A dose de folinato de cálcio (Leucovorin) permanece fixa e é adiada ou omitida se o bolus de fluorouracila for adiado ou omitido. Pode ser reduzida a dose do leucovorin se ele for mantido na suspensão do bolus de fluorouracila.										
	Toxicidade hematológica										
	Contagem Absoluta de Neutrófilos x 10º/L (exame de sangue pré-tratamento)										
	0,5 a menos de 1,0			Adiar o tratamento até a recuperação e manter a dose							
	menos de 500			Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir o fluorouracil em 25% nos ciclos subsequentes							
	Neutropenia febril			Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir o fluorouracil em 25% nos ciclos subsequentes							
	Plaquetas x 10º/L (exame de sangue pré-tratamento)										
	75 a menos de 100			O tratamento deve continuar se o paciente estiver clinicamente bem							
	50 a menos de 75			Adiar o tratamento até a recuperação e manter a dose							
	menos de 50			Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir o fluorouracil em 25% nos ciclos subsequentes							
	Recomendações de dosagem renal										
	CICr (mL/min/1,73m²)			Fluorouracila				Leucovorin			
≥60			Dose completa				Dose completa				
45-59			Dose completa				Dose completa				
Mucosite e estomatite											
Segundo Grau			Atrasar o tratamento até que a toxicidade seja resolvida para Primeiro Grau ou menos e reduzir as doses para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir o fluorouracil em 25% Terceira ocorrência: Reduzir o fluorouracil em 50% Quarta ocorrência: Suspender quimioterapia								
Terceiro ou Quarto Grau			Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir as doses para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir fluorouracil em 50% Segunda ocorrência: Suspender a quimioterapia								
Diarréia											
Segundo Grau			Atrasar o tratamento até que a toxicidade seja resolvida para Primeiro Grau ou menos e reduzir as doses para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir o fluorouracil em 25% Terceira ocorrência: Reduzir o fluorouracil em 50% Quarta ocorrência: Suspender quimioterapia								
Terceiro ou Quarto Grau			Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir as doses para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir o fluorouracil em 50% Segunda ocorrência: Suspender a quimioterapia								
Síndrome mão-pé (ligação à síndrome mão-pé) (eritrodisestesia palmar-plantar)											
Segundo Grau			Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir fluorouracil em 25% Terceira ocorrência: Reduzir fluorouracil em 50% Quarta ocorrência: Omitir fluorouracila								
Terceiro Grau			Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir o fluorouracil em 50% Segunda ocorrência: Omitir o fluorouracil								

Referência:

1. BENSON, A. B. I. I. I; et al. American Society of Clinical Oncology recommendations on adjuvant chemotherapy for stage II colon CANCER; Journal of Clinical Oncology; Nº. 22; Page: 3408-19; 2004. GARCIA, Aguilar et al. Preliminary results of the Organ Preservation in rectal adenocarcinoma (OPRA) trial; ASCO 2020.



Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo	
Fluorouracila Ácido Folínico Concomitante Radioterapia	1º.	Ondansetrona	8mg	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1-D5	28 dias	2 Ciclos na Semana 01 Semana 05 da Radioterapia	Baixo	3:00	
	2º.	Ácido Folínico	20mg/m²	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1-D5					
		Fluorouracila	350mg/m²	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos						
	3º.	S.F 0,9%	1 Frasco	E.V S.F 0,9% 100mL	10 minutos	D1-D5					
	4º.	Ondansetrona Comprimido 8mg	8mg	V.O	N.A	D6-D8 12/12 horas					
	Ajustes posológicos:										
	A dose de folinato de cálcio (Leucovorin) permanece fixa e é adiada ou omitida se o bolus de fluorouracila for adiado ou omitido.										
	Pode ser reduzida a dose do leucovorin se ele for mantido na suspensão do bolus de fluorouracila.										
	Toxicidade hematológica										
	Contagem Absoluta de Neutrófilos x 10³/L (exame de sangue pré-tratamento)										
	500 a menos de 1.000			Adiar o tratamento até a recuperação e manter a dose							
	menos de 500			Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir o fluorouracil em 25% nos ciclos subsequentes							
	Neutropenia febril			Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir o fluorouracil em 25% nos ciclos subsequentes							
	Plaquetas x 10³/L (exame de sangue pré-tratamento)										
	75 a menos de 100			O tratamento deve continuar se o paciente estiver clinicamente bem							
	50 a menos de 75			Adiar o tratamento até a recuperação e manter a dose							
menos de 50			Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir o fluorouracil em 25% nos ciclos subsequentes								
Recomendações de dosagem renal											
CICr (mL/min/1,73m²)			Fluorouracila				Leucovorin				
≥60			Dose completa				Dose completa				
45-59			Dose completa				Dose completa				
Mucosite e estomatite											
Segundo Grau			Atrasar o tratamento até que a toxicidade seja resolvida para Primeiro Grau ou menos e reduzir as doses para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir o fluorouracil em 25% Terceira ocorrência: Reduzir o fluorouracil em 50% Quarta ocorrência: Suspender quimioterapia								
Terceiro ou Quarto Grau			Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir as doses para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir fluorouracil em 50% Segunda ocorrência: Suspender a quimioterapia								
Diarréia											
Segundo Grau			Atrasar o tratamento até que a toxicidade seja resolvida para Primeiro Grau ou menos e reduzir as doses para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir o fluorouracil em 25% Terceira ocorrência: Reduzir o fluorouracil em 50% Quarta ocorrência: Suspender quimioterapia								
Terceiro ou Quarto Grau			Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir as doses para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir o fluorouracil em 50% Segunda ocorrência: Suspender a quimioterapia								
Síndrome mão-pé (ligação à síndrome mão-pé) (eritrodisestesia palmar-plantar)											
Segundo Grau			Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir fluorouracil em 25% Terceira ocorrência: Reduzir fluorouracil em 50% Quarta ocorrência: Omitir fluorouracila								
Terceiro Grau			Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir o fluorouracil em 50% Segunda ocorrência: Omitir o fluorouracil								
Referência:											
1. BENSON, A. B. I. I. I.; et al. American Society of Clinical Oncology recommendations on adjuvant chemotherapy for stage II colon CANCER; Journal of Clinical Oncology; Nº. 22; Page: 3408-19; 2004.											
2. GARCIA, Aguilar et al. Preliminary results of the Organ Preservation in rectal adenocarcinoma (OPRA) trial; ASCO 2020. Lancet Oncology; 2021.											
3. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology; V. 3; 2021.											

Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo	
	1º.	Ondansetrona	8mg	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1	14 dias	12 ciclos	Baixo	2:00	
	2º.	Ácido Folínico	50mg	E.V S.G 5% 100mL	5 minutos	D1					
	3º.	Fluorouracila	400mg/m²	E.V S.F 0,9% 100mL	5 minutos	D1					
	4º.	Fluorouracila	2400mg/m²	E.V-Infusor Elastomérico Volume Final 95mL	46 horas Contínuo	D1					
	5º.	S.F 0,9%	1 Frasco	E.V S.F 0,9% 100mL	10 minutos	D1					
	6º.	Ondansetrona Comprimido 8mg	8mg	V.O	N.A	D2-D4 12/12 horas					
Ajustes posológicos: A dose de folinato de cálcio (Leucovorin) permanece fixa e é adiada ou omitida se o bolus de fluorouracila for adiado ou omitido. Pode ser reduzida a dose do leucovorin até 50mg se ele for mantido na suspensão do bolus de fluorouracila.											
GRAMONT Fluorouracila Ácido Folínico Adjuvante (Modificado)	Toxicidade hematológica										
	Contagem Absoluta de Neutrófilos x 10º/L (exame de sangue pré-tratamento)										
	0,5 a menos de 1,0		Adiar o tratamento até a recuperação e manter a dose								
	menos de 500		Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir o fluorouracil em 25% nos ciclos subsequentes								
	Neutropenia febril		Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir o fluorouracil em 25% nos ciclos subsequentes								
	Plaquetas x 10º/L (exame de sangue pré-tratamento)										
	75 a menos de 100		O tratamento deve continuar se o paciente estiver clinicamente bem								
	50 a menos de 75		Adiar o tratamento até a recuperação e manter a dose								
	menos de 50		Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir o fluorouracil em 25% nos ciclos subsequentes								
	Recomendações de dosagem renal										
	CICr (mL/min/1,73m²)		Fluorouracila				Leucovorin				
	≥60		Dose completa				Dose completa				
	45-59		Dose completa				Dose completa				
	Mucosite e estomatite										
	Segundo Grau		Atrasar o tratamento até que a toxicidade seja resolvida para Primeiro Grau ou menos e reduzir as doses para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir o fluorouracil em 25% Terceira ocorrência: Reduzir o fluorouracil em 50% Quarta ocorrência: Suspender quimioterapia								
	Terceiro ou Quarto Grau		Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir as doses para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir fluorouracil em 50% Segunda ocorrência: Suspender a quimioterapia								
	Diarréia										
	Segundo Grau		Atrasar o tratamento até que a toxicidade seja resolvida para Primeiro Grau ou menos e reduzir as doses para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir o fluorouracil em 25% Terceira ocorrência: Reduzir o fluorouracil em 50% Quarta ocorrência: Suspender quimioterapia								
	Terceiro ou Quarto Grau		Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir as doses para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir o fluorouracil em 50% Segunda ocorrência: Suspender a quimioterapia								
	Síndrome mão-pé (ligação à síndrome mão-pé) (eritrodisestesia palmar-plantar)										
	Segundo Grau		Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir fluorouracil em 25% Terceira ocorrência: Reduzir fluorouracil em 50% Quarta ocorrência: Omitir fluorouracila								
	Terceiro Grau		Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir o fluorouracil em 50% Segunda ocorrência: Omitir o fluorouracil								
	Referência:										
	1. Andre, T., P. Colin, C. Louvet, et al. 2003. "Semimonthly versus monthly regimen of fluorouracil and leucovorin administered for 24 or 36 weeks as adjuvant therapy in stage II and III colon cancer: results of a randomized trial." J.Clin Oncol 21(15):2896-2903.										

	2. Cheeseman, S. L., S. P. Joel, J. D. Chester, et al. 2002. "A 'modified de Gramont' regimen of fluorouracil, alone and with oxaliplatin, for advanced colorectal cancer." Br J Cancer 87(4):393-399. 3. Limat, S., C. H. Bracco-Nolin, C. Legat-Fagnoni, et al. 2006. "Economic impact of simplified de Gramont regimen in first-line therapy in metastatic colorectal cancer." Eur J Health Econ 7(2):107-113. 4. Andre, T., E. Quinaux, C. Louvet, et al. 2007. "Phase III study comparing a semimonthly with a monthly regimen of fluorouracil and leucovorin as adjuvant treatment for stage II and III colon cancer patients: final results of GERCOR C96.1." J Clin Oncol 25(24):3732-3738.



Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo
	1º.	Ondansetrona	8mg	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1-D5	28 dias	6 ciclos	Baixo	2:00
	2º.	Ácido Folínico	50mg	E.V S.G 5% 100mL	5 minutos	D1-D5				
	3º.	Fluorouracila	425mg/m²	E.V S.F 0,9% 100mL	5 minutos	D1-D5				
	4º.	S.F 0,9%	1 Frasco	E.V S.F 0,9% 100mL	10 minutos	D1				
	5º.	Ondansetrona Comprimido 8mg	8mg	V.O	N.A	D2-D4 12/12 horas				
Ajustes posológicos: A dose de folinato de cálcio (Leucovorin) permanece fixa e é adiada ou omitida se o bolus de fluorouracila for adiado ou omitido. Pode ser reduzida a dose do leucovorin até 50mg se ele for mantido na suspensão do bolus de fluorouracila.										
MAYO Fluorouracila Ácido Folínico Adjuvante (Modificado)	Toxicidade hematológica									
	Contagem Absoluta de Neutrófilos x 10³/L (exame de sangue pré-tratamento)									
	500 a menos de 1.000		Adiar o tratamento até a recuperação e manter a dose							
	menos de 500		Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir o fluorouracil em 25% nos ciclos subsequentes							
	Neutropenia febril		Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir o fluorouracil em 25% nos ciclos subsequentes							
	Plaquetas x 10³/L (exame de sangue pré-tratamento)									
	75 a menos de 100		O tratamento deve continuar se o paciente estiver clinicamente bem							
	50 a menos de 75		Adiar o tratamento até a recuperação e manter a dose							
	menos de 50		Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir o fluorouracil em 25% nos ciclos subsequentes							
	Recomendações de dosagem renal									
	ClCr (mL/min/1,73m²)		Fluorouracila				Leucovorin			
	≥60		Dose completa				Dose completa			
	45-59		Dose completa				Dose completa			
	Mucosite e estomatite									
	Segundo Grau		Atrasar o tratamento até que a toxicidade seja resolvida para Primeiro Grau ou menos e reduzir as doses para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir o fluorouracil em 25% Terceira ocorrência: Reduzir o fluorouracil em 50% Quarta ocorrência: Suspender quimioterapia							
	Terceiro ou Quarto Grau		Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir as doses para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir fluorouracil em 50% Segunda ocorrência: Suspender a quimioterapia							
	Diarréia									
	Segundo Grau		Atrasar o tratamento até que a toxicidade seja resolvida para Primeiro Grau ou menos e reduzir as doses para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir o fluorouracil em 25% Terceira ocorrência: Reduzir o fluorouracil em 50% Quarta ocorrência: Suspender quimioterapia							
	Terceiro ou Quarto Grau		Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir as doses para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir o fluorouracil em 50% Segunda ocorrência: Suspender a quimioterapia							
	Síndrome mão-pé (ligação à síndrome mão-pé) (eritrodisestesia palmar-plantar)									
Segundo Grau		Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir fluorouracil em 25% Terceira ocorrência: Reduzir fluorouracil em 50% Quarta ocorrência: Omitir fluorouracila								
Terceiro Grau		Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir o fluorouracil em 50% Segunda ocorrência: Omitir o fluorouracil								
Referência: 1. International Multicentre Pooled Analysis of Colon Cancer Trials (IMPACT) investigators.1995."Efficacy of adjuvant fluorouracil and folinic acid in colon cancer. " Lancet. 345(8955):939-44										

Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo	
	1º.	Ondansetrona	8mg	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1	28 dias	6 ciclos	Baixo	2:00	
	2º.	Dexametasona	20mg								
	3º.	Raltitrexede	3mg/m²	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1					
	4º.	S.F 0,9%	1 Frasco	E.V S.F 0,9% 100mL	10 minutos	D1					
	5º.	Ondansetrona Comprimido 8mg	8mg	V.O	N.A	D2-D4 12/12 horas					
Ajustes posológicos:											
Toxicidade hematológica											
Contagem Absoluta de Neutrófilos x 10³/L (exame de sangue pré-tratamento)											
500 a menos de 1.000			Adiar o tratamento até a recuperação e manter a dose								
menos de 500			Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir o raltitrexede em 25% nos ciclos subsequentes								
Neutropenia febril			Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir o raltitrexede em 25% nos ciclos subsequentes								
Plaquetas x 10³/L (exame de sangue pré-tratamento)											
75 a menos de 100			O tratamento deve continuar se o paciente estiver clinicamente bem								
50 a menos de 75			Adiar o tratamento até a recuperação e manter a dose								
menos de 50			Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir o raltitrexede em 25% nos ciclos subsequentes								
Recomendações de dosagem renal											
CICr (mL/min/1,73m²)			Raltitrexede								
≥60			Dose completa								
45-59			Considerar uma redução de 25 a 50% e extensão do intervalo entre doses de 21 para 28 dias								
<44			Considerar uma redução de 50% e extensão do intervalo entre doses de 21 para 28 dias ou use protocolo alternativo.								
Mucosite e estomatite											
Raltitrexede/ Raltitrexato	Segundo Grau		Atrasar o tratamento até que a toxicidade seja resolvida para Primeiro Grau ou menos e reduzir as doses para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir o raltitrexede em 25% Terceira ocorrência: Reduzir o raltitrexede em 50% Quarta ocorrência: Suspender quimioterapia								
	Terceiro ou Quarto Grau		Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir as doses para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir o raltitrexede em 50% Segunda ocorrência: Suspender a quimioterapia								
	Diarréia										
	Segundo Grau		Atrasar o tratamento até que a toxicidade seja resolvida para Primeiro Grau ou menos e reduzir as doses para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir o raltitrexede em 25% Terceira ocorrência: Reduzir o raltitrexede em 50% Quarta ocorrência: Suspender quimioterapia								
	Terceiro ou Quarto Grau		Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir as doses para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir o raltitrexede em 50% Segunda ocorrência: Suspender a quimioterapia								
	Comprometimento Hepático										
	Leve/Moderado		Não são necessárias modificações da dose, mas use com cautela								
	Grave		Omitir raltitrexed								
	Referência: 1. Ransom, D., K. Wilson, M. Fournier, et al. 2014. "Final results of Australasian Gastrointestinal Trials Group ARCTIC study: an audit of raltitrexed for patients with cardiac toxicity induced by fluoropyrimidines." Ann Oncol 25(1):117-121										
	2. NICE. 2005. "Irinotecan, oxaliplatin and raltitrexed for the treatment of advanced colorectal cancer. (National Institute for Health and Clinical Excellence guidance)."										
3. Cunningham, D., J. R. Zalcberg, U. Rath, et al. 1996. "Final results of a randomised trial comparing 'Tomudex' (raltitrexed) with 5-fluorouracil plus leucovorin in advanced colorectal cancer. "Tomudex" Colorectal Cancer Study Group." Ann Oncol 7(9):961-965.											
4. Maughan, T. S., R. D. James, D. J. Kerr, et al. 2002. "Comparison of survival, palliation, and quality of life with three chemotherapy regimens in metastatic colorectal cancer: a multicentre randomised trial." Lancet 359(9317):1555-1563.											
5. Cocconi, G., D. Cunningham, E. Van Cutsem, et al. 1998. "Open, randomized, multicenter trial of raltitrexed versus fluorouracil plus high-dose leucovorin in patients with advanced colorectal cancer. Tomudex Colorectal Cancer Study Group." J Clin Oncol 16(9):2943-2952.											
6. Pazdur, R and M Vincent. 1997. "Raltitrexed (Tomudex) versus 5-fluorouracil and leucovorin (5-FU+ LV) in patients with advanced colorectal cancer (ACC): results of a randomized, multicenter, North American trial."											

Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo				
ROSEWELL PARK Ácido Folínico Fluorouracila	1º.	Ondansetrona	8mg	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	6 semanas D1, D8, D15, D22 D29, D36	Cada 8 Semanas	3 Ciclos	Baixo	3:00				
	2º.	Ácido Folínico	500mg/m²	E.V S.G 5% 210mL	120 minutos	6 semanas D1, D8, D15, D22 D29, D36								
		Fluorouracila	500mg/m²	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos Iniciar após 60 minutos de infusão Leucovorin									
	3º.	S.F 0,9%	1 Frasco	E.V S.F 0,9% 100mL	10 minutos	D1, D8, D15, D22 D29, D36								
	4º.	Ondansetrona Comprimido 8mg	8mg	V.O	N.A	D2-D4 D9-D11 D16-D18 D23-D25 D37-D39 12/12 horas								
	Ajustes posológicos: A dose de folinato de cálcio (Leucovorin) permanece fixa e é adiada ou omitida se o bolus de fluorouracila for adiado ou omitido. Pode ser reduzida a dose do leucovorin se ele for mantido na suspensão do bolus de fluorouracila.													
	Toxicidade hematológica													
	Contagem Absoluta de Neutrófilos x 10³/L (exame de sangue pré-tratamento)													
	500 a menos de 1.000		Adiar o tratamento até a recuperação e manter a dose											
	menos de 500		Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir o fluorouracil em 25% nos ciclos subsequentes											
	Neutropenia febril		Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir o fluorouracil em 25% nos ciclos subsequentes											
	Plaquetas x 10³/L (exame de sangue pré-tratamento)													
	75 a menos de 100		O tratamento deve continuar se o paciente estiver clinicamente bem											
	50 a menos de 75		Adiar o tratamento até a recuperação e manter a dose											
	menos de 50		Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir o fluorouracil em 25% nos ciclos subsequentes											
	Recomendações de dosagem renal													
	ClCr (mL/min/1,73m²)		Fluorouracila				Leucovorin							
	≥60		Dose completa				Dose completa							
	45-59		Dose completa				Dose completa							
	Mucosite e estomatite													
	Segundo Grau		Atrasar o tratamento até que a toxicidade seja resolvida para Primeiro Grau ou menos e reduzir as doses para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir o fluorouracil em 25% Terceira ocorrência: Reduzir o fluorouracil em 50% Quarta ocorrência: Suspender quimioterapia											
	Terceiro ou Quarto Grau		Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir as doses para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir fluorouracil em 50% Segunda ocorrência: Suspender a quimioterapia											
	Diarréia													
	Segundo Grau		Atrasar o tratamento até que a toxicidade seja resolvida para Primeiro Grau ou menos e reduzir as doses para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir o fluorouracil em 25% Terceira ocorrência: Reduzir o fluorouracil em 50% Quarta ocorrência: Suspender quimioterapia											
	Terceiro ou Quarto Grau		Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir as doses para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir o fluorouracil em 50% Segunda ocorrência: Suspender a quimioterapia											
	Síndrome mão-pé (ligação à síndrome mão-pé) (eritrodisestesia palmar-plantar)													
	Segundo Grau		Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir fluorouracil em 25% Terceira ocorrência: Reduzir fluorouracil em 50% Quarta ocorrência: Omitir fluorouracila											
	Terceiro Grau		Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os											

	ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir o fluorouracil em 50% Segunda ocorrência: Omitir o fluorouracil
	Referência: 1. BAHADOER, R.; et al. Short-course radiotherapy followed by chemotherapy before total mesorectal excision (TME) versus preoperative chemoradiotherapy, TME, and optional adjuvant chemotherapy in locally advcaned rectal CANCER (RAPIDO): a randomized, open-label, phase 3 trial; Lancet Oncology; Nº. 22; Pages: 29-42; 2021. 2. BENSON, A. B. I. I. I.; et al. American Society of Clinical Oncology recommendations on adjuvant chemotherapy for stage II colon CANCER; Journal of Clinical Oncology; Nº. 22; Page: 3408-19; 2004. 3. GRAY, R.; et al. Adjuvant chemotherapy versus observation in patients with colorectal CANCER: a randomized study, Quasar Collaborative Group; Lancet; Nº. 370; Page: 2020; 2007. 4. Lancet Oncology; 2021. 5. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology; V. 3; 2021.



Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo	
QUASAR Ácido Folínico Fluorouracila	1º.	Ondansetrona	8mg	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1	7 dias	30 Semanas	Baixo	3:00	
	2º.	Ácido Folínico	500mg/m²	E.V S.G 5% 210mL	15 minutos	D1					
		Fluorouracila	370mg/m²	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos						
	3º.	S.F 0,9%	1 Frasco	E.V S.F 0,9% 100mL	10 minutos	D1					
	4º.	Ondansetrona Comprimido 8mg	8mg	V.O	N.A	D2-D4 12/12 horas					
	Ajustes posológicos:										
	A dose de folinato de cálcio (Leucovorin) permanece fixa e é adiada ou omitida se o bolus de fluorouracila for adiado ou omitido.										
	Pode ser reduzida a dose do leucovorin se ele for mantido na suspensão do bolus de fluorouracila.										
	Toxicidade hematológica										
	Contagem Absoluta de Neutrófilos x 10³/L (exame de sangue pré-tratamento)										
	500 a menos de 1.000			Adiar o tratamento até a recuperação e manter a dose							
	menos de 500			Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir o fluorouracil em 25% nos ciclos subsequentes							
	Neutropenia febril			Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir o fluorouracil em 25% nos ciclos subsequentes							
	Plaquetas x 10³/L (exame de sangue pré-tratamento)										
	75 a menos de 100			O tratamento deve continuar se o paciente estiver clinicamente bem							
	50 a menos de 75			Adiar o tratamento até a recuperação e manter a dose							
	menos de 50			Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir o fluorouracil em 25% nos ciclos subsequentes							
	Recomendações de dosagem renal										
	CICr (mL/min/1,73m²)			Fluorouracila				Leucovorin			
	≥60			Dose completa				Dose completa			
45-59			Dose completa				Dose completa				
Mucosite e estomatite											
Segundo Grau			Atrasar o tratamento até que a toxicidade seja resolvida para Primeiro Grau ou menos e reduzir as doses para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir o fluorouracil em 25% Terceira ocorrência: Reduzir o fluorouracil em 50% Quarta ocorrência: Suspender quimioterapia								
Terceiro ou Quarto Grau			Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir as doses para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir fluorouracil em 50% Segunda ocorrência: Suspender a quimioterapia								
Diarréia											
Segundo Grau			Atrasar o tratamento até que a toxicidade seja resolvida para Primeiro Grau ou menos e reduzir as doses para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir o fluorouracil em 25% Terceira ocorrência: Reduzir o fluorouracil em 50% Quarta ocorrência: Suspender quimioterapia								
Terceiro ou Quarto Grau			Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir as doses para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir o fluorouracil em 50% Segunda ocorrência: Suspender a quimioterapia								
Síndrome mão-pé (ligação à síndrome mão-pé) (eritrodisestesia palmar-plantar)											
Segundo Grau			Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir fluorouracil em 25% Terceira ocorrência: Reduzir fluorouracil em 50% Quarta ocorrência: Omitir fluorouracila								
Terceiro Grau			Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir o fluorouracil em 50% Segunda ocorrência: Omitir o fluorouracil								
Referência: 1. BENSON, A. B. I. I. I; et al. American Society of Clinical Oncology recommendations on adjuvant chemotherapy for stage II colon CANCER; Journal of Clinical Oncology; Nº. 22; Page: 3408-19; 2004.											
2. GRAY, R.; et al. Adjuvant chemotherapy versus observation in patients with colorectal CANCER: a randomized study, Quasar Collaborative Group; Lancet; Nº. 370; Page: 2020; 2007.											
3. Lancet Oncology; 2021.											
4. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology; V. 3; 2021.											

Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo	
CAPOX XELOX Capecitabina Oxaliplatina	1º.	Akynzeo 300mg/0,56mg (não SUS) Cápsula ou	1 Cápsula	V.O	N.A	D1	21 dias	T.L. P.D.	Moderado	4:00	
		Ondansetrona	16mg	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1					
	2º.	Dexametasona	10mg	E.V S.F 0,9% 100mL	30 minutos	D1					
	3º.	Difenidramina	50mg	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1					
	4º.	Cimetidina	300mg	E.V S.F 0,9% 100mL	120 minutos	D1					
	5º.	Oxaliplatina	130mg/m²	E.V S.G 5% 500mL [>0,2mg/mL]	10 minutos	D1					
	6º.	S.F 0,9%	1 Frasco	E.V S.F 0,9% 100mL	Tomadas 12/12 horas	D1-D14					
	7º.	Capecitabina 150mg 500mg	2000mg/m²	V.O	N.A	D2-D4 12/12 horas					
	8º.	Dexametasona Comprimido 4mg	4mg	V.O	N.A	D2-D4 12/12 horas					
	9º.	Ondansetrona Comprimido 8mg	8mg	V.O	N.A	D2-D4 12/12 horas SUS					
	Ajustes posológicos:										
	Toxicidade hematológica										
	Contagem Absoluta de Neutrófilos x 10³/L (exame de sangue pré-tratamento)										
	500 a menos de 1.000			Adiar o tratamento até a recuperação							
	menos de 500			Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir a oxaliplatina e a capecitabina em 25% nos ciclos subsequentes							
	Neutropenia febril			Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir a oxaliplatina e a capecitabina em 25% nos ciclos subsequentes							
	Plaquetas x 10³/L (exame de sangue pré-tratamento)										
	75 a menos de 100			O tratamento deve continuar se o paciente estiver clinicamente bem							
	50 a menos de 75			Adiar o tratamento até a recuperação							
	menos de 50			Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir a oxaliplatina e a capecitabina em 25% nos ciclos subsequentes							
	Recomendações de dosagem renal										
Cl/Cr (mL/min/1,73m²)			Capecitabina				Oxaliplatina				
≥60			Dose completa				Dose completa				
45-59			Dose completa				Dose completa				
30-44			Considere redução de 25%				Dose completa				
15-29			Protocolo alternativo				Protocolo alternativo				
<15 (sem terapia de substituição renal)			Protocolo alternativo				Protocolo alternativ				
Insu iciência hepática											
Disfunção hepática											
Leve			Não são necessárias modificações de dose								
Moderado			Reduzir a capecitabina em 25%								
Grave			Reduzir a capecitabina em 50%								
Hiperbilirrubinemia de Terceiro ou Quarto Grau relacionada ao tratamento			Adiar o tratamento até que a toxicidade passe para Segundo Grau ou menos e reduzir a dose de capecitabina para ciclos subsequentes conforme recomendado acima								
Disestesia laringofaríngea aguda											
Não são necessárias reduções de dose. Os pacientes devem ser aconselhados a evitar a exposição ao frio e a evitar a ingestão de alimentos e/ou bebidas frias durante e por pelo menos 48 horas após a administração de oxaliplatina. Se os sintomas forem graves e/ou angustiantes, as perfusões subsequentes devem ser administradas durante um período mais longo (por exemplo, 6 horas).											

Neuropatia periférica	
Segundo Grau que está presente no início do próximo ciclo	Reduzir a oxaliplatina em 25%; se persistir, considere omitir a oxaliplatina
Terceiro ou Quarto Grau	Omitir oxaliplatina

Mucosite e estomatite	
Segundo Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade seja resolvida para Primeiro Grau ou menos e reduzir as doses para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir a oxaliplatina e a capecitabina em 25% Terceira ocorrência: Reduzir a oxaliplatina e a capecitabina em 50% Quarta ocorrência: Suspender quimioterapia
Terceiro ou Quarto Grau	Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir as doses para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir a oxaliplatina e a capecitabina em 50% Segunda ocorrência: Suspender a quimioterapia

Diarréia	
Segundo Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade seja resolvida para Primeiro Grau ou menos e reduzir as doses para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir a oxaliplatina e a capecitabina em 25% Terceira ocorrência: Reduzir a oxaliplatina e a capecitabina em 50% Quarta ocorrência: Suspender quimioterapia
Terceiro ou Quarto Grau	Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir as doses para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir a oxaliplatina e a capecitabina em 50% Segunda ocorrência: Suspender a quimioterapia

Síndrome mão-pé (ligação à síndrome mão-pé) (eritrodisestesia palmar-plantar)	
Segundo Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir capecitabina em 25% Terceira ocorrência: Reduzir capecitabina em 50% Quarta ocorrência: Omitir capecitabina
Terceiro Grau	Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir a capecitabina em 50% Segunda ocorrência: Omitir a capecitabina

Referência:

1. SCHEITHAUER, W; et al. A comparison of medical resource use for four chemotherapy regimens as first-line treatment for metastatic colorectal CANCER (MCRC): XELOX vs. FOLFOX4 with bevacizumab; Journal of Clinical Oncology; Nº. 25: Nº. 188; Page: 4098, 2007.
2. MAYER, R. J.; et al. Randomized trial of TAS-102 for refractory metastatic colorectal CANCER. New England Journal of Medicine; Nº. 372(20), Pages: 1909-1919; 2015.
3. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology; V. 3; 2021.

Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo	
CAPOX- XELOX Bevacizumabe Bevacizumabe Capecitabina Oxaliplatina	1º.	Bevacizumabe	7,5mg/kg	E.V S.F 0,9% 100mL	1º. 90 min 2º. 60 min Demais: 30 minutos	D1	21 dias	T.L. P.D.	Moderado	Primeira Infusão: 5:30 Segunda Infusão: 5:00 Demais Infusões: 4:30	
	2º.	Akynzeo 300mg/0,56mg (não SUS) Cápsula ou	1 Cápsula	V.O	N.A	D1					
		Ondansetrona	16mg	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1					
	3º.	Dexametasona	10mg								
	4º.	Difenidramina	50mg	E.V S.F 0,9% 100mL	30 minutos	D1					
	5º.	Cimetidina	300mg	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1					
	6º.	Oxaliplatina	130mg/m²	E.V S.G 5% 500mL [>0,2mg/mL]	120 minutos	D1					
	7º.	S.F 0,9%	1 Frasco	E.V S.F 0,9% 100mL	10 minutos	D1					
	8º.	Capecitabina Comprimido 150mg 500mg	2000mg/m²	V.O	Tomadas 12/12 horas	D1-D14					
	9º.	Dexametasona Comprimido 4mg	4mg	V.O	N.A	D2-D4 12/12 horas					
	10º.	Ondansetrona Comprimido 8mg	8mg	V.O	N.A	D2-D4 12/12 horas SUS					
	Ajustes posológicos:										
	Toxicidade hematológica										
	Contagem Absoluta de Neutrófilos x 10³/L (exame de sangue pré-tratamento)										
	500 a menos de 1.000			Adiar o tratamento até da recuperação							
	menos de 500			Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir a oxaliplatina e a capecitabina em 25% nos ciclos subsequentes							
	Neutropenia febril			Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir a oxaliplatina e a capecitabina em 25% nos ciclos subsequentes							
	Plaquetas x 10³/L (exame de sangue pré-tratamento)										
	75 a menos de 100			O tratamento deve continuar se o paciente estiver clinicamente bem							
	50 a menos de 75			Adiar o tratamento até a recuperação							
	menos de 50			Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir a oxaliplatina e a capecitabina em 25% nos ciclos subsequentes							
	Recomendações de dosagem renal										
	Cl/Cr (mL/min/1,73m²)			Capecitabina				Oxaliplatina			
	≥60			Dose completa				Dose completa			
	45-59			Dose completa				Dose completa			
30-44			Considere redução de 25%				Dose completa				
15-29			Protocolo alternativo				Protocolo alternativo				
<15 (sem terapia de substituição renal)			Protocolo alternativo				Protocolo alternativo				
Insuficiência hepática											
Disfunção hepática											
Leve			Não são necessárias modificações de dose								
Moderado			Reduzir a capecitabina em 25%								
Grave			Reduzir a capecitabina em 50%								
Hiperbilirrubinemia de Terceiro ou Quarto Grau relacionada ao tratamento			Adiar o tratamento até que a toxicidade passe para Segundo Grau ou menos e reduzir a dose de capecitabina para ciclos subsequentes conforme recomendado acima								
Disestesia laringofaríngea aguda											

Não são necessárias reduções de dose. Os pacientes devem ser aconselhados a evitar a exposição ao frio e a evitar a ingestão de alimentos e/ou bebidas frias durante e por pelo menos 48 horas após a administração de oxaliplatina. Se os sintomas forem graves e/ou angustiantes, as perfusões subsequentes devem ser administradas durante um período mais longo (por exemplo, 6 horas).	
Neuropatia periférica	
Segundo Grau que está presente no início do próximo ciclo	Reduzir a oxaliplatina em 25%; se persistir, considere omitir a oxaliplatina
Terceiro ou Quarto Grau	Omitir oxaliplatina
Mucosite e estomatite	
Segundo Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade seja resolvida para Primeiro Grau ou menos e reduzir as doses para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir a oxaliplatina e a capecitabina em 25% Terceira ocorrência: Reduzir a oxaliplatina e a capecitabina em 50% Quarta ocorrência: Suspender quimioterapia
Terceiro ou Quarto Grau	Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir as doses para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir a oxaliplatina e a capecitabina em 50% Segunda ocorrência: Suspender a quimioterapia
Diarréia	
Segundo Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade seja resolvida para Primeiro Grau ou menos e reduzir as doses para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir a oxaliplatina e a capecitabina em 25% Terceira ocorrência: Reduzir a oxaliplatina e a capecitabina em 50% Quarta ocorrência: Suspender quimioterapia
Terceiro ou Quarto Grau	Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir as doses para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir a oxaliplatina e a capecitabina em 50% Segunda ocorrência: Suspender a quimioterapia
Síndrome mão-pé (ligação à síndrome mão-pé) (eritrodisestesia palmar-plantar)	
Segundo Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir capecitabina em 25% Terceira ocorrência: Reduzir capecitabina em 50% Quarta ocorrência: Omitir capecitabina
Terceiro Grau	Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir a capecitabina em 50% Segunda ocorrência: Omitir a capecitabina
Bevacizumabe: Interrompa o bevacizumabe se ocorrer qualquer um dos seguintes: Evento hemorrágico maior ou igual ao Terceiro Grau, embolia pulmonar, evento cerebrovascular ou insuficiência arterial, evento tromboembólico arterial, hipertensão Quarto Grau ou hipertensão Terceiro Grau persistente, síndrome nefrótica, perfuração gastrointestinal ou formação de fístula, episódio de síndrome de leucoencefalopatia posterior reversível.	
Referência: 1. SCHEITHAUER, W; et al. A comparison of medical resource use for four chemotherapy regimens as first-line treatment for metastatic colorectal CANCER (MCRC): XELOX vs. FOLFOX4 with bevacizumab; Journal of Clinical Oncology; Nº. 25: Nº. 188; Page: 4098, 2007. 2. MAYER, R. J.; et al. Randomized trial of TAS-102 for refractory metastatic colorectal CANCER. New England Journal of Medicine; Nº. 372(20), Pages: 1909-1919; 2015. 3. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology; V. 3; 2021.	

Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo
	1º.	Akynzeo 300mg/0,56mg (não SUS) Cápsula ou	1 Cápsula	V.O	N.A	D1	21 dias	4-8 ciclos	Moderado	4:00
		Ondansetrona	16mg	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1				
	2º.	Dexametasona	10mg							
	3º.	Cimetidina	300mg	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1				
	4º.	Atropina	0,25mg	S.C Pronto para uso	N.A	D1				
	5º.	Irinotecano	240mg/m²	E.V S.G 5% 250mL [0,12-2,8mg/mL]	90 minutos	D1				
	6º.	S.F 0,9%	1 Frasco	E.V S.F 0,9% 100mL	10 minutos	D1				
	7º.	Capecitabina 150mg 500mg	2000mg/m²	V.O	N.A	D1-D14 12/12 horas				
	8º.	Dexametasona 4mg	4mg	V.O	N.A	D2-D4 12/12 horas				
	9º.	Ondansetrona Comprimido 8mg	8mg	V.O	N.A	D2-D4 12/12 horas SUS				
CAPIRI XELIRI Capecitabina Irinotecano	Notas: Precaução: deve ser considerada uma redução antecipada de 20% da dose de irinotecano e capecitabina (com a dose de capecitabina arredondada para os 500mg mais próximos) em doentes com risco de diarreia grave (por exemplo, idade superior a 65 anos, radiação pélvica prévia, compromisso renal ou performance status inferior). A dose de irinotecano foi modificada neste protocolo a partir da dose original do ensaio clínico de 250mg/m², para 240mg/m². A dosagem pode exigir arredondamento para a dose do comprimido mais próxima para permitir a administração de uma dose mensurável. Ajustes posológicos:									
	Toxicidade hematológica									
	Contagem Absoluta de Neutrófilos x 10³/L (exame de Sangue pré-tratamento)									
	1.000 a menos de 1.500		O tratamento deve continuar se o paciente estiver clinicamente bem							
	500 a menos de 1.000		Retardar o tratamento até a recuperação							
	menos de 500		Retardar o tratamento até a recuperação e reduzir o irinotecano e a capecitabina em 25% para ciclos subsequentes							
	Neutropenia febril		Retardar o tratamento até a recuperação e reduzir o irinotecano e a capecitabina em 25% para ciclos subsequentes							
	Plaquetas x 10³/L (exame de sangue pré-tratamento)									
	75 a menos de 100		A recomendação geral é adiar, no entanto, se o paciente estiver clinicamente bem, pode ser apropriado continuar o tratamento;							
	50 a menos de 75		Retardar o tratamento até a recuperação							
menos de 50		Retardar o tratamento até a recuperação e reduzir o irinotecano e a capecitabina em 25% para ciclos subsequentes								
Recomendações de dosagem renal										
Cl/Cr (mL/min/1,73m²)		Capecitabina				Irinotecano				
≥60		Dose completa				Dose completa				
45-59		Dose completa				Dose completa				
30-44		Considere redução de 25%				Dose completa				
15-29		Protocolo alternativo				Protocolo alternativo				
<15 (sem terapia de substituição renal)		Protocolo alternativo				Protocolo alternativo				
Insuficiência hepática										
Disfunção hepática										
ínimo		Reduzir o irinotecano em 25%								
Moderada		Reduzir o irinotecano em 50%								
Moderado		Omitir irinotecano e reduzir capecitabina em 25%								

Grave	Omitir irinotecano e reduzir capecitabina em 50%
Síndrome de Gilbert	Reduzir o irinotecano em 20%
Hiperbilirrubinemia de Terceiro Grau ou quarto Grau relacionada ao tratamento	Adiar o tratamento até que a toxicidade se resolva para Segundo Grau ou menos e reduzir a dose de capecitabina para ciclos subsequentes, conforme recomendado acima
Diarréia	
Segundo Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade seja resolvida para primeiro grau ou menos e reduzir as doses para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir o irinotecano e a capecitabina em 25% Terceira ocorrência: Reduzir o irinotecano e a capecitabina em 50% Quarta ocorrência: Suspender quimioterapia
Terceiro ou Quarto Grau	Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para primeiro ou menos e reduzir as doses para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir o irinotecano e a capecitabina em 50% Segunda ocorrência: Suspender a quimioterapia
Síndrome mão-pé (ligação à síndrome mão-pé) (eritrodisestesia palmar-plantar)	
Segundo Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para primeiro grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir capecitabina em 25% Terceira ocorrência: Reduzir capecitabina em 50% Quarta ocorrência: Omitir capecitabina
Terceiro Grau	Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para primeiro grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir a capecitabina em 50% Segunda ocorrência: Omitir a capecitabina
Mucosite e estomatite	
Segundo Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade seja resolvida para Primeiro Grau ou menos e reduzir as doses para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir o irinotecano a capecitabina em 25% Terceira ocorrência: Reduzir o irinotecano e a capecitabina em 50% Quarta ocorrência: Suspender quimioterapia
Terceiro ou Quarto Grau	Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir as doses para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir o irinotecano e a capecitabina em 50% Segunda ocorrência: Suspender a quimioterapia

Referência:

1. Fuchs, C. S., J. Marshall, E. Mitchell, et al. 2007. "Randomized, controlled trial of irinotecan plus infusional, bolus, or oral fluoropyrimidines in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: results from the BICC-C Study." J Clin Oncol 25(30):4779-4786.
2. Kohne, C. H., J. De Greve, J. T. Hartmann, et al. 2008. "Irinotecan combined with infusional 5-fluorouracil/folinic acid or capecitabine plus celecoxib or placebo in the first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer. EORTC study 40015." Ann Oncol 19(5):920-926.
3. Koopman, M., N. F. Antonini, J. Douma, et al. 2007. "Sequential versus combination chemotherapy with capecitabine, irinotecan, and oxaliplatin in advanced colorectal cancer (CAIRO): a phase III randomised controlled trial." Lancet 370(9582):135-142.

Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo																																																			
CAPIRI XELIRI Bevacizumabe Capecitabina Irinotecano Bevacizumabe	1º.	Bevacizumabe	7,5mg/kg	E.V S.F 0,9% 100mL	1º. 90 min 2º. 60 min Demais: 30 minutos	D1	21 dias	T.L. P.D.	Moderado	4:00																																																			
	2º.	Akynzeo 300mg/0,56mg (não SUS) Cápsula ou	1 Cápsula	V.O	N.A	D1																																																							
		Ondansetrona	16mg	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1																																																							
	3º.	Dexametasona	10mg																																																										
	4º.	Cimetidina	300mg	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1																																																							
	5º.	Atropina	0,25mg	S.C Pronto para uso	N.A	D1																																																							
	6º.	Irinotecano	240mg/m²	E.V S.G 5% 250mL [0,12-2,8mg/mL]	90 minutos	D1																																																							
	7º.	S.F 0,9%	1 Frasco	E.V S.F 0,9% 100mL	10 minutos	D1																																																							
	8º.	Capecitabina 150mg 500mg	2000mg/m²	V.O	N.A	D1-D14 12/12 horas																																																							
	9º.	Dexametasona 4mg	4mg	V.O	N.A	D2-D4 12/12 horas																																																							
	10º.	Ondansetrona Comprimido 8mg	8mg	V.O	N.A	D2-D4 12/12 horas SUS																																																							
	Notas: Precaução: deve ser considerada uma redução antecipada de 20% da dose de irinotecano e capecitabina (com a dose de capecitabina arredondada para os 500mg mais próximos) em doentes com risco de diarreia grave (por exemplo, idade superior a 65 anos, radiação pélvica prévia, compromisso renal ou performance status inferior). A dose de irinotecano foi modificada neste protocolo a partir da dose original do ensaio clínico de 250mg/m², para 240mg/m². A dosagem pode exigir arredondamento para a dose do comprimido mais próxima para permitir a administração de uma dose mensurável.																																																												
	Ajustes posológicos:																																																												
	<table><tr><th colspan="3">Toxicidade hematológica</th></tr><tr><th colspan="3">Contagem Absoluta de Neutrófilos x 10³/L (exame de Sangue pré-tratamento)</th></tr><tr><td>1.000 a menos de 1.500</td><td colspan="2">O tratamento deve continuar se o paciente estiver clinicamente bem</td></tr><tr><td>500 a menos de 1.000</td><td colspan="2">Retardar o tratamento até a recuperação</td></tr><tr><td>menos de 500</td><td colspan="2">Retardar o tratamento até a recuperação e reduzir o irinotecano e a capecitabina em 25% para ciclos subsequentes</td></tr><tr><td>Neutropenia febril</td><td colspan="2">Retardar o tratamento até a recuperação e reduzir o irinotecano e a capecitabina em 25% para ciclos subsequentes</td></tr><tr><th colspan="3">Plaquetas x 10³/L (exame de sangue pré-tratamento)</th></tr><tr><td>75 a menos de 100</td><td colspan="2">A recomendação geral é adiar, no entanto, se o paciente estiver clinicamente bem, pode ser apropriado continuar o tratamento;</td></tr><tr><td>50 a menos de 75</td><td colspan="2">Retardar o tratamento até a recuperação</td></tr><tr><td>menos de 50</td><td colspan="2">Retardar o tratamento até a recuperação e reduzir o irinotecano e a capecitabina em 25% para ciclos subsequentes</td></tr><tr><th colspan="3">Recomendações de dosagem renal</th></tr><tr><th>Cl/Cr (mL/min/1,73m²)</th><th>Capecitabina</th><th>Irinotecano</th></tr><tr><td>≥60</td><td>Dose completa</td><td>Dose completa</td></tr><tr><td>45-59</td><td>Dose completa</td><td>Dose completa</td></tr><tr><td>30-44</td><td>Considere redução de 25%</td><td>Dose completa</td></tr><tr><td>15-29</td><td>Protocolo alternativo</td><td>Protocolo alternativo</td></tr><tr><td><15 (sem terapia de substituição renal)</td><td>Protocolo alternativo</td><td>Protocolo alternativo</td></tr></table>											Toxicidade hematológica			Contagem Absoluta de Neutrófilos x 10³/L (exame de Sangue pré-tratamento)			1.000 a menos de 1.500	O tratamento deve continuar se o paciente estiver clinicamente bem		500 a menos de 1.000	Retardar o tratamento até a recuperação		menos de 500	Retardar o tratamento até a recuperação e reduzir o irinotecano e a capecitabina em 25% para ciclos subsequentes		Neutropenia febril	Retardar o tratamento até a recuperação e reduzir o irinotecano e a capecitabina em 25% para ciclos subsequentes		Plaquetas x 10³/L (exame de sangue pré-tratamento)			75 a menos de 100	A recomendação geral é adiar, no entanto, se o paciente estiver clinicamente bem, pode ser apropriado continuar o tratamento;		50 a menos de 75	Retardar o tratamento até a recuperação		menos de 50	Retardar o tratamento até a recuperação e reduzir o irinotecano e a capecitabina em 25% para ciclos subsequentes		Recomendações de dosagem renal			Cl/Cr (mL/min/1,73m²)	Capecitabina	Irinotecano	≥60	Dose completa	Dose completa	45-59	Dose completa	Dose completa	30-44	Considere redução de 25%	Dose completa	15-29	Protocolo alternativo	Protocolo alternativo	<15 (sem terapia de substituição renal)	Protocolo alternativo
Toxicidade hematológica																																																													
Contagem Absoluta de Neutrófilos x 10³/L (exame de Sangue pré-tratamento)																																																													
1.000 a menos de 1.500	O tratamento deve continuar se o paciente estiver clinicamente bem																																																												
500 a menos de 1.000	Retardar o tratamento até a recuperação																																																												
menos de 500	Retardar o tratamento até a recuperação e reduzir o irinotecano e a capecitabina em 25% para ciclos subsequentes																																																												
Neutropenia febril	Retardar o tratamento até a recuperação e reduzir o irinotecano e a capecitabina em 25% para ciclos subsequentes																																																												
Plaquetas x 10³/L (exame de sangue pré-tratamento)																																																													
75 a menos de 100	A recomendação geral é adiar, no entanto, se o paciente estiver clinicamente bem, pode ser apropriado continuar o tratamento;																																																												
50 a menos de 75	Retardar o tratamento até a recuperação																																																												
menos de 50	Retardar o tratamento até a recuperação e reduzir o irinotecano e a capecitabina em 25% para ciclos subsequentes																																																												
Recomendações de dosagem renal																																																													
Cl/Cr (mL/min/1,73m²)	Capecitabina	Irinotecano																																																											
≥60	Dose completa	Dose completa																																																											
45-59	Dose completa	Dose completa																																																											
30-44	Considere redução de 25%	Dose completa																																																											
15-29	Protocolo alternativo	Protocolo alternativo																																																											
<15 (sem terapia de substituição renal)	Protocolo alternativo	Protocolo alternativo																																																											
<table><tr><th>Insuficiência hepática</th></tr><tr><th>Disfunção hepática</th></tr></table>											Insuficiência hepática	Disfunção hepática																																																	
Insuficiência hepática																																																													
Disfunção hepática																																																													

	ínimo	Reduzir o irinotecano em 25%
	Moderada	Reduzir o irinotecano em 50%
	Moderado	Omitir irinotecano e reduzir capecitabina em 25%
	Grave	Omitir irinotecano e reduzir capecitabina em 50%
	Síndrome de Gilbert	Reduzir o irinotecano em 20%
	Hiperbilirrubinemia de Terceiro Grau ou quarto Grau relacionada ao tratamento	Adiar o tratamento até que a toxicidade se resolva para Segundo Grau ou menos e reduzir a dose de capecitabina para ciclos subsequentes, conforme recomendado acima
Diarréia		
	Segundo Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade seja resolvida para primeiro grau ou menos e reduzir as doses para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir o irinotecano e a capecitabina em 25% Terceira ocorrência: Reduzir o irinotecano e a capecitabina em 50% Quarta ocorrência: Suspender quimioterapia
	Terceiro ou Quarto Grau	Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para primeiro ou menos e reduzir as doses para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir o irinotecano e a capecitabina em 50% Segunda ocorrência: Suspender a quimioterapia
Síndrome mão-pé (ligação à síndrome mão-pé) (eritrodisestesia palmar-plantar)		
	Segundo Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para primeiro grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir capecitabina em 25% Terceira ocorrência: Reduzir capecitabina em 50% Quarta ocorrência: Omitir capecitabina
	Terceiro Grau	Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para primeiro grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir a capecitabina em 50% Segunda ocorrência: Omitir a capecitabina
Mucosite e estomatite		
	Segundo Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade seja resolvida para Primeiro Grau ou menos e reduzir as doses para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir o irinotecano a capecitabina em 25% Terceira ocorrência: Reduzir o irinotecano e a capecitabina em 50% Quarta ocorrência: Suspender quimioterapia
	Terceiro ou Quarto Grau	Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir as doses para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir o irinotecano e a capecitabina em 50% Segunda ocorrência: Suspender a quimioterapia

Bevacizumabe: Interrompa o bevacizumabe se ocorrer qualquer um dos seguintes: Evento hemorrágico maior ou igual ao Terceiro Grau, embolia pulmonar, evento cerebrovascular ou insuficiência arterial, evento tromboembólico arterial, hipertensão Quarto Grau ou hipertensão Terceiro Grau persistente, síndrome nefrótica, perfuração gastrointestinal ou formação de fístula, episódio de síndrome de leucoencefalopatia posterior reversível.

Referência:

1. Fuchs, C. S., J. Marshall, E. Mitchell, et al. 2007. "Randomized, controlled trial of irinotecan plus infusional, bolus, or oral fluoropyrimidines in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: results from the BICC-C Study." J Clin Oncol 25(30):4779-4786.
2. Kohne, C. H., J. De Greve, J. T. Hartmann, et al. 2008. "Irinotecan combined with infusional 5-fluorouracil/folinic acid or capecitabine plus celecoxib or placebo in the first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer. EORTC study 40015." Ann Oncol 19(5):920-926.
3. Koopman, M., N. F. Antonini, J. Douma, et al. 2007. "Sequential versus combination chemotherapy with capecitabine, irinotecan, and oxaliplatin in advanced colorectal cancer (CAIRO): a phase III randomised controlled trial." Lancet 370(9582):135-142.

Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo
	1º.	Difenidramina	50mg	E.V S.F 0,9% 100mL	30 minutos	D1	14 dias	T.L. P.D.	Moderado	4:30
	2º.	Cimetidina	300mg	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1				
	3º.	Akynzeo 300mg/0,56mg (não SUS) Cápsula ou	1 Cápsula	V.O	N.A	D1				
		Ondansetrona	16mg	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1				
	4º.	Dexametasona	10mg							
	5º.	Cetuximabe	Ataque: 400mg/m² Subsequente: 500mg/m²	E.V S.F 0,9% 400mL	120 minutos	D1				
	6º.	Atropina	0,25mg	S.C Pronto para uso	N.A	D1				
	7º.	Irinotecano	180mg/m²	E.V S.G 5% 250mL [>0,2mg/mL]	90 minutos	D1				
	8º.	S.F 0,9%	1 Frasco	E.V S.F 0,9% 100mL	10 minutos	D1				
	9º.	Dexametasona Comprimido 4mg	4mg	V.O	N.A	D2-D4 12/12 horas				
10º.	Ondansetrona Comprimido 8mg	8mg	V.O	N.A	D2-D4 12/12 horas SUS					
Cetuximabe Irinotecano	Ajustes posológicos:									
	Toxicidade hematológica									
	Contagem Absoluta de Neutrófilos x 10º/L (exame de sangue pré-tratamento)									
	1.000 a menos de 1.500		O tratamento deve continuar se o paciente estiver clinicamente bem							
	500 a menos de 1.000		Adiar o tratamento até a recuperação							
	menos de 500		Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir o irinotecano em 25% nos ciclos subsequentes							
	Neutropenia febril		Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir o irinotecano em 25% nos ciclos subsequentes							
	Plaquetas x 10º/L (exame de sangue pré-tratamento)									
	75 a menos de 100		A recomendação geral é adiar, porém se o paciente estiver clinicamente bem pode ser apropriado continuar o tratamento; consulte a equipe de tratamento e/ou diretrizes institucionais locais							
	50 a menos de 75		Adiar o tratamento até a recuperação							
	menos de 50		Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir o irinotecano em 25% nos ciclos subsequentes							
	Recomendações de dosagem renal									
	Cl/Cr (mL/min/1,73m²)				Cetuximabe			Irinotecano		
	≥60				Dose completa			Dose completa		
	45-59				Dose completa			Dose completa		
	30-44				Dose completa			Dose completa		
	15-29				Dose completa			Considere redução de 25%		
	<15 (sem terapia de substituição renal)				Redução 25%			Redução 25%		
	Insuficiência hepática									
	Disfunção hepática									
	Mínimo			Reduzir o irinotecano em 25%						
	Leve			Reduzir o irinotecano em 50%						
	Moderado/grave			Omitir irinotecano						
	Síndrome de Gilbert			Reduzir o irinotecano em 20%						
	Diarréia									
	Segundo Grau			Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução da dose Segunda ocorrência: Reduzir o irinotecano em 25%						

	Terceira ocorrência: Reduzir o irinotecano em 50% Quarta ocorrência: Omitir irinotecano
Terceiro ou Quarto Grau	Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir o irinotecano em 50% Segunda ocorrência: Omitir o irinotecano
Erupção cutânea acneiforme	
Terceiro Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Segundo Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir o cetuximabe em 25% Terceira ocorrência: Reduzir o cetuximabe em 50% Quarta ocorrência: Omitir cetuximabe

Referência:
1. MAYER, R. J.; et al. Randomized trial of TAS-102 for refractory metastatic colorectal CANCER. New England Journal of Medicine; Nº. 372(20), Pages: 1909-1919; 2015.
2. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology; V. 3; 2021.

Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo	
Cetuximabe Irinotecano (Alternativo)	1º.	Difenidramina	50mg	E.V S.F 0,9% 100mL	30 minutos	D1	21 dias	T.L. P.D.	Alto	4:30	
	2º.	Cimetidina	300mg	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1					
	3º.	Akynzeo 300mg/0,56mg (não SUS) Cápsula ou	1 Cápsula	V.O	N.A	D1					
		Ondansetrona	16mg	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1					
	4º.	Dexametasona	10mg								
	5º.	Cetuximabe	Ataque: 400mg/m² Subsequente: 500mg/m²	E.V S.F 0,9% 400mL	120 minutos	D1					
	6º.	Atropina	0,25mg	S.C Pronto para uso	N.A	D1					
	7º.	Irinotecano	350mg/m²	E.V S.G 5% 250mL [>0,2mg/mL]	90 minutos	D1					
	8º.	S.F 0,9%	1 Frasco	E.V S.F 0,9% 100mL	10 minutos	D1					
	9º.	Dexametasona Comprimido 4mg	4mg	V.O	N.A	D2-D4 12/12 horas					
	10º.	Ondansetrona Comprimido 8mg	8mg	V.O	N.A	D2-D4 12/12 horas SUS					
	Ajustes posológicos:										
	Toxicidade hematológica										
	Contagem Absoluta de Neutrófilos x 10³/L (exame de sangue pré-tratamento)										
	1.000 a menos de 1.500			O tratamento deve continuar se o paciente estiver clinicamente bem							
	500 a menos de 1.000			Adiar o tratamento até a recuperação							
	menos de 500			Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir o irinotecano em 25% nos ciclos subsequentes							
	Neutropenia febril			Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir o irinotecano em 25% nos ciclos subsequentes							
	Plaquetas x 10³/L (exame de sangue pré-tratamento)										
	75 a menos de 100			A recomendação geral é adiar, porém se o paciente estiver clinicamente bem pode ser apropriado continuar o tratamento; consulte a equipe de tratamento e/ou diretrizes institucionais locais							
	50 a menos de 75			Adiar o tratamento até a recuperação							
	menos de 50			Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir o irinotecano em 25% nos ciclos subsequentes							
	Recomendações de dosagem renal										
Cl/Cr (mL/min/1,73m²)				Cetuximabe			Irinotecano				
≥60				Dose completa			Dose completa				
45-59				Dose completa			Dose completa				
30-44				Dose completa			Dose completa				
15-29				Dose completa			Considere redução de 25%				
<15 (sem terapia de substituição renal)				Redução 25%			Redução 25%				
Insuficiência hepática											
Disfunção hepática											
Mínimo			Reduzir o irinotecano em 25%								
Leve			Reduzir o irinotecano em 50%								
Moderado/grave			Omitir irinotecano								
Síndrome de Gilbert			Reduzir o irinotecano em 20%								
Diarréia											
Segundo Grau			Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução da dose Segunda ocorrência: Reduzir o irinotecano em 25%								

		Terceira ocorrência: Reduzir o irinotecano em 50% Quarta ocorrência: Omitir irinotecano
	Terceiro ou Quarto Grau	Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir o irinotecano em 50% Segunda ocorrência: Omitir o irinotecano
	Erupção cutânea acneiforme	
	Terceiro Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Segundo Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir o cetuximabe em 25% Terceira ocorrência: Reduzir o cetuximabe em 50% Quarta ocorrência: Omitir cetuximabe
Referência: 1. MAYER, R. J.; et al. Randomized trial of TAS-102 for refractory metastatic colorectal CANCER. New England Journal of Medicine; Nº. 372(20), Pages: 1909-1919; 2015. 2. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology; V. 3; 2021.		

Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo
	1º.	Akynzeo 300mg/0,56mg (não SUS) Cápsula ou	1 Cápsula	V.O	N.A	D1	14 dias	T.L. P.D.	Moderado	4:30
		Ondansetrona	16mg	E.V	15 minutos	D1				
	2º.	Dexametasona	10mg	S.F 0,9% 100mL						
	3º.	Difenidramina	50mg	E.V S.F 0,9% 100mL	30 minutos	D1				
	4º.	Cimetidina	300mg	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1				
	5º.	Ácido Folínico	400mg/m²	E.V S.G 5% 210mL	120 minutos	D1				
		Oxaliplatina	85mg/m²	E.V S.G 5% 500mL [>0,2mg/mL]						
	6º.	Fluorouracila	400mg/m²	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1				
	7º.	S.F 0,9%	1 Frasco	E.V S.F 0,9% 100mL	10 minutos	D1				
	8º.	Fluorouracila	2400mg/m²	E.V Infusor Elastomérico Volume Final 95mL	46 horas Contínuo	D1				
9º.	Dexametasona Comprimido 4mg	4mg	V.O	N.A	D2-D4 12/12 horas					
10º.	Ondansetrona Comprimido 8mg	8mg	V.O	N.A	D2-D4 12/12 horas SUS					
FOLFOX	Ajustes posológicos:									
	A dose de folinato de cálcio (Leucovorin) permanece fixa e é adiada ou omitida se o bolus de fluorouracila for adiado ou omitido.									
	Pode ser reduzida a dose do leucovorin se o mesmo for mantido na suspensão do bolus de fluorouracila.									
	Toxicidade hematológica									
	Contagem Absoluta de Neutrófilos x 10³/L (exame de sangue pré-tratamento)									
	500 a menos de 1.000		Adiar o tratamento até a recuperação e manter a dose							
	menos de 500		Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir a oxaliplatina e o fluorouracil em 25% nos ciclos subsequentes							
	Neutropenia feb il		Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir a oxaliplatina e o fluorouracil em 25% nos ciclos subsequentes							
	Plaquetas x 10³/L (exame de sangue pré-tratamento)									
	75 a menos de 100		O tratamento deve continuar se o paciente estiver clinicamente bem							
50 a menos de 75		Adiar o tratamento até a recuperação e manter a dose								
menos de 50		Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir a oxaliplatina e o fluorouracil em 25% nos ciclos subsequentes								
Ácido Folínico Fluorouracila Oxaliplatina	Recomendações de dosagem renal									
	ClCr (mL/min/1,73m²)		Fluorouracila				Oxaliplatina			
	≥60		Dose completa				Dose completa			
	45-59		Dose completa				Dose completa			
	30-44		Dose completa				Dose completa			
	15-29		Dose completa				Dose completa			
	<15 (sem terapia de substituição renal)		Redução 50% da dose				Redução 50% da dose			
	Insuficiência hepática									
	Disfunção h pática									
	Leve			Não são necessárias modificações de dose						
Moderado			Reduzir o fluorouracila em 25%							
Grave			Reduzir o fluorouracila em 50%							
	Neuropatia periférica									
	Segundo Grau que está presente no início			Reduzir a oxaliplatina em 25%; se persistir, reduzir a oxaliplatina em 50%						

do próximo ciclo	
Terceiro ou Quarto Grau	Omitir oxaliplatina
Disestesia laringofaríngea aguda	Aumentar o tempo de infusão de oxaliplatina para 6 horas

Mucosite e estomatite	
Segundo Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade seja resolvida para Primeiro Grau ou menos e reduzir as doses para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir a oxaliplatina e o fluorouracil em 25% Terceira ocorrência: Reduzir a oxaliplatina e o fluorouracil em 50% Quarta ocorrência: Suspender quimioterapia
Terceiro ou Quarto Grau	Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir as doses para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir a oxaliplatina e o fluorouracil em 50% Segunda ocorrência: Suspender a quimioterapia

Diarréia	
Segundo Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade seja resolvida para Primeiro Grau ou menos e reduzir as doses para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir a oxaliplatina e o fluorouracil em 25% Terceira ocorrência: Reduzir a oxaliplatina e o fluorouracil em 50% Quarta ocorrência: Suspender quimioterapia
Terceiro ou Quarto Grau	Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir as doses para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir a oxaliplatina e o fluorouracil em 50% Segunda ocorrência: Suspender a quimioterapia

Síndrome mão-pé (ligação à síndrome mão-pé (eritrodisestesia palmar-plantar)	
Segundo Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir fluorouracil em 25% Terceira ocorrência: Reduzir fluorouracil em 50% Quarta ocorrência: Omitir fluorouracila
Terceiro Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir o fluorouracil em 50% Segunda ocorrência: Omitir o fluorouracil

Referência:

1. MAYER, R. J.; et al. Randomized trial of TAS-102 for refractory metastatic colorectal CANCER. New England Journal of Medicine; Nº. 372(20), Pages: 1909-1919; 2015.
2. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology; V. 3; 2021.
3. PARIKH, A. R.; et al. Randomized, Biomarker-stratified, Phase II Study of mFOLFOX6-Bevacizumab versus FOLFIRI-Bevacizumab as First-line Chemotherapy in Metastatic Colorectal CANCER; Clinical CANCER Research; Nº. 15-25(10); Pages: 2988-2995; 2019.

Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo			
	1º.	Bevacizumabe	5mg/kg	E.V S.F 0,9% 100mL	1º. 90 min 2º. 60 min Demais: 30 minutos	D1	14 dias	T.L. P.D.	Alto	Primeira Infusão: 6:00 Segunda Infusão: 5:30 Demais Infusões: 5:00			
	2º.	Ondansetrona	16mg	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1							
		Dexametasona	10mg										
	3º.	Difenidramina	50mg	E.V S.F 0,9% 100mL	30 minutos	D1							
	4º.	Cimetidina	300mg	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1							
	5º.	Akynzeo 300mg/0,56mg (não SUS) Cápsula ou	1 Cápsula	V.O	N.A	D1							
	6º.	Ácido Folínico	400mg/m²	E.V S.G 5% 210mL	120 minutos	D1							
		Oxaliplatina	85mg/m²	S.G 5% 500mL [>0,2mg/mL]									
	7º.	Fluorouracila	400mg/m²	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1							
	8º.	S.F 0,9%	1 Frasco	E.V S.F 0,9% 100mL	10 minutos	D1							
	9º.	Fluorouracila	2400mg/m²	E.V Infusor Elastomérico Volume Final 95mL	46 horas Contínuo	D1							
10º.	Dexametasona Comprimido 4mg	4mg	V.O	N.A	D2-D4 12/12 horas								
11º.	Ondansetrona Comprimido 8mg	8mg	V.O	N.A	D2-D4 12/12 horas SUS								
FOLFOX com Bevacizumabe	Ajustes posológicos: A dose de folinato de cálcio (Leucovorin) permanece fixa e é adiada ou omitida se o bolus de fluorouracila for adiado ou omitido. Pode ser reduzida a dose do leucovorin se o mesmo for mantido na suspensão do bolus de fluorouracila.												
	Toxicidade hematológica												
Ácido Folínico Bevacizumabe Fluorouracila Oxaliplatina	Contagem Absoluta de Neutrófilos x 10³/L (exame de sangue pré-tratamento)												
	500 a menos de 1.000		Adiar o tratamento até a recuperação e manter a dose										
	menos de 500		Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir a oxaliplatina e o fluorouracil em 25% nos ciclos subsequentes										
	Neutropenia febril		Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir a oxaliplatina e o fluorouracil em 25% nos ciclos subsequentes										
	Plaquetas x 10³/L (exame de sangue pré-tratamento)												
	75 a menos de 100		O tratamento deve continuar se o paciente estiver clinicamente bem										
	50 a menos de 75		Adiar o tratamento até a recuperação e manter a dose										
	menos de 50		Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir a oxaliplatina e o fluorouracil em 25% nos ciclos subsequentes										
	Recomendações de dosagem renal												
	ClCr (mL/min/1,73m²)		Fluorouracila				Oxaliplatina						
	≥60		Dose completa				Dose completa						
	45-59		Dose completa				Dose completa						
	30-44		Dose completa				Dose completa						
	15-29		Dose completa				Dose completa						
	<15 (sem terapia de substituição renal)		Redução 50% da dose				Redução 50% da dose						
Insuficiência hepática													
Disfunção hepática													
Leve			Não são necessárias modificações de dose										
Moderado			Reduzir o fluorouracila em 25%										
Grave			Reduzir o fluorouracila em 50%										

Neuropatia periférica	
Segundo Grau que está presente no início do próximo ciclo	Reduzir a oxaliplatina em 25%; se persistir, reduzir a oxaliplatina em 50%
Terceiro ou Quarto Grau	Omitir oxaliplatina
Disestesia laringofaríngea aguda	Aumentar o tempo de infusão de oxaliplatina para 6 horas
Mucosite e estomatite	
Segundo Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade seja resolvida para Primeiro Grau ou menos e reduzir as doses para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir a oxaliplatina e o fluorouracil em 25% Terceira ocorrência: Reduzir a oxaliplatina e o fluorouracil em 50% Quarta ocorrência: Suspender quimioterapia
Terceiro ou Quarto Grau	Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir as doses para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir a oxaliplatina e o fluorouracil em 50% Segunda ocorrência: Suspender a quimioterapia
Diarréia	
Segundo Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade seja resolvida para Primeiro Grau ou menos e reduzir as doses para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir a oxaliplatina e o fluorouracil em 25% Terceira ocorrência: Reduzir a oxaliplatina e o fluorouracil em 50% Quarta ocorrência: Suspender quimioterapia
Terceiro ou Quarto Grau	Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir as doses para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir a oxaliplatina e o fluorouracil em 50% Segunda ocorrência: Suspender a quimioterapia
Síndrome mão-pé (ligação à síndrome mão-pé (eritrodisestesia palmar-plantar)	
Segundo Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir fluorouracil em 25% Terceira ocorrência: Reduzir fluorouracil em 50% Quarta ocorrência: Omitir fluorouracila
Terceiro Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir o fluorouracil em 50% Segunda ocorrência: Omitir o fluorouracil
Bevacizumabe: Interrompa o bevacizumabe se ocorrer qualquer um dos seguintes: Evento hemorrágico maior ou igual ao Terceiro Grau, embolia pulmonar, evento cerebrovascular ou insuficiência arterial, evento tromboembólico arterial, hipertensão Quarto Grau ou hipertensão Terceiro Grau persistente, síndrome nefrótica, perfuração gastrointestinal ou formação de fístula, episódio de síndrome de leucoencefalopatia posterior reversível. Referência: 1. MAYER, R. J.; et al. Randomized trial of TAS-102 for refractory metastatic colorectal CANCER. New England Journal of Medicine; Nº. 372(20), Pages: 1909-1919; 2015. 2. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology; V. 3; 2021. 3. PARIKH, A. R.; et al. Randomized, Biomarker-stratified, Phase II Study of mFOLFOX6-Bevacizumab versus FOLFIRI-Bevacizumab as First-line Chemotherapy in Metastatic Colorectal CANCER; Clinical CANCER Research; Nº. 15-25(10); Pages: 2988-2995; 2019.	

Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo
	1º.	Akynzeo 300mg/0,56mg (não SUS) Cápsula ou	1 Cápsula	V.O	N.A	D1	14 dias	T.L. P.D.	Moderado	6:30
	2º.	Difenidramina	50mg	E.V S.F 0,9% 100mL	30 minutos	D1				
	3º.	Cimetidina	300mg	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1				
	4º.	Ondansetrona	16mg	E.V S.F 0,9% 100mL	5 minutos	D1				
		Dexametasona	10mg							
	5º.	Cetuximabe	Ataque: 400mg/m² Subsequente: 500mg/m²	E.V S.F 0,9% 400mL	120 minutos	D1				
	6º.	Ácido Folínico	400mg/m²	E.V S.G 5% 210mL	120 minutos	D1				
		Oxaliplatina	85mg/m²	S.G 5% 500mL [>0,2mg/mL]						
	7º.	Fluorouracila	400mg/m²	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1				
	8º.	S.F 0,9%	1 Frasco	E.V S.F 0,9% 100mL	10 minutos	D1				
	9º.	Fluorouracila	2400mg/m²	E.V Infusor Elastomérico Volume Final 95mL	46 horas Contínuo	D1				
10º.	Dexametasona Comprimido 4mg	4mg	V.O	N.A	D2-D4 12/12 horas					
11º.	Ondansetrona Comprimido 8mg	8mg	V.O	N.A	D2-D4 12/12 horas SUS					
FOLFOX com Cetuximabe	Ajustes posológicos: A dose de folinato de cálcio (Leucovorin) permanece fixa e é adiada ou omitida se o bolus de fluorouracila for adiado ou omitido. Pode ser reduzida a dose do leucovorin se o mesmo for mantido na suspensão do bolus de fluorouracila.									
Ácido Folínico Cetuximabe Fluorouracila Oxaliplatina	Toxicidade hematológica									
	Contagem Absoluta de Neutrófilos x 10³/L (exame de sangue pré-tratamento)									
	500 a menos de 1.000		Adiar o tratamento até a recuperação e manter a dose							
	menos de 500		Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir a oxaliplatina e o fluorouracil e o cetuxumabe em 25% nos ciclos subsequentes							
	Neutropenia febril		Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir a oxaliplatina e o fluorouracil e o cetuximabe em 25% nos ciclos subsequentes							
	Plaquetas x 10³/L (exame de sangue pré-tratamento)									
	75 a menos de 100		O tratamento deve continuar se o paciente estiver clinicamente bem							
	50 a menos de 75		Adiar o tratamento até a recuperação e manter a dose, reduzir cetuximabe em 25%							
	menos de 50		Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir a oxaliplatina e o fluorouracil e o cetuximabe em 25% nos ciclos subsequentes							
	Recomendações de dosagem renal									
	CICr (mL/min/1,73m²)		Fluorouracila				Oxaliplatina			
	≥60		Dose completa				Dose completa			
	45-59		Dose completa				Dose completa			
	30-44		Dose completa				Dose completa			
	15-29		Dose completa				Dose completa			
	<15 (sem terapia de substituição renal)		Redução 50% da dose				Redução 50% da dose			
	Insuficiência hepática									
Disfunção hepática										
Leve			Não são necessárias modificações de dose							
Moderado			Reduzir o fluorouracila em 25%							
Grave			Reduzir o fluorouracila em 50%							

Neuropatia periférica	
Segundo Grau que está presente no início do próximo ciclo	Reduzir a oxaliplatina em 25%; se persistir, reduzir a oxaliplatina em 50%
Terceiro ou Quarto Grau	Omitir oxaliplatina
Disestesia laringofaríngea aguda	Aumentar o tempo de infusão de oxaliplatina para 6 horas

Mucosite e estomatite	
Segundo Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade seja resolvida para Primeiro Grau ou menos e reduzir as doses para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir a oxaliplatina e o fluorouracil em 25% Terceira ocorrência: Reduzir a oxaliplatina e o fluorouracil em 50% Quarta ocorrência: Suspender quimioterapia
Terceiro ou Quarto Grau	Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir as doses para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir a oxaliplatina e o fluorouracil em 50% Segunda ocorrência: Suspender a quimioterapia

Diarréia	
Segundo Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade seja resolvida para Primeiro Grau ou menos e reduzir as doses para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir a oxaliplatina e o fluorouracil em 25% Terceira ocorrência: Reduzir a oxaliplatina e o fluorouracil em 50% Quarta ocorrência: Suspender quimioterapia
Terceiro ou Quarto Grau	Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir as doses para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir a oxaliplatina e o fluorouracil em 50% Segunda ocorrência: Suspender a quimioterapia

Síndrome mão-pé (ligação à síndrome mão-pé (eritrodisestesia palmar-plantar)	
Segundo Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir fluorouracil em 25% Terceira ocorrência: Reduzir fluorouracil em 50% Quarta ocorrência: Omitir fluorouracila
Terceiro Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir o fluorouracil em 50% Segunda ocorrência: Omitir o fluorouracil

Erupção cutânea acneiforme	
Terceiro Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Segundo Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir o cetuximabe em 25% Terceira ocorrência: Reduzir o cetuximabe em 50% Quarta ocorrência: Omitir cetuximabe

Referência:

1. BOKEMEYER, C.; et al. Efficacy according to biomarker status of cetuximab plus FOLFOX-4 as first-line treatment for metastatic colorectal CANCER: the OPUS study; Ann Oncology; Nº. 22; Page: 1535-46; 2011.
2. MAYER, R. J.; et al. Randomized trial of TAS-102 for refractory metastatic colorectal CANCER. New England Journal of Medicine; Nº. 372(20), Pages: 1909-1919; 2015.
3. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology; V. 3; 2021.

Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo				
	1º.	Akynzeo 300mg/0,56mg (não SUS) Cápsula ou	1 Cápsula	V.O	N.A	D1	14 dias	T.L. P.D.	Moderado	Primeira Infusão: 5:30 Demais Infusões: 5:00				
				E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1								
	2º.	Ondansetrona	16mg	E.V S.F 0,9% 100mL	30 minutos	D1								
	3º.	Difenidramina	50mg											
	4º.	Cimetidina	300mg	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1								
	5º.	Panitumumabe	6mg/kg	E.V S.F 0,9% 100mL [<10mg/mL]	Primeira: 60 minutos Demais: 30 minutos	D1								
	6º.	Dexametasona	10mg	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1								
	7º.	Ácido Folínico	400mg/m²	E.V S.G 5% 210mL	120 minutos	D1								
		Oxaliplatina	85mg/m²	S.G 5% 500mL [>0,2mg/mL]										
	8º.	Fluorouracila	400mg/m²	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1								
	9º.	S.F 0,9%	1 Frasco	E.V S.F 0,9% 100mL	10 minutos	D1								
	9º.	Fluorouracila	2400mg/m²	E.V Infusor Elastomérico Volume Final 95mL	46 horas Contínuo	D1								
	10º.	Dexametasona Comprimido 4mg	4mg	V.O	N.A	D2-D4 12/12 horas								
	11º.	Ondansetrona Comprimido 8mg	8mg	V.O	N.A	D2-D4 12/12 horas SUS								
FOLFOX com Panitumumabe	Ajustes posológicos: A dose de folinato de cálcio (Leucovorin) permanece fixa e é adiada ou omitida se o bolus de fluorouracila for adiado ou omitido. Pode ser reduzida a dose do leucovorin se o mesmo for mantido na suspensão do bolus de fluorouracila.													
	Toxicidade hematológica													
Ácido Folínico Fluorouracila Oxaliplatina Panitumumabe	Contagem Absoluta de Neutrófilos x 10³/L (exame de sangue pré-tratamento)													
	500 a menos de 1.000		Adiar o tratamento até a recuperação e manter a dose											
	menos de 500		Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir a oxaliplatina, o panitumumabe e o fluorouracil em 25% nos ciclos subsequentes											
	Neutropenia febril		Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir a oxaliplatina, o panitumumabe e o fluorouracil em 25% nos ciclos subsequentes											
	Plaquetas x 10³/L (exame de sangue pré-tratamento)													
	75 a menos de 100		O tratamento deve continuar se o paciente estiver clinicamente bem											
	50 a menos de 75		Adiar o tratamento até a recuperação e manter a dose e reduzir o panitumumabe											
	menos de 50		Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir a oxaliplatina, o panitumumabe e o fluorouracil em 25% nos ciclos subsequentes											
	Recomendações de dosagem renal													
	ClCr (mL/min/1,73m²)		Fluorouracila		Panitumumabe		Oxaliplatina							
	≥60		Dose completa		Dose completa		Dose completa							
	45-59		Dose completa		Dose completa		Dose completa							
	30-44		Dose completa		Dose completa		Dose completa							
	15-29		Dose completa		Dose completa		Dose completa							
<15 (sem terapia de substituição renal)		Redução 50% da dose		Redução 25% da dose		Redução 50% da dose								
Insuficiência hepática														
Disfunção hepática														
Leve			Não são necessárias modificações de dose											
Moderado			Reduzir o fluorouracila em 25%											
Grave			Reduzir o fluorouracila em 50%											

Neuropatia periférica	
Segundo Grau que está presente no início do próximo ciclo	Reduzir a oxaliplatina em 25%; se persistir, reduzir a oxaliplatina em 50%
Terceiro ou Quarto Grau	Omitir oxaliplatina
Disestesia laringofaríngea aguda	Aumentar o tempo de infusão de oxaliplatina para 6 horas
Mucosite e estomatite	
Segundo Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade seja resolvida para Primeiro Grau ou menos e reduzir as doses para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir a oxaliplatina e o fluorouracil em 25% Terceira ocorrência: Reduzir a oxaliplatina e o fluorouracil em 50% Quarta ocorrência: Suspender quimioterapia
Terceiro ou Quarto Grau	Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir as doses para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir a oxaliplatina e o fluorouracil em 50% Segunda ocorrência: Suspender a quimioterapia
Diarréia	
Segundo Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade seja resolvida para Primeiro Grau ou menos e reduzir as doses para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir a oxaliplatina e o fluorouracil em 25% Terceira ocorrência: Reduzir a oxaliplatina e o fluorouracil em 50% Quarta ocorrência: Suspender quimioterapia
Terceiro ou Quarto Grau	Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir as doses para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir a oxaliplatina e o fluorouracil em 50% Segunda ocorrência: Suspender a quimioterapia
Síndrome mão-pé (ligação à síndrome mão-pé (eritrodisestesia palmar-plantar)	
Segundo Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir fluorouracil em 25% Terceira ocorrência: Reduzir fluorouracil em 50% Quarta ocorrência: Omitir fluorouracila
Terceiro Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir o fluorouracil em 50% Segunda ocorrência: Omitir o fluorouracil
Erupção cutânea acneiforme	
Terceiro Grau ou superior	Atrasar o tratamento até que a toxicidade seja resolvida para Segundo Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir panitumumabe em 25% Terceira ocorrência: Reduzir panitumumabe em 50% Quarta ocorrência: Omitir panitumumabe
Referência: 1. DOUILLARD, J. Y.; et al. Randomized, phase III trial of panitumumab with infusional fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (FOLFOX4) versus FOLFOX4 alone as first-line treatment in patients with previously untreated metastatic colorectal CANCER: the PRIME study; Journal of Clinical Oncology; Nº. 28; Page: 4697; 2010. 2. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology; V. 3; 2021. 3. PEETERS, M.; et al. Randomized phase III study of panitumumab with fluorouracil, leucovorin, and irinotecan (FOLFIRI) compared with FOLFIRI alone as second-line treatment in patients with metastatic colorectal CANCER; Journal of Clinical Oncology; Nº. 28; Page: 4706; 2010.	

Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo					
FOLFIRI Ácido Folínico Fluorouracila Irinotecano	1º.	Akynzeo 300mg/0,56mg (não SUS) Cápsula ou	1 Cápsula	V.O	N.A	D1	14 dias	T.L. P.D.	Moderado	4:30					
		Ondansetrona	16mg	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1									
	2º.	Dexametasona	10mg								S.C Pronta para uso	15 minutos	D1		
	4º.	Ácido Folínico	400mg/m²	E.V S.G 5% 210mL	120 minutos	D1									
		Irinotecano	180mg/m²	E.V S.G 5% 250mL [>0,2mg/mL]	90 minutos										
	5º.	Fluorouracila	400mg/m²	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1									
	6º.	S.F 0,9%	1 Frasco	E.V S.F 0,9% 100mL	10 minutos	D1									
	7º.	Fluorouracila	2400mg/m²	E.V Infusor Elastomérico Volume Final 95mL	46 horas Contínuo	D1									
	8º.	Dexametasona Comprimido 4mg	4mg	V.O	N.A	D2-D4 12/12 horas									
	9º.	Ondansetrona Comprimido 8mg	8mg	V.O	N.A	D2-D4 12/12 horas SUS									
	Ajustes posológicos: A dose de folinato de cálcio (Leucovorin) permanece fixa e é adiada ou omitida se o bolus de fluorouracila for adiado ou omitido. Pode ser reduzida a dose do leucovorin se ele for mantido na suspensão do bolus de fluorouracila.														
	Toxicidade hematológica														
	Contagem Absoluta de Neutrófilos x 10³/L (exame de sangue pré-tratamento)														
	500 a menos de 1.000			Adiar o tratamento até a recuperação e manter a dose											
	menos de 500			Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir o irinotecano e o fluorouracil em 25% nos ciclos subsequentes											
	Neutropenia febril			Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir o irinotecano e o fluorouracil em 25% nos ciclos subsequentes											
	Plaquetas x 10³/L (exame de sangue pré-tratamento)														
	75 a menos de 100			O tratamento deve continuar se o paciente estiver clinicamente bem											
	50 a menos de 75			Adiar o tratamento até a recuperação e manter a dose											
	menos de 50			Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir o irinotecano e o fluorouracil em 25% nos ciclos subsequentes											
	Recomendações de dosagem renal														
	ClCr (mL/min/1,73m²)			Fluorouracila							Irinotecano				
≥60			Dose completa				Dose completa								
45-59			Dose completa				Dose completa								
30-44			Dose completa				Dose completa								
15-29			Dose completa				Redução 25% da dose								
<15 (sem terapia de substituição renal)			Redução 50% da dose				Redução 50% da dose								
Insuficiência hepática															
Disfunção hepática															
Mínimo			Reduzir o irinotecano em 25%												
Leve			Reduzir o irinotecano em 50%												
Moderado			Omitir o irinotecano e reduzir o fluorouracil em 25% ou suspender a quimioterapia												
Grave			Omitir o irinotecano e reduzir o fluorouracil em 50% ou suspender a quimioterapia												
Síndrome de Gilbert			Reduzir o irinotecano em 20%												

Mucosite e estomatite	
Segundo Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade seja resolvida para Primeiro Grau ou menos e reduzir as doses para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir o irinotecano e o fluorouracil em 25% Terceira ocorrência: Reduzir o irinotecano e o fluorouracil em 50% Quarta ocorrência: Suspender quimioterapia
Terceiro ou Quarto Grau	Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir as doses para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir o irinotecano e o fluorouracil em 50% Segunda ocorrência: Suspender a quimioterapia

Diarréia	
Segundo Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade seja resolvida para Primeiro Grau ou menos e reduzir as doses para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir o irinotecano e o fluorouracil em 25% Terceira ocorrência: Reduzir o irinotecano e o fluorouracil em 50% Quarta ocorrência: Suspender quimioterapia
Terceiro ou Quarto Grau	Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir as doses para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir o irinotecano e o fluorouracil em 50% Segunda ocorrência: Suspender a quimioterapia

Síndrome mão-pé (ligação à síndrome mão-pé) (eritrodisestesia palmar-plantar)	
Segundo Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir fluorouracil em 25% Terceira ocorrência: Reduzir fluorouracil em 50% Quarta ocorrência: Omitir fluorouracila
Terceiro Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir o fluorouracil em 50% Segunda ocorrência: Omitir o fluorouracil

Referência:

1. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology; V. 3; 2021.

2. PEETERS, M.; et al. Randomized phase III study of panitumumab with fluorouracil, leucovorin, and irinotecan (FOLFIRI) compared with FOLFIRI alone as second-line treatment in patients with metastatic colorectal CANCER. Journal of Clinical Oncology; Nº. 28; Page: 4706; 2010.

Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo
	1º.	Bevacizumabe	5mg/kg	E.V S.F 0,9% 100mL	1º. 90 min 2º. 60 min Demais: 30 minutos	D1	14 dias	T.L. P.D.	Moderado	Primeira Infusão: 6:00 Segunda Infusão: 5:30 Demais Infusões: 5:00
	2º.	Akynzeo 300mg/0,56mg (não SUS) Cápsula ou	1 Cápsula	V.O	N.A	D1				
		Ondansetrona	16mg	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1				
	3º.	Dexametasona	10mg							
	4º.	Atropina	0,25mg	S.C Pronto para uso	N.A	D1				
	5º.	Ácido Folínico	400mg/m²	E.V S.G 5% 210mL	120 minutos	D1				
		Irinotecano	180mg/m²	E.V S.G 5% 250mL [>0,2mg/mL]	90 minutos					
	6º.	Fluorouracila	400mg/m²	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1				
	7º.	S.F 0,9%	1 Frasco	E.V S.F 0,9% 100mL	10 minutos	D1				
	8º.	Fluorouracila	2400mg/m²	E.V Infusor Elastomérico Volume Final 95mL	46 horas Contínuo	D1				
9º.	Dexametasona Comprimido 4mg	4mg	V.O	N.A	D2-D4 12/12 horas					
10º.	Ondansetrona Comprimido 8mg	8mg	V.O	N.A	D2-D4 12/12 horas SUS					
FOLFIRI com Bevacizumabe	Ajustes posológicos: A dose de folinato de cálcio (Leucovorin) permanece fixa e é adiada ou omitida se o bolus de fluorouracila for adiado ou omitido. Pode ser reduzida a dose do leucovorin se ele for mantido na suspensão do bolus de fluorouracila.									
Ácido Folínico Bevacizumabe Irinotecano Fluorouracila	Toxicidade hematológica									
	Contagem Absoluta de Neutrófilos x 10³/L (exame de sangue pré-tratamento)									
	500 a menos de 1.000		Adiar o tratamento até a recuperação e manter a dose							
	menos de 500		Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir o irinotecano e o fluorouracil em 25% nos ciclos subsequentes							
	Neutropenia febril		Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir o irinotecano e o fluorouracil em 25% nos ciclos subsequentes							
	Plaquetas x 10³/L (exame de sangue pré-tratamento)									
	75 a menos de 100		O tratamento deve continuar se o paciente estiver clinicamente bem							
	50 a menos de 75		Adiar o tratamento até a recuperação e manter a dose							
	menos de 50		Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir o irinotecano e o fluorouracil em 25% nos ciclos subsequentes							
	Recomendações de dosagem renal									
	CICr (mL/min/1,73m²)		Fluorouracila				Irinotecano			
	≥60		Dose completa				Dose completa			
	45-59		Dose completa				Dose completa			
	30-44		Dose completa				Dose completa			
	15-29		Dose completa				Redução 25% da dose			
	<15 (sem terapia de substituição renal)		Redução 50% da dose				Redução 50% da dose			
	Insuficiência hepática									
	Disfunção hepática									
	Mínimo			Reduzir o irinotecano em 25%						
Leve			Reduzir o irinotecano em 50%							
Moderado			Omitir o irinotecano e reduzir o fluorouracil em 25% ou suspender a quimioterapia							

	<table><tr><td>Grave</td><td>Omitir o irinotecano e reduzir o fluorouracil em 50% ou suspender a quimioterapia</td></tr><tr><td>Síndrome de Gilbert</td><td>Reduzir o irinotecano em 20%</td></tr></table>	Grave	Omitir o irinotecano e reduzir o fluorouracil em 50% ou suspender a quimioterapia	Síndrome de Gilbert	Reduzir o irinotecano em 20%		
Grave	Omitir o irinotecano e reduzir o fluorouracil em 50% ou suspender a quimioterapia						
Síndrome de Gilbert	Reduzir o irinotecano em 20%						
<table><tr><td colspan="2">Mucosite e estomatite</td></tr><tr><td>Segundo Grau</td><td>Atrasar o tratamento até que a toxicidade seja resolvida para Primeiro Grau ou menos e reduzir as doses para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir o irinotecano e o fluorouracil em 25% Terceira ocorrência: Reduzir o irinotecano e o fluorouracil em 50% Quarta ocorrência: Suspender quimioterapia</td></tr><tr><td>Terceiro ou Quarto Grau</td><td>Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir as doses para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir o irinotecano e o fluorouracil em 50% Segunda ocorrência: Suspender a quimioterapia</td></tr></table>		Mucosite e estomatite		Segundo Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade seja resolvida para Primeiro Grau ou menos e reduzir as doses para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir o irinotecano e o fluorouracil em 25% Terceira ocorrência: Reduzir o irinotecano e o fluorouracil em 50% Quarta ocorrência: Suspender quimioterapia	Terceiro ou Quarto Grau	Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir as doses para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir o irinotecano e o fluorouracil em 50% Segunda ocorrência: Suspender a quimioterapia
Mucosite e estomatite							
Segundo Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade seja resolvida para Primeiro Grau ou menos e reduzir as doses para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir o irinotecano e o fluorouracil em 25% Terceira ocorrência: Reduzir o irinotecano e o fluorouracil em 50% Quarta ocorrência: Suspender quimioterapia						
Terceiro ou Quarto Grau	Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir as doses para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir o irinotecano e o fluorouracil em 50% Segunda ocorrência: Suspender a quimioterapia						
<table><tr><td colspan="2">Diarréia</td></tr><tr><td>Segundo Grau</td><td>Atrasar o tratamento até que a toxicidade seja resolvida para Primeiro Grau ou menos e reduzir as doses para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir o irinotecano e o fluorouracil em 25% Terceira ocorrência: Reduzir o irinotecano e o fluorouracil em 50% Quarta ocorrência: Suspender quimioterapia</td></tr><tr><td>Terceiro ou Quarto Grau</td><td>Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir as doses para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir o irinotecano e o fluorouracil em 50% Segunda ocorrência: Suspender a quimioterapia</td></tr></table>		Diarréia		Segundo Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade seja resolvida para Primeiro Grau ou menos e reduzir as doses para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir o irinotecano e o fluorouracil em 25% Terceira ocorrência: Reduzir o irinotecano e o fluorouracil em 50% Quarta ocorrência: Suspender quimioterapia	Terceiro ou Quarto Grau	Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir as doses para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir o irinotecano e o fluorouracil em 50% Segunda ocorrência: Suspender a quimioterapia
Diarréia							
Segundo Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade seja resolvida para Primeiro Grau ou menos e reduzir as doses para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir o irinotecano e o fluorouracil em 25% Terceira ocorrência: Reduzir o irinotecano e o fluorouracil em 50% Quarta ocorrência: Suspender quimioterapia						
Terceiro ou Quarto Grau	Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir as doses para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir o irinotecano e o fluorouracil em 50% Segunda ocorrência: Suspender a quimioterapia						
<table><tr><td colspan="2">Síndrome mão-pé (ligação à síndrome mão-pé) (eritrodisestesia palmar-plantar)</td></tr><tr><td>Segundo Grau</td><td>Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir fluorouracil em 25% Terceira ocorrência: Reduzir fluorouracil em 50% Quarta ocorrência: Omitir fluorouracila</td></tr><tr><td>Terceiro Grau</td><td>Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir o fluorouracil em 50% Segunda ocorrência: Omitir o fluorouracil</td></tr></table>		Síndrome mão-pé (ligação à síndrome mão-pé) (eritrodisestesia palmar-plantar)		Segundo Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir fluorouracil em 25% Terceira ocorrência: Reduzir fluorouracil em 50% Quarta ocorrência: Omitir fluorouracila	Terceiro Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir o fluorouracil em 50% Segunda ocorrência: Omitir o fluorouracil
Síndrome mão-pé (ligação à síndrome mão-pé) (eritrodisestesia palmar-plantar)							
Segundo Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir fluorouracil em 25% Terceira ocorrência: Reduzir fluorouracil em 50% Quarta ocorrência: Omitir fluorouracila						
Terceiro Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir o fluorouracil em 50% Segunda ocorrência: Omitir o fluorouracil						
Bevacizumabe: Interrompa o bevacizumabe se ocorrer qualquer um dos seguintes: Evento hemorrágico maior ou igual ao Terceiro Grau, embolia pulmonar, evento cerebrovascular ou insuficiência arterial, evento tromboembólico arterial, hipertensão Quarto Grau ou hipertensão Terceiro Grau persistente, síndrome nefrótica, perfuração gastrointestinal ou formação de fístula, episódio de síndrome de leucoencefalopatia posterior reversível. Referência: 1. MAYER, R. J.; et al. Randomized trial of TAS-102 for refractory metastatic colorectal CANCER. New England Journal of Medicine; Nº. 372(20), Pages: 1909-1919; 2015. 2. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology; V. 3; 2021. 3. PEETERS, M.; et al. Randomized phase III study of panitumumab with fluorouracil, leucovorin, and irinotecan (FOLFIRI) compared with FOLFIRI alone as second-line treatment in patients with metastatic colorectal CANCER. Journal of Clinical Oncology; Nº. 28; Page: 4706; 2010.							

Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo
FOLFIRI com Cetuximabe	1º.	Difenidramina	50mg	E.V S.F 0,9% 100mL	30 minutos	D1	14 dias	T.L. P.D.	Moderado	6:30
	2º.	Cimetidina	300mg	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1				
	3º.	Akynzeo 300mg/0,56mg (não SUS) Cápsula ou	1 Cápsula	V.O	N.A	D1				
		Ondansetrona	16mg	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1				
	4º.	Dexametasona	10mg							
	5º.	Cetuximabe	Ataque: 400mg/m² Subsequente: 500mg/m²	E.V S.F 0,9% 400mL	120 minutos	D1				
	6º.	Atropina	0,25mg	S.C Pronto para uso	N.A	D1				
	7º.	Ácido Folínico	400mg/m²	E.V S.G 5% 210mL	120 minutos	D1				
		Irinotecano	180mg/m²	E.V S.G 5% 250mL [>0,2mg/mL]	90 minutos					
	8º.	Fluorouracila	400mg/m²	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1				
	9º.	S.F 0,9%	1 Frasco	E.V S.F 0,9% 100mL	10 minutos	D1				
	10º.	Fluorouracila	2400mg/m²	E.V Infusor Elastomérico Volume Final 95mL	46 horas Contínuo	D1				
11º.	Dexametasona Comprimido 4mg	4mg	V.O	N.A	D2-D4 12/12 horas					
12º.	Ondansetrona Comprimido 8mg	8mg	V.O	N.A	D2-D4 12/12 horas SUS					
Ácido Folínico Cetuximabe Irinotecano Fluorouracila	Ajustes posológicos: A dose de folinato de cálcio (Leucovorin) permanece fixa e é adiada ou omitida se o bolus de fluorouracila for adiado ou omitido. Pode ser reduzida a dose do leucovorin se ele for mantido na suspensão do bolus de fluorouracila.									
	Toxicidade hematológica									
	Contagem Absoluta de Neutrófilos x 10º/L (exame de sangue pré-tratamento)									
	500 a menos de 1.000		Adiar o tratamento até a recuperação e manter a dose							
	menos de 500		Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir o irinotecano, o cetuximabe e o fluorouracil em 25% nos ciclos subsequentes							
	Neutropenia febril		Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir o irinotecano, o cetuximabe e o fluorouracil em 25% nos ciclos subsequentes							
	Plaquetas x 10º/L (exame de sangue pré-tratamento)									
	75 a menos de 100		O tratamento deve continuar se o paciente estiver clinicamente bem							
	50 a menos de 75		Adiar o tratamento até a recuperação e reduzir o cetuximabe em 25%							
	menos de 50		Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir o irinotecano, o cetuximabe e o fluorouracil em 25% nos ciclos subsequentes							
	Recomendações de dosagem renal									
	ClCr (mL/min/1,73m²)		Fluorouracila		Cetuximabe		Irinotecano			
	≥60		Dose completa		Dose completa		Dose completa			
	45-59		Dose completa		Dose completa		Dose completa			
	30-44		Dose completa		Dose completa		Dose completa			
	15-29		Dose completa		Dose completa		Redução 25% da dose			
	<15 (sem terapia de substituição renal)		Redução 50% da dose		Dose completa		Redução 50% da dose			
	Insuficiência hepática									
	Disfunção hepática									
	Mínimo			Reduzir o irinotecano em 25%						
	Leve			Reduzir o irinotecano em 50%						

Moderado	Omitir o irinotecano e reduzir o fluorouracil em 25% ou suspender a quimioterapia
Grave	Omitir o irinotecano e reduzir o fluorouracil em 50% ou suspender a quimioterapia
Síndrome de Gilbert	Reduzir o irinotecano em 20%

Mucosite e estomatite	
Segundo Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade seja resolvida para Primeiro Grau ou menos e reduzir as doses para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir o irinotecano e o fluorouracil em 25% Terceira ocorrência: Reduzir o irinotecano e o fluorouracil em 50% Quarta ocorrência: Suspender quimioterapia
Terceiro ou Quarto Grau	Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir as doses para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir o irinotecano e o fluorouracil em 50% Segunda ocorrência: Suspender a quimioterapia

Diarréia	
Segundo Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade seja resolvida para Primeiro Grau ou menos e reduzir as doses para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir o irinotecano e o fluorouracil em 25% Terceira ocorrência: Reduzir o irinotecano e o fluorouracil em 50% Quarta ocorrência: Suspender quimioterapia
Terceiro ou Quarto Grau	Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir as doses para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir o irinotecano e o fluorouracil em 50% Segunda ocorrência: Suspender a quimioterapia

Síndrome mão-pé (ligação à síndrome mão-pé) (eritrodisestesia palmar-plantar)	
Segundo Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir fluorouracil em 25% Terceira ocorrência: Reduzir fluorouracil em 50% Quarta ocorrência: Omitir fluorouracila
Terceiro Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir o fluorouracil em 50% Segunda ocorrência: Omitir o fluorouracil

Erupção cutânea acneiforme	
Terceiro Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Segundo Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir o cetuximabe em 25% Terceira ocorrência: Reduzir o cetuximabe em 50% Quarta ocorrência: Omitir cetuximabe

Referência:

1. MAYER, R. J.; et al. Randomized trial of TAS-102 for refractory metastatic colorectal CANCER. New England Journal of Medicine; Nº. 372(20), Pages: 1909-1919; 2015.

2. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology; V. 3; 2021.

3. PEETERS, M.; et al. Randomized phase III study of panitumumab with fluorouracil, leucovorin, and irinotecan (FOLFIRI) compared with FOLFIRI alone as second-line treatment in patients with metastatic colorectal CANCER. Journal of Clinical Oncology; Nº. 28; Page: 4706; 2010.

Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo
FOLFIRI com Panitumumabe	1º.	Difenidramina	50mg	E.V S.F 0,9% 100mL	30 minutos	D1	14 dias	T.L. P.D.	Moderado	Primeira Infusão: 5:30 Demais Infusões: 5:00
	2º.	Cimetidina	300mg	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1				
	3º.	Panitumumabe	6mg/kg	E.V S.F 0,9% 100mL [<10mg/mL]	Primeira: 60 minutos Demais: 30 minutos	D1				
	4º.	Ondansetrona	16mg	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1				
		Dexametasona	20mg							
	5º.	Akynzeo 300mg/0,56mg (não SUS) Cápsula ou	1 Cápsula	V.O	N.A	D1				
	6º.	Atropina	0,25mg	S.C Pronto para uso	N.A	D1				
		7º.	Ácido Folínico	400mg/m²	E.V S.G 5% 210mL	120 minutos				
		Irinotecano	180mg/m²	E.V S.G 5% 250mL [>0,2mg/mL]	90 minutos					
	8º.	Fluorouracila	400mg/m²	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1				
	9º.	S.F 0,9%	1 Frasco	E.V S.F 0,9% 100mL	10 minutos	D1				
	10º.	Fluorouracila	2400mg/m²	E.V Infusor Elastomérico Volume Final 95mL	46 horas Contínuo	D1				
Ácido Folínico Fluorouracila Irinotecano Panitumumabe	11º.	Dexametasona Comprimido 4mg	4mg	V.O	N.A	D2-D4 12/12 horas				
	12º.	Ondansetrona Comprimido 8mg	8mg	V.O	N.A	D2-D4 12/12 horas SUS				
Ajustes posológicos:										
A dose de folinato de cálcio (Leucovorin) permanece fixa e é adiada ou omitida se o bolus de fluorouracila for adiado ou omitido.										
Pode ser reduzida a dose do leucovorin se ele for mantido na suspensão do bolus de fluorouracila.										
Toxicidade hematológica										
Contagem Absoluta de Neutrófilos x 10³/L (exame de sangue pré-tratamento)										
500 a menos de 1.000			Adiar o tratamento até a recuperação e manter a dose							
menos de 500			Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir o irinotecano, o panitumumabe e o fluorouracil em 25% nos ciclos subsequentes							
Neutropenia febril			Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir o irinotecano, o panitumumabe e o fluorouracil em 25% nos ciclos subsequentes							
Plaquetas x 10³/L (exame de sangue pré-tratamento)										
75 a menos de 100			O tratamento deve continuar se o paciente estiver clinicamente bem							
50 a menos de 75			Adiar o tratamento até a recuperação e manter a dose e reduzir o panitumumabe em 25%							
menos de 50			Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir o irinotecano, o panitumumabe e o fluorouracil em 25% nos ciclos subsequentes							
Recomendações de dosagem renal										
ClCr (mL/min/1,73m²)			Fluorouracila		Panitumumabe		Irinotecano			
≥60			Dose completa		Dose completa		Dose completa			
45-59			Dose completa		Dose completa		Dose completa			
30-44			Dose completa		Dose completa		Dose completa			
15-29			Dose completa		Dose completa		Redução 25% da dose			
<15 (sem terapia de substituição renal)			Redução 50% da dose		Redução 25% da dose		Redução 50% da dose			
Insuficiência hepática										
Disfunção hepática										

Mínimo	Reduzir o irinotecano em 25%
Leve	Reduzir o irinotecano em 50%
Moderado	Omitir o irinotecano e reduzir o fluorouracil em 25% ou suspender a quimioterapia
Grave	Omitir o irinotecano e reduzir o fluorouracil em 50% ou suspender a quimioterapia
Síndrome de Gilbert	Reduzir o irinotecano em 20%

Mucosite e estomatite	
Segundo Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade seja resolvida para Primeiro Grau ou menos e reduzir as doses para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir o irinotecano e o fluorouracil em 25% Terceira ocorrência: Reduzir o irinotecano e o fluorouracil em 50% Quarta ocorrência: Suspender quimioterapia
Terceiro ou Quarto Grau	Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir as doses para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir o irinotecano e o fluorouracil em 50% Segunda ocorrência: Suspender a quimioterapia

Diarréia	
Segundo Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade seja resolvida para Primeiro Grau ou menos e reduzir as doses para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir o irinotecano e o fluorouracil em 25% Terceira ocorrência: Reduzir o irinotecano e o fluorouracil em 50% Quarta ocorrência: Suspender quimioterapia
Terceiro ou Quarto Grau	Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir as doses para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir o irinotecano e o fluorouracil em 50% Segunda ocorrência: Suspender a quimioterapia

Síndrome mão-pé (ligação à síndrome mão-pé) (eritrodisestesia palmar-plantar)	
Segundo Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir fluorouracil em 25% Terceira ocorrência: Reduzir fluorouracil em 50% Quarta ocorrência: Omitir fluorouracila
Terceiro Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir o fluorouracil em 50% Segunda ocorrência: Omitir o fluorouracil

Erupção cutânea acneiforme	
Terceiro Grau ou superior	Atrasar o tratamento até que a toxicidade seja resolvida para Segundo Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir panitumumabe em 25% Terceira ocorrência: Reduzir panitumumabe em 50% Quarta ocorrência: Omitir panitumumabe

Referência:

1. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology; V. 3; 2021.

2. PEETERS, M.; et al. Randomized phase III study of panitumumab with fluorouracil, leucovorin, and irinotecan (FOLFIRI) compared with FOLFIRI alone as second-line treatment in patients with metastatic colorectal CANCER; Journal of Clinical Oncology; Nº. 28; Page: 4706; 2010.

Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo	
Irinotecano Monodroga	1º.	Ondansetrona	16mg	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1	14 dias	T.L. P.D.	Baixo	3:30	
		Dexametasona	10mg								
	2º.	Atropina	0,25mg	S.C Pronta para uso	N.A	D1					
	3º.	Irinotecano	180mg/m²	E.V S.G 5% 250mL [0,12-2,8mg/mL]	90 minutos	D1					
	4º.	S.F 0,9%	1 Frasco	E.V S.F 0,9% 100mL	10 minutos	D1					
	5º.	Ondansetrona Comprimido 8mg	8mg	V.O	N.A	D2-D4 12/12 horas SUS					
	Ajustes posológicos:										
	Toxicidade hematológica										
	Contagem Absoluta de Neutrófilos x 10³/L (exame de sangue pré-tratamento)										
	1.000 a menos de 1.500		O tratamento deve continuar se o paciente estiver clinicamente bem								
	500 a menos de 1.000		Adiar o tratamento até a recuperação								
	menos de 500		Atrasar o tratamento até a recuperação e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir o irinotecano em 25% Segunda ocorrência: Reduzir o irinotecano em 50% Terceira ocorrência: Cessar o irinotecano								
	Neutropenia febril		Atrasar o tratamento até a recuperação e reduzir o irinotecano em 25% nos ciclos subsequentes								
	Plaquetas x 10³/L (exame de sangue pré-tratamento)										
	75 a menos de 100		Se o paciente estiver clinicamente bem pode ser apropriado continuar o tratamento								
	50 a menos de 75		Adiar o tratamento até a recuperação								
	menos de 50		Atrasar o tratamento até a recuperação e reduzir o irinotecano em 25% nos ciclos subsequentes								
	Recomendações de dosagem renal										
	Cl/Cr (mL/min/1,73m²)				Irinotecano						
	≥60				Dose completa						
	45-59				Dose completa Aumento do risco de toxicidades hematológicas						
	30-44				Dose completa Aumento do risco de toxicidades hematológicas						
	15-29				Considere redução de 25% Aumento do risco de toxicidades hematológicas						
	<15 (sem terapia de substituição renal)				Considere a ultima redução ou troca de protocolo						
	Insuficiência hepática										
	Disfunção hepática										
Mínimo				Reduzir o irinotecano em 25%							
Leve				Reduzir o irinotecano em 50%							
Moderado/grave				Omitir irinotecano							
Síndrome de Gilbert				Reduzir o irinotecano em 20%							
Diarréia											
Segundo Grau			Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução da dose Segunda ocorrência: Reduzir o irinotecano em 25% Terceira ocorrência: Reduzir o irinotecano em 50% Quarta ocorrência: Cessar irinotecano								
Terceiro ou Quarto Grau			Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir o irinotecano em 50% Segunda ocorrência: Cessar o irinotecano								
Referência: 1. MAYER, R. J.; et al. Randomized trial of TAS-102 for refractory metastatic colorectal CANCER. New England Journal of Medicine; Nº. 372(20), Pages: 1909-1919; 2015.											
2. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology; V. 3; 2021.											

Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo	
Irinotecano Monodroga (Alternativo)	1º.	Ondansetrona	16mg	E.V	15 minutos	D1	14 dias	T.L. P.D.	Baixo	3:30	
		Dexametasona	10mg	S.F 0,9% 100mL							
	2º.	Atropina	0,25mg	S.C Pronta para uso	N.A	D1					
	3º.	Irinotecano	210-350mg/m²	E.V S.G 5% 250mL [0,12-2,8mg/mL]	90 minutos	D1					
	4º.	S.F 0,9%	1 Frasco	E.V S.F 0,9% 100mL	10 minutos	D1					
	5º.	Ondansetrona Comprimido 8mg	8mg	V.O	N.A	D2-D4 12/12 horas SUS					
	Ajustes posológicos:										
	Toxicidade hematológica										
	Contagem Absoluta de Neutrófilos x 10³/L (exame de sangue pré-tratamento)										
	1.000 a menos de 1.500		O tratamento deve continuar se o paciente estiver clinicamente bem								
	500 a menos de 1.000		Adiar o tratamento até a recuperação								
	menos de 500		Atrasar o tratamento até a recuperação e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir o irinotecano em 25% Segunda ocorrência: Reduzir o irinotecano em 50% Terceira ocorrência: Cessar o irinotecano								
	Neutropenia febril		Atrasar o tratamento até a recuperação e reduzir o irinotecano em 25% nos ciclos subsequentes								
	Plaquetas x 10³/L (exame de sangue pré-tratamento)										
	75 a menos de 100		Se o paciente estiver clinicamente bem pode ser apropriado continuar o tratamento								
	50 a menos de 75		Adiar o tratamento até a recuperação								
	menos de 50		Atrasar o tratamento até a recuperação e reduzir o irinotecano em 25% nos ciclos subsequentes								
	Recomendações de dosagem renal										
	Cl/Cr (mL/min/1,73m²)				Irinotecano						
	≥60				Dose completa						
	45-59				Dose completa Aumento do risco de toxicidades hematológicas						
30-44				Dose completa Aumento do risco de toxicidades hematológicas							
15-29				Considere redução de 25% Aumento do risco de toxicidades hematológicas							
<15 (sem terapia de substituição renal)				Considere a ultima redução ou troca de protocolo							
Insuficiência hepática											
Disfunção hepática											
Mínimo				Reduzir o irinotecano em 25%							
Leve				Reduzir o irinotecano em 50%							
Moderado/grave				Omitir irinotecano							
Síndrome de Gilbert				Reduzir o irinotecano em 20%							
Diarréia											
Segundo Grau			Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução da dose Segunda ocorrência: Reduzir o irinotecano em 25% Terceira ocorrência: Reduzir o irinotecano em 50% Quarta ocorrência: Cessar irinotecano								
Terceiro ou Quarto Grau			Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir o irinotecano em 50% Segunda ocorrência: Cessar o irinotecano								
Referência:											
1. MAYER, R. J.; et al. Randomized trial of TAS-102 for refractory metastatic colorectal CANCER. New England Journal of Medicine; Nº. 372(20), Pages: 1909-1919; 2015.											
2. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology; V. 3; 2021.											

Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo
	1º.	Pembrolizumabe	200mg	E.V S.F 0,9% 100mL [1-10mg/mL]	30 minutos	D1	21 dias	Máximo de 2 anos	Mínimo	2:00
	2º.	S.F 0,9%	1 Frasco	E.V S.F 0,9% 100mL	10 minutos	D1				
Pembrolizumabe Monodroga (3w)	Redução da dose não é recomendada.									
	Não é necessário ajuste de dose em idosos, insuficiência renal leve ou moderada ou insuficiência hepática leve.									
	Hepatite imunitária: Os doentes devem ser monitorizados quanto a alterações da função hepática (no início do tratamento, periodicamente durante o tratamento e conforme indicado com base na avaliação clínica) e sintomas de hepatite e devem ser excluídas outras causas. Devem ser administrados corticosteroides (dose inicial de 0,5-1mg/kg/dia (para acontecimentos de Segundo Grau) e de 1-2mg/kg/dia (para acontecimentos de Maior ou igual ao Terceiro Grau) de Prednisona ou equivalente seguido de redução lenta) e, com base na gravidade do aumento das enzimas hepáticas, o Pembrolizumabe deve ser suspenso ou interrompido definitivamente.									
	Nefrite imunitária: Os doentes devem ser monitorizados quanto a alterações da função renal e devem ser excluídas outras causas de disfunção renal. Devem ser administrados corticosteroides para acontecimentos de Segundo Grau (dose inicial de 1-2mg/kg/dia de Prednisona ou equivalente seguido de redução lenta) e, com base na gravidade do aumento da creatinina, o Pembrolizumabe deve ser suspenso para nefrite de Segundo Grau e interrompido definitivamente para nefrite de Terceiro ou Quarto Grau.									
	Pneumonite imunitária: A suspeita de pneumonite deve ser confirmada através de exames imagiológicos e devem ser excluídas outras causas. Devem ser administrados corticosteroides para acontecimentos de Segundo Grau (dose inicial de 1-2mg/kg/dia de Prednisona ou equivalente, seguido de redução lenta); Pembrolizumabe deve ser suspenso para pneumonite de Segundo Grau, e interrompido definitivamente para pneumonite de Terceiro Grau, Quarto Grau ou Segundo Grau recorrente.									
	Endocrinopatias imunomediada: Relatou-se hipofisite. Monitorar os pacientes quanto a sinais e sintomas de hipofisite (incluindo hipopituitarismo e insuficiência adrenal secundária) e excluir outras causas. Administrar corticosteroides para tratar insuficiência adrenal secundária e reposição hormonal adicional conforme indicado clinicamente, suspender em caso de hipofisite moderada (Segundo Grau), suspender ou descontinuar em caso de hipofisite grave (Terceiro Grau) ou com risco de morte. (Quarto Grau). Relatou-se diabetes mellitus tipo 1, incluindo cetoacidose diabética. Monitorar os pacientes quanto a hiperglicemia ou outros sinais e sintomas de diabetes. Administrar insulina em caso de diabetes tipo 1 e suspender em caso de hiperglicemia grave até atingir o controle metabólico. Distúrbios tireoidianos foram relatados, e podem ocorrer a qualquer momento no tratamento; portanto, monitorar os pacientes quanto a alterações na função tireoidiana (no início do tratamento, periodicamente durante o tratamento e conforme indicado com base na avaliação clínica) e sinais e sintomas clínicos de distúrbios tireoidianos. O hipotireoidismo pode ser controlado com terapia de reposição sem interrupção do tratamento e sem corticosteroides. O hipertireoidismo pode ser controlado sintomaticamente. Suspender ou descontinuar em caso de hipertireoidismo grave (Terceiro Grau) ou com risco de morte (Quarto Grau).									
	Reações graves de pele: Reações graves de pele imunomediadas foram reportadas. Pacientes com suspeita de reações graves de pele devem ser monitorados e outras causas devem ser excluídas. Baseada na gravidade da reação adversa, suspender ou descontinuar permanentemente o tratamento e administrar corticosteróides. Foram reportados casos de síndrome de Stevens-Johnson (SJS) e necrólise epidérmica tóxica (NET), alguns casos com desfechos fatais, em pacientes tratados. Em caso de sinais ou sintomas de SJS ou NET, suspender o tratamento e encaminhar o paciente para atendimento especializado para avaliação e tratamento. Em caso de confirmação de SJS ou NET, descontinuar permanentemente o tratamento com Pembrolizumabe.									
	Reações relacionadas com a infusão: Reações graves à infusão, incluindo hipersensibilidade e anafilaxia, foram relatadas. Em caso de reações graves à infusão, parar a infusão e descontinuar permanentemente. Os pacientes com reação leve ou moderada à infusão podem continuar a receber Pembrolizumabe desde que mantidos sob cuidadosa observação; pode-se considerar a pré-medicação com antipirético e anti-histamínico.									
	Outras reações adversas imunomediada: As seguintes reações adversas imunomediadas clinicamente significantes adicionais foram relatadas em menos de 1% de pacientes tratados: uveíte, miosite, síndrome de Guillain-Barré e pancreatite. Têm sido relatados casos dessas reações adversas imunomediadas, alguns dos quais graves, em estudos clínicos ou no uso pós-comercialização. A seguinte reação adversa foi reportada em outros estudos clínicos ou em uso pós comercialização: miocardite. Rejeição de transplante de órgãos sólidos foi relatada no uso pós-comercialização em pacientes tratados. O tratamento pode aumentar o risco de rejeição em receptores de transplante de órgãos sólidos. Considere o benefício do tratamento com Pembrolizumabe versus o risco da possibilidade de rejeição de órgãos nesses pacientes.									
	Referência: 1. FINN, R. S.; et al. KEYNOTE 177 Phase III randomized study of Pembrolizumabe versus chemotherapy for microsatellite instability-high advcaned colorectal 2. CANCER; Gastrointestinal CANCERs Symposium; Journal of Clinical Oncology; Nº. 39; 2021.									

Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo
	1º.	Pembrolizumabe	400mg	E.V S.F 0,9% 100mL [1-10mg/mL]	30 minutos	D1	28 dias	Máximo de 2 anos	Mínimo	2:00
	2º.	S.F 0,9%	1 Frasco	E.V S.F 0,9% 100mL	10 minutos	D1				
Pembrolizumabe Monodroga (6w)	Redução da dose não é recomendada.									
	Não é necessário ajuste de dose em idosos, insuficiência renal leve ou moderada ou insuficiência hepática leve.									
	Hepatite imunitária: Os doentes devem ser monitorizados quanto a alterações da função hepática (no início do tratamento, periodicamente durante o tratamento e conforme indicado com base na avaliação clínica) e sintomas de hepatite e devem ser excluídas outras causas. Devem ser administrados corticosteroides (dose inicial de 0,5-1mg/kg/dia (para acontecimentos de Segundo Grau) e de 1-2mg/kg/dia (para acontecimentos de Maior ou igual ao Terceiro Grau) de Prednisona ou equivalente seguido de redução lenta) e, com base na gravidade do aumento das enzimas hepáticas, o Pembrolizumabe deve ser suspenso ou interrompido definitivamente.									
	Nefrite imunitária: Os doentes devem ser monitorizados quanto a alterações da função renal e devem ser excluídas outras causas de disfunção renal. Devem ser administrados corticosteroides para acontecimentos de Segundo Grau (dose inicial de 1-2mg/kg/dia de Prednisona ou equivalente seguido de redução lenta) e, com base na gravidade do aumento da creatinina, o Pembrolizumabe deve ser suspenso para nefrite de Segundo Grau e interrompido definitivamente para nefrite de Terceiro ou Quarto Grau.									
	Pneumonite imunitária: A suspeita de pneumonite deve ser confirmada através de exames imagiológicos e devem ser excluídas outras causas. Devem ser administrados corticosteroides para acontecimentos de Segundo Grau (dose inicial de 1-2mg/kg/dia de Prednisona ou equivalente, seguido de redução lenta); Pembrolizumabe deve ser suspenso para pneumonite de Segundo Grau, e interrompido definitivamente para pneumonite de Terceiro Grau, Quarto Grau ou Segundo Grau recorrente.									
	Endocrinopatias imunomediada: Relatou-se hipofisite. Monitorar os pacientes quanto a sinais e sintomas de hipofisite (incluindo hipopituitarismo e insuficiência adrenal secundária) e excluir outras causas. Administrar corticosteroides para tratar insuficiência adrenal secundária e reposição hormonal adicional conforme indicado clinicamente, suspender em caso de hipofisite moderada (Segundo Grau), suspender ou descontinuar em caso de hipofisite grave (Terceiro Grau) ou com risco de morte. (Quarto Grau).Relatou-se diabetes mellitus tipo 1, incluindo cetoacidose diabética. Monitorar os pacientes quanto a hiperglicemia ou outros sinais e sintomas de diabetes. Administrar insulina em caso de diabetes tipo 1 e suspender em caso de hiperglicemia grave até atingir o controle metabólico. Distúrbios tireoidianos foram relatados, e podem ocorrer a qualquer momento no tratamento; portanto, monitorar os pacientes quanto a alterações na função tireoidiana (no início do tratamento, periodicamente durante o tratamento e conforme indicado com base na avaliação clínica) e sinais e sintomas clínicos de distúrbios tireoidianos. O hipotireoidismo pode ser controlado com terapia de reposição sem interrupção do tratamento e sem corticosteroides. O hipertireoidismo pode ser controlado sintomaticamente. Suspender ou descontinuar em caso de hipertireoidismo grave (Terceiro Grau) ou com risco de morte (Quarto Grau).									
	Reações graves de pele: Reações graves de pele imunomediadas foram reportadas. Pacientes com suspeita de reações graves de pele devem ser monitorados e outras causas devem ser excluídas. Baseada na gravidade da reação adversa, suspender ou descontinuar permanentemente o tratamento e administrar corticosteróides. Foram reportados casos de síndrome de Stevens-Johnson (SJS) e necrólise epidérmica tóxica (NET), alguns casos com desfechos fatais, em pacientes tratados. Em caso de sinais ou sintomas de SJS ou NET, suspender o tratamento e encaminhar o paciente para atendimento especializado para avaliação e tratamento. Em caso de confirmação de SJS ou NET, descontinuar permanentemente o tratamento com Pembrolizumabe.									
	Reações relacionadas com a infusão: Reações graves à infusão, incluindo hipersensibilidade e anafilaxia, foram relatadas. Em caso de reações graves à infusão, parar a infusão e descontinuar permanentemente. Os pacientes com reação leve ou moderada à infusão podem continuar a receber Pembrolizumabe desde que mantidos sob cuidadosa observação; pode-se considerar a pré-medicação com antipirético e anti-histamínico.									
	Outras reações adversas imunomediada: As seguintes reações adversas imunomediadas clinicamente significantes adicionais foram relatadas em menos de 1% de pacientes tratados: uveíte, miosite, síndrome de Guillain-Barré e pancreatite. Têm sido relatados casos dessas reações adversas imunomediadas, alguns dos quais graves, em estudos clínicos ou no uso pós-comercialização. A seguinte reação adversa foi reportada em outros estudos clínicos ou em uso pós comercialização: miocardite. Rejeição de transplante de órgãos sólidos foi relatada no uso pós-comercialização em pacientes tratados. O tratamento pode aumentar o risco de rejeição em receptores de transplante de órgãos sólidos. Considere o benefício do tratamento com Pembrolizumabe versus o risco da possibilidade de rejeição de órgãos nesses pacientes.									
	Referência:									
	1. FINN, R. S.; et al. KEYNOTE 177 Phase III randomized study of Pembrolizumabe versus chemotherapy for microsatellite instability-high advcaned colorectal 2. CANCER; Gastrointestinal CANCERs Symposium; Journal of Clinical Oncology; Nº. 39; 2021.									

Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo
Regorafenibe	1º.	Regorafenibe Comprimido 40mg	80-160mg	V.O	1 vez ao dia	D1-D21	28 dias	T.L. P.D.	Mínimo	Retirada 30 minutos
	Observações:									
	Escalonamento de dose semanal; iniciando com 80mg/dia até atingir a dose de 160mg/dia.									
	Ajustes posológicos:									
	A dose diária recomendada mais baixa é de 80mg.									
	Recomendações de dosagem renal									
	Cl/Cr (mL/min/1,73m²)		Dose recomendada							
	≥30		Não é necessária modificação de dose							
	<30		Nenhuma modificação de dose é necessária para disfunção renal grave. Este medicamento não foi estudado em pacientes com disfunção renal em estágio terminal.							
	Insuficiência hepática									
	Disfunção hepática no início do estudo:									
	Leve		Não são necessárias reduções de dose							
	Moderado		Dados limitados em doentes com Comprometimento hepático moderado							
	Grave		O regorafenibe não foi estudado em pacientes com insuficiência hepática grave							
	Transaminases (ALT e/ou AST) +/- bilirrubina durante o tratamento:									
	ALT/AST de maior que ULN a 5 x ULN		Continue o tratamento com regorafenibe. Monitore a função hepática semanalmente até que as transaminases retornem a 3 x LSN ou menos.							
	ALT/AST de mais de 5 x LSN a 20 x LSN		Interromper o tratamento até a toxicidade ser resolvida para 3 x LSN ou menos e, se o benefício potencial superar o risco de hepatotoxicidade, reiniciar o regorafenibe da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir o regorafenibe em 40mg (um comprimido). Monitore a função hepática semanalmente por pelo menos 4 semanas. Segunda ocorrência: Interromper o tratamento							
	ALT/AST maior que 20 x LSN		Interrompa o tratamento.							
	ALT/AST superior a 3 x LSN com bilirrubina concomitante superior a 2 x LSN		Descontinuar o tratamento (exceção: os doentes com síndrome de Gilbert que desenvolvem transaminases elevadas devem ser tratados de acordo com as recomendações descritas acima para a respetiva elevação observada de ALT e/ou AST). Monitore a função hepática semanalmente até a resolução ou retorno aos valores basais.							
	Síndrome mão-pé (ligação à síndrome mão-pé) (eritrodisestesia palmar-plantar)									
	Primeiro Grau		Manter o nível de dose e instituir imediatamente medidas de suporte para alívio sintomático; por exemplo, terapia tópica com emolientes, hidratantes e queratolíticos, incluindo creme de ureia (10-40% dependendo da gravidade; por exemplo, creme) ou ácido salicílico contendo creme aquoso.							
	Segundo Grau		Primeira ocorrência: Reduzir o regorafenibe em 40mg (um comprimido) e instituir imediatamente medidas de suporte para alívio sintomático. Se não ocorrer melhoria apesar da redução da dose, interromper a terapêutica durante um mínimo de 7 dias, até a toxicidade passar para Primeiro Grau ou menos. Um novo escalonamento da dose é permitido a critério do médico assistente. Segunda ocorrência: Interromper a terapia até que a toxicidade passe para Primeiro Grau ou menos. Ao retomar o tratamento, reduzir a dose em 40mg (um comprimido). Um novo escalonamento da dose é permitido a critério do médico assistente. Terceira ocorrência: Interromper o tratamento até que a toxicidade passe para Primeiro Grau ou menos. Ao retomar o tratamento, reduzir a dose em 40mg (um comprimido). Um novo escalonamento da dose é permitido a critério do médico assistente. Quarta ocorrência: Interromper o tratamento.							
	Terceiro Grau		Primeira ocorrência: Instituir imediatamente medidas de suporte. Interromper o tratamento durante um mínimo de 7 dias, até a toxicidade passar para Primeiro Grau ou menos. Ao retomar o tratamento, reduzir a dose em 40mg (um comprimido). Um novo escalonamento da dose é permitido a critério do médico assistente. Segunda ocorrência: Instituir imediatamente medidas de suporte. Interromper o tratamento durante um mínimo de 7 dias, até a toxicidade passar para Primeiro Grau ou menos. Ao retomar o tratamento, reduzir a dose em 40mg (um comprimido). Terceira ocorrência: Interromper o tratamento.							
	Hipertensão									
	Primeiro Grau		Considere aumentar a frequência do monitoramento da PA							
	Segundo Grau (Assintomático) (aumento recorrente ou persistente superior a 20mmHG (diastólico) ou superior a 150/100mmHG)		Iniciar terapia anti-hipertensiva e continuar o tratamento. Se a PAD não for inferior a 100mmHG, reduzir a dose em 40mg (um comprimido).							
	Segundo Grau (sintomático) (qualquer aumento superior a 20mmHG (diastólico) ou superior a 150/100mmHG, associado a sintomas)		Iniciar terapia anti-hipertensiva. Interromper o tratamento até que os sintomas desapareçam e a PAD seja inferior a 100mmHG. Se a PAD não estiver controlada, reduzir a dose em 40mg (um comprimido).							
	Terceiro Grau		Interromper o tratamento até que os sintomas desapareçam e a PAD seja inferior a 100mmHG. Aumentar ou adicionar anti-hipertensivos. Reduzir a dose em 40mg (um comprimido) e reiniciar o regorafenibe Se a PAD não estiver controlada, reduzir a dose em mais 40mg (um comprimido).							
	Quarto Grau		Interromper o tratamento							
	Diarréia									

	Terceiro Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir o regorafenibe em 40mg (um comprimido) Segunda ocorrência: Reduzir o regorafenibe em 40mg (um comprimido) Terceira ocorrência: Interromper o tratamento
	Quarto Grau	Interromper o tratamento
	Referência: 1. BEKAI-I-SAAB, T. S.; et al. Regorafenib dose-optimization in patients with refractory metastatic colorectal CANCER (ReDOS): a randomised, multicentre, open-label, phase 2 study; Lancet Oncology; Nº. 20; Page: 1070-1082; 2019.	



Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo
SALTZ Ácido Folínico Fluorouracila Irinotecano	1º.	Akynzeo 300mg/0,56mg (não SUS) Cápsula ou	1 Cápsula	V.O	N.A	D1, D8, D15, D22	42 dias	T.L. P.D.	Moderado	Primeira Infusão: 5:30 Demais Infusões: 5:00
		Ondansetrona	16mg	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1, D8, D15, D22				
	2º.	Dexametasona	20mg							
	3º.	Atropina	0,25mg	S.C Pronto para uso	N.A	D1, D8, D15, D22				
	4º.	Ácido Folínico	20mg/m²	E.V S.G 5% 210mL	120 minutos	D1, D8, D15, D22				
	5º.	Irinotecano	125mg/m²	E.V S.G 5% 250mL [>0,2mg/mL]	90 minutos	D1, D8, D15, D22				
	6º.	Fluorouracila	425mg/m²	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1, D8, D15, D22				
	7º.	S.F 0,9%	1 Frasco	E.V S.F 0,9% 100mL	10 minutos	D1, D8, D15, D22				
	8º.	Ondansetrona Comprimido 8mg	8mg	V.O	N.A	D2-D4 D9-D11 D16-D18 D23-D25 12/12 horas SUS				
	Ajustes posológicos:									
	Toxicidade hematológica									
	Contagem Absoluta de Neutrófilos x 10³/L (exame de sangue pré-tratamento)									
	500 a menos de 1.000			Adiar o tratamento até a recuperação e manter a dose						
	menos de 500			Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir o irinotecano e o fluorouracil em 25% nos ciclos subsequentes						
	Neutropenia febril			Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir o irinotecano e o fluorouracil em 25% nos ciclos subsequentes						
	Plaquetas x 10³/L (exame de sangue pré-tratamento)									
	75 a menos de 100			O tratamento deve continuar se o paciente estiver clinicamente bem						
	50 a menos de 75			Adiar o tratamento até a recuperação e reduzir em 25% o protocolo						
	menos de 50			Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir o irinotecano e o fluorouracil em 25% nos ciclos subsequentes						
	Recomendações de dosagem renal									
CICr (mL/min/1,73m²)			Fluorouracila		Leucovorin		Irinotecano			
≥60			Dose completa		Dose completa		Dose completa			
45-59			Dose completa		Dose completa		Dose completa			
30-44			Dose completa		Dose completa		Dose completa			
15-29			Dose completa		Dose completa		Redução 25% da dose			
<15 (sem terapia de substituição renal)			Redução 50% da dose		Redução 25% da dose		Redução 50% da dose			
Insuficiência hepática										
Disfunção hepática										
Mínimo				Reduzir o irinotecano em 25%						
Leve				Reduzir o irinotecano em 50%						
Moderado				Omitir o irinotecano e reduzir o fluorouracil em 25% ou suspender a quimioterapia						
Grave				Omitir o irinotecano e reduzir o fluorouracil em 50% ou suspender a quimioterapia						
Síndrome de Gilbert				Reduzir o irinotecano em 20%						
Mucosite e estomatite										
Segundo Grau			Atrasar o tratamento até que a toxicidade seja resolvida para Primeiro Grau ou menos e reduzir as doses para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir o irinotecano e o fluorouracil em 25%							

		Terceira ocorrência: Reduzir o irinotecano e o fluorouracil em 50% Quarta ocorrência: Suspende quimioterapia
	Terceiro ou Quarto Grau	Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir as doses para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir o irinotecano e o fluorouracil em 50% Segunda ocorrência: Suspende a quimioterapia
	Diarréia	
	Segundo Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade seja resolvida para Primeiro Grau ou menos e reduzir as doses para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir o irinotecano e o fluorouracil em 25% Terceira ocorrência: Reduzir o irinotecano e o fluorouracil em 50% Quarta ocorrência: Suspende quimioterapia
	Terceiro ou Quarto Grau	Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir as doses para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir o irinotecano e o fluorouracil em 50% Segunda ocorrência: Suspende a quimioterapia
	Síndrome mão-pé (ligação à síndrome mão-pé) (eritrodisestesia palmar-plantar)	
	Segundo Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir fluorouracil em 25% Terceira ocorrência: Reduzir fluorouracil em 50% Quarta ocorrência: Omitir fluorouracila
	Terceiro Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir o fluorouracil em 50% Segunda ocorrência: Omitir o fluorouracil
Referência:		
1. Saltz, L. B., J. V. Cox, C. Blanke, et al. 2000. "Irinotecan plus fluorouracil and leucovorin for metastatic colorectal cancer. Irinotecan Study Group." N Engl J Med 343(13):905-914.		

Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo
Trifluridina/Tipiracil Lonsurf (TAS-102)	1º.	TAS-102 Lonsurf Comprimidos 15mg 20mg	35mg/m²	V.O	1 vez ao dia	D1-D5 D8-D12	28 dias	T.L. P.D.	Moderado	Retirada 30 minutos
	Ajustes posológicos:									
	São permitidas no máximo 3 reduções de dose até um mínimo de 20mg/m² duas vezes ao dia, ou um mínimo de 15mg/m² em caso de insuficiência renal grave.									
	Não aumente a dose de trifluridina/tipiracil após esta ter sido reduzida.									
	Toxicidade hematológica									
	Contagem Absoluta de Neutrófilos x 10º/L (exame de sangue pré-tratamento)									
	1.000 a menos de 1.500	O tratamento deve continuar se o paciente estiver clinicamente bem								
	menos de 1.000	Adiar o tratamento até que os neutrófilos sejam maiores ou iguais a 1.000 Reduzir trifluridina/tipiracil em 5mg/m² para ciclos subsequentes								
	Neutropenia febril	Adiar o tratamento até que os neutrófilos sejam maiores ou iguais a 1.000 Reduzir trifluridina/tipiracil em 5mg/m² para ciclos subsequentes								
	Plaquetas x 10º/L (exame de sangue pré-tratamento)									
	50 a menos de 75	Adiar o tratamento até que as plaquetas sejam maiores ou iguais a 75								
	menos de 50	Adiar o tratamento até que as plaquetas sejam maiores ou iguais a 75 Reduzir a trifluridina/tipiracil em 5mg/m² para os ciclos subsequentes								
	Recomendações de dosagem renal									
	Cl/Cr (mL/min/1,73 m²)	Dose recomendada								
	≥30	Não é necessária modificação de dose. Maior incidência de ≥Terceiro Grau e toxicidade grave, atrasos e reduções de dose do que com disfunção renal leve. Use com cautela e considere o ajuste da dose.								
	15 a 29	Reduza a dose inicial para 20mg/m² duas vezes ao dia. É permitida uma redução da dose para um mínimo de 15mg/m² duas vezes ao dia com base na segurança e tolerabilidade individual								
	<15	Este medicamento não foi estudado em pacientes com disfunção renal em estágio terminal.								
	Insuficiência hepática									
	Disfunção hepática:									
	Leve	Não são necessárias reduções de dose								
	Moderado	Dados limitados. A associação trifluridina/tipiracil não é recomendada devido à maior incidência de hiperbilirrubinemia de Terceiro ou Quarto Grau em doentes com Comprometimento hepático moderado.								
	Grave	Trifluridina/tipiracil não é recomendado porque não foi estudado em pacientes com insuficiência hepática grave								
	Mucosite e estomatite									
	Segundo Grau	Não são necessárias modificações de dose								
	Terceiro ou Quarto Grau	Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir trifluridina/tipiracil em 5mg/m² Segunda ocorrência: Reduzir trifluridina/tipiracil em mais 5mg/m² Terceira ocorrência: Reduzir trifluridina/tipiracil em mais 5mg/m² Quarta ocorrência: Descontinuar o tratamento								
Diarréia										
Segundo Grau	Não são necessárias modificações de dose									
Terceiro ou Quarto Grau	Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir trifluridina/tipiracil em 5mg/m² Segunda ocorrência: Reduzir trifluridina/tipiracil em mais 5mg/m² Terceira ocorrência: Reduzir trifluridina/tipiracil em mais 5mg/m² Quarta ocorrência: Descontinuar o tratamento									
Referência:										
1. MAYER, R. J.; et al. Randomized trial of TAS-102 for refractory metastatic colorectal CANCER; New England Journal of Medicine; 372(20); Page: 1909-1919; 2015.										

Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo
	1º.	Difenidramina	50mg	E.V S.F 0,9% 100mL	30 minutos	D1	21 dias	6 ciclos	Baixo	2:00
	2º.	Cimetidina	300mg	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1				
	3º.	Akynzeo 300mg/0,56mg (não SUS) Cápsula ou	1 Cápsula	V.O	N.A	D1				
		Ondansetrona	8mg	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1				
	4º.	Dexametasona	20mg							
	5º.	Raltitrexede	3mg/m²	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1				
	6º.	Oxaliplatina	130mg/m²	E.V S.G 5% 500mL [>0,2mg/mL]	120 minutos	D1				
	7º.	S.F 0,9%	1 Frasco	E.V S.F 0,9% 100mL	10 minutos	D1				
	8º.	Ondansetrona Comprimido 8mg	8mg	V.O	N.A	D2-D4 12/12 horas				
	9º.	Dexametasona Comprimido 4mg	4mg	V.O	N.A	D2-D4 12/12 horas				
Doses de oxaliplatina de 100mg/m² podem ser escalonadas.										
TOMOX Raltitrexede Oxaliplatina	Ajustes posológicos:									
	Toxicidade hematológica									
	Contagem Absoluta de Neutrófilos x 10³/L (exame de sangue pré-tratamento)									
	0,5 a menos de 1,5		Adiar o tratamento até a recuperação e manter a dose							
	menos de 500		Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir a oxaliplatina e o raltitrexede em 25% nos ciclos subsequentes							
	Neutropenia febril		Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir a oxaliplatina e o raltitrexede em 25% nos ciclos subsequentes							
	Plaquetas x 10³/L (exame de sangue pré-tratamento)									
	75 a menos de 100		O tratamento deve continuar se o paciente estiver clinicamente bem							
	50 a menos de 75		Adiar o tratamento até a recuperação e manter a dose							
	menos de 50		Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir a oxaliplatina e o raltitrexede em 25% nos ciclos subsequentes							
	Recomendações de dosagem renal									
	ClCr (mL/min/1,73m²)									
	≥60		Dose completa							
	45-59		Considerar uma redução de 25 a 50% e extensão do intervalo entre doses de 21 para 28 dias							
	<44		Considerar uma redução de 50% e extensão do intervalo entre doses de 21 para 28 dias ou use protocolo alternativo.							
	Mucosite e estomatite									
	Segundo Grau		Atrasar o tratamento até que a toxicidade seja resolvida para Primeiro Grau ou menos e reduzir as doses para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir a oxaliplatina e o raltitrexede em 25% Terceira ocorrência: Reduzir a oxaliplatina e o raltitrexede em 50% Quarta ocorrência: Suspender quimioterapia							
	Terceiro ou Quarto Grau		Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir as doses para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir a oxaliplatina e o raltitrexede em 50% Segunda ocorrência: Suspender a quimioterapia							
	Diarréia									
	Segundo Grau		Atrasar o tratamento até que a toxicidade seja resolvida para Primeiro Grau ou menos e reduzir as doses para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir a oxaliplatina e o raltitrexede em 25% Terceira ocorrência: Reduzir a oxaliplatina e o raltitrexede em 50% Quarta ocorrência: Suspender quimioterapia							
	Terceiro ou Quarto Grau		Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir as doses para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir a oxaliplatina e o raltitrexede em 50% Segunda ocorrência: Suspender a quimioterapia							

	Comprometimento Hepático	
	Leve/Moderado	Não são necessárias modificações da dose, mas use com cautela
	Grave	Omitir raltitrexed
	Neuropatia periférica	
	Segundo Grau que está presente no início do próximo ciclo	Reduzir a oxaliplatina em 25%; se persistente, a oxaliplatina em 50%
	Terceiro ou Quarto Grau	Omitir a oxaliplatina
	Disestesia laringofaríngea aguda	Aumentar o tempo de infusão de oxaliplatina para 6 horas
	Referência: 1. Scheithauer, W., G. V. Kornek, H. Ulrich-Pur, et al. 2001. "Oxaliplatin plus raltitrexed in patients with advanced colorectal carcinoma: results of a Phase I-II trial." Cancer 91(7):1264-1271. 2. Cascinu, S., F. Graziano, F. Ferraù, et al. 2002. "Raltitrexed plus oxaliplatin (TOMOX) as first-line chemotherapy for metastatic colorectal cancer. A phase II study of the Italian Group for the Study of Gastrointestinal Tract Carcinomas (GISCAD)." Ann Oncol 13(5):716-720. 3. Cortinovis, D., E. Bajetta, M. Di Bartolomeo, et al. 2004. "Raltitrexed plus oxaliplatin in the treatment of metastatic colorectal cancer." Tumori 90(2):186-191. 4. Ransom, D., K. Wilson, M. Fournier, et al. 2014. "Final results of Australasian Gastrointestinal Trials Group ARCTIC study: an audit of raltitrexed for patients with cardiac toxicity induced by fluoropyrimidines." Ann Oncol 25(1):117-121	

16.2 Adenocarcinoma Gastroesofágico

16.2.1 Cenário Curativo

Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo	
Carboplatina Paclitaxel Semanal Concomitante Radioterapia (CROSS TRIAL)	1º.	Difenidramina	50mg	E.V S.F 0,9% 100mL	30 minutos	D1	7 dias	5 semanas	Moderado	3:30	
	2º.	Cimetidina	300mg	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1					
	3º.	Akynzeo 300mg/0,56mg (não SUS) Cápsula ou	1 Cápsula	V.O	N.A	D1					
		Ondansetrona	16mg	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1					
	4º.	Dexametasona	10mg								
	5º.	Paclitaxel	50mg/m²	E.V S.F 0,9% 250mL S/PVC [0,3-1,2mg/mL]	60 minutos	D1					
	6º.	Carboplatina	AUC 2	E.V S.G 5% 250mL [0,5-2mg/m]	30 minutos	D1					
	7º.	S.F 0,9%	1 Frasco	E.V S.F 0,9% 100mL	10 minutos	D1					
	8º.	Dexametasona Comprimido 4mg	4mg	V.O	N.A	D2-D4 12/12 horas					
	9º.	Ondansetrona Comprimido 8mg	8mg	V.O	N.A	D2-D4 12/12 horas SUS					
	Ajustes posológicos:										
	Toxicidade hematológica										
	Contagem Absoluta de Neutrófilos x 10 ⁹ /L (exame de sangue pré-tratamento)										
	1.000 a menos de 1.500		O tratamento deve continuar se o paciente estiver clinicamente bem								
	500 a menos de 1.000		Adiar o tratamento até a recuperação								
	menos de 500		Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir o paclitaxel e a carboplatina em 25% nos ciclos subsequentes								
	Neutropenia febril ou atraso prévio para mielossupressão		Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir o paclitaxel e a carboplatina em 25% nos ciclos subsequentes								
	Recuperação prolongada com atraso superior a duas semanas ou terceiro atraso para mielossupressão		Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir o paclitaxel e a carboplatina em 50% nos ciclos subsequentes ou interrompa								
	Plaquetas x 10 ⁹ /L (exame de sangue pré-tratamento)										
	75 a menos de 100		A recomendação geral é adiar, porém se o paciente estiver clinicamente bem pode ser apropriado continuar o tratamento								
	50 a menos de 75		Adiar o tratamento até a recuperação								
	menos de 50		Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir o paclitaxel e a carboplatina em 25% nos ciclos subsequentes								
	* Para pacientes muito pré-tratados ou pacientes tratados com intenção paliativa, considerar adiar o tratamento se a Contagem Absoluta de Neutrófilos for inferior a 1.500 (1,5 x 10 ⁹ /L).										
Cl/Cr (mL/min/1,73m²)		Carboplatina				Paclitaxel					
≥60		Recalcular a dose usando a fórmula de Calvert				Dose completa					
45-59		Recalcular a dose usando a fórmula de Calvert				Dose completa					
30-44		Recalcular a dose usando a fórmula de Calvert				Dose completa					
15-29		Recalcular a dose usando a fórmula de Calvert				Dose completa					
<15 (sem terapia de substituição renal)		Redução 25%				Dose completa Potencial para aumento do risco de eventos adversos					
* Aumento do risco de eventos adversos hematológicos, especialmente em pacientes com baixo desempenho, tratamento anticâncer prévio extenso ou exposição concomitante a medicamentos nefrotóxicos.											
Insuficiência hepática											
Disfunção hepática											
Leve			Reduzir o paclitaxel em 25%								
Moderado			Reduzir o paclitaxel em 50%								

Página 613 de 829

Grave	Omitir paclitaxel
Neuropatia periférica	
Segundo Grau que está presente no início do próximo ciclo	Reduzir o paclitaxel em 25%; Se persistir, reduzir o paclitaxel em 50%
Terceiro ou Quarto Grau	Omitir paclitaxel
Mucosite e estomatite	
Segundo Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade seja resolvida para Primeiro Grau ou menos e reduzir as doses para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir paclitaxel e carboplatina em 25% Terceira ocorrência: Reduzir paclitaxel e carboplatina em 50% Quarta ocorrência: Omitir paclitaxel e carboplatina
Terceiro ou Quarto Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir as doses para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir paclitaxel e carboplatina em 50% Segunda ocorrência: Omitir paclitaxel e carboplatina
Referência:	
1. SMYTH, E. C.; et al; ESMO Guidelines Committee. Gastric CANCER: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up; Ann Oncology; Nº. 27; V. 5; Pages: 38-49; 2016.	
2. VAN HAGEN, P.; et al. Preoperative chemoradiotherapy for esophageal or junctional câncer; New England Journal of Medicine; Nº. 366; Pages: 2074; 2084; 2012.	

Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo					
Cisplatina Fluorouracila	1º.	Akynzeo 300mg/0,56mg (não SUS) Cápsula ou	1 Cápsula	V.O	N.A	D1	21 dias	3 -6 ciclos	Alto	D1: 7:30 D3: 2:00					
		Ondansetrona	16mg	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1									
	2º.	Dexametasona	20mg												
	3º.	Cloreto de Potássio 19,1%	2 Ampolas	E.V S.F 0,9% 1000mL	180 minutos	D1									
		Sulfato de Magnésio 10% 1000mg	1 Ampola												
	4º.	Cisplatina	100mg/m²	E.V S.F 0,9% 500mL	180 minutos	D1									
	4º.	Manitol 20%	1 Frasco	250mL	180 minutos	D1									
	5º.	Fluorouracila	1000mg/m²	E.V Infusor Elastomérico Volume Final 99mL	2 bolsas de 48 horas	D1-D4									
	6º.	Hidratação	1 Frasco	E.V S.F 0,9% 1000mL	50 minutos	D1									
	7º.	Dexametasona Comprimido 4mg	4mg	V.O	N.A	D2-D4 12/12 horas									
	8º.	Ondansetrona Comprimido 8mg	8mg	V.O	N.A	D2-D4 12/12 horas SUS									
	Ajustes posológicos:														
	Toxicidade hematológica														
	Contagem Absoluta de Neutrófilos x 10³/L (exame de sangue pré-tratamento)														
	1.000 a menos de 1.500			O tratamento deve continuar se o paciente estiver clinicamente bem											
	500 a menos de 1.000			Adiar o tratamento até a recuperação											
	menos de 500			Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir a cisplatina e o fluorouracil em 25% nos ciclos subsequentes											
	Neutropenia febril			Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir a cisplatina e o fluorouracil em 25% nos ciclos subsequentes											
	Plaquetas x 10³/L (exame de sangue pré-tratamento)														
	75 a menos de 100			A recomendação geral é adiar, porém se o paciente estiver clinicamente bem pode ser apropriado continuar o tratamento											
	50 a menos de 75			Adiar o tratamento até a recuperação											
	menos de 50			Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir a cisplatina e o fluorouracil em 25% nos ciclos subsequentes											
	Insuficiência renal														
	Cr/Cl (mL/min)														
	maior ou igual a 70			Não são necessárias modificações de dose											
	50 a menos de 70			Reduzir a cisplatina em 25%											
	30 a menos de 50			Reduzir o fluorouracila em 25% e omitir a cisplatina e considerar a substituição da cisplatina pela carboplatina											
	menos de 30			Reduzir o fluorouracila em 50% e omitir a cisplatina e considerar a substituição da cisplatina pela carboplatina											
	Insuficiência hepática														
	Disfunção hepática														
	Leve			Não são necessárias modificações de dose											
	Moderado			Reduzir o fluorouracila em 25%											
	Grave			Reduzir o fluorouracila em 50%											
	Neuropatia periférica														
	Segundo, Terceiro ou Quarto Grau			Omitir a cisplatina e considerar substituir a cisplatina por carboplatina											
	Mucosite e estomatite														

	Segundo Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir o fluorouracila em 25% Terceira ocorrência: Reduzir o fluorouracila em 50% Quarta ocorrência: Omitir fluorouracila
	Terceiro ou Quarto Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir o fluorouracil em 50% Segunda ocorrência: Omitir o fluorouracil
	Diarréia	
	Segundo Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir fluorouracil em 25% Terceira ocorrência: Reduzir fluorouracil em 50% Quarta ocorrência: Omitir fluorouracila
	Terceiro ou Quarto Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir o fluorouracil em 50% Segunda ocorrência: Omitir o fluorouracil
	Síndrome mão-pé (ligação à síndrome mão-pé) (eritrodisestesia palmar-plantar)	
	Segundo Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir fluorouracil em 25% Terceira ocorrência: Reduzir fluorouracil em 50% Quarta ocorrência: Omitir fluorouracila
	Terceiro Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir o fluorouracil em 50% Segunda ocorrência: Omitir o fluorouracil
Referência: 1. SMYTH, E. C.; et al; ESMO Guidelines Committee. Gastric CANCER: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up; Ann Oncology; Nº. 27; V. 5; Pages: 38-49; 2016. 2. VAN HAGEN, P.; et al. Preoperative chemoradiotherapy for esophageal or junctional câncer; New England Journal of Medicine; Nº. 366; Pages: 2074; 2084; 2012.		

Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo	
Cisplatina Fluorouracila Concomitante Radioterapia (RTOG 85-01)	1º.	Akynzeo 300mg/0,56mg (não SUS) Cápsula ou	1 Cápsula	V.O	N.A	D1	28 dias Radioterapia no D1 e D29 Concomitante Quimioterapia Endovenosa	2 ciclos	Alto	D1: 7:00 D3: 2:00	
		Ondansetrona	16mg	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1					
	2º.	Dexametasona	10mg								
	3º.	Cloreto de Potássio 19,1%	1 Ampolas	E.V S.F 0,9% 1000mL	90 minutos	D1					
		Sulfato de Magnésio 10% 1000mg	1 Ampola								
	4º.	Cisplatina	75mg/m²	E.V S.F 0,9% 500mL	120 minutos	D1					
	4º.	Manitol 20%	1 Frasco	250mL	120 minutos	D1					
	5º.	Fluorouracila	1000mg/m²	E.V Infusor Elastomérico Volume Final 99mL	2 bolsas de 48 horas	D1-D4					
	6º.	Hidratação	1 Frasco	E.V S.F 0,9% 1000mL	50 minutos	D1					
	7º.	Dexametasona Comprimido 4mg	4mg	V.O	N.A	D2-D4 12/12 horas					
	8º.	Ondansetrona Comprimido 8mg	8mg	V.O	N.A	D2-D4 12/12 horas SUS					
	Ajustes posológicos:										
	Toxicidade hematológica										
	Contagem Absoluta de Neutrófilos x 10 ⁹ /L (exame de sangue pré-tratamento)										
	1.000 a menos de 1.500			O tratamento deve continuar se o paciente estiver clinicamente bem							
	500 a menos de 1.000			Adiar o tratamento até a recuperação							
	menos de 500			Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir a cisplatina e o fluorouracil em 25% nos ciclos subsequentes							
	Neutropenia febril			Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir a cisplatina e o fluorouracil em 25% nos ciclos subsequentes							
	Plaquetas x 10 ⁹ /L (exame de sangue pré-tratamento)										
	75 a menos de 100			A recomendação geral é adiar, porém se o paciente estiver clinicamente bem pode ser apropriado continuar o tratamento							
	50 a menos de 75			Adiar o tratamento até a recuperação							
	menos de 50			Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir a cisplatina e o fluorouracil em 25% nos ciclos subsequentes							
Insuficiência renal											
Cr/Cl (mL/min)											
maior ou igual a 70			Não são necessárias modificações de dose								
50 a menos de 70			Reduzir a cisplatina em 25%								
30 a menos de 50			Reduzir o fluorouracila em 25% e omitir a cisplatina e considerar a substituição da cisplatina pela carboplatina								
menos de 30			Reduzir o fluorouracila em 50% e omitir a cisplatina e considerar a substituição da cisplatina pela carboplatina								
Insuficiência hepática											
Disfunção hepática											
Leve			Não são necessárias modificações de dose								
Moderado			Reduzir o fluorouracila em 25%								
Grave			Reduzir o fluorouracila em 50%								
Neuropatia periférica											
Segundo, Terceiro ou Quarto Grau			Omitir a cisplatina e considerar substituir a cisplatina por carboplatina								
Mucosite e estomatite											

	Segundo Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir o fluorouracila em 25% Terceira ocorrência: Reduzir o fluorouracila em 50% Quarta ocorrência: Omitir fluorouracila
	Terceiro ou Quarto Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir o fluorouracil em 50% Segunda ocorrência: Omitir o fluorouracil
	Diarréia	
	Segundo Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir fluorouracil em 25% Terceira ocorrência: Reduzir fluorouracil em 50% Quarta ocorrência: Omitir fluorouracila
	Terceiro ou Quarto Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir o fluorouracil em 50% Segunda ocorrência: Omitir o fluorouracil
	Síndrome mão-pé (ligação à síndrome mão-pé) (eritrodisestesia palmar-plantar)	
	Segundo Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir fluorouracil em 25% Terceira ocorrência: Reduzir fluorouracil em 50% Quarta ocorrência: Omitir fluorouracila
	Terceiro Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir o fluorouracil em 50% Segunda ocorrência: Omitir o fluorouracil
Referência: 1. SMYTH, E. C.; et al; ESMO Guidelines Committee. Gastric CANCER: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up; Ann Oncology; Nº. 27; V. 5; Pages: 38-49; 2016. 2. VAN HAGEN, P.; et al. Preoperative chemoradiotherapy for esophageal or junctional câncer; New England Journal of Medicine; Nº. 366; Pages: 2074; 2084; 2012.		

Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo
	1º.	Difenidramina	50mg	E.V S.F 0,9% 100mL	30 minutos	D1	21 dias	T.L. P.D.	Baixo	2:30
	2º.	Cimetidina	300mg	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1				
	3º.	Dexametasona	20mg	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1				
	4º.	Docetaxel	75mg/m²	E.V S.F 0,9% 250mL [0,3-0,74mg/mL]	60 minutos	D1				
	5º.	S.F 0,9%	1 Frasco	E.V S.F 0,9% 100mL	10 minutos	D1				
	6º.	Dexametasona Comprimido 4mg	4mg	V.O	N.A	D2-D4 12/12 horas				
Docetaxel 60mg/m² a cada 3 semanas mostrou um benefício semelhante em um dos principais ensaios e deve ser fortemente considerada como a dose inicial em pacientes, especialmente aqueles com status de desempenho e toxicidade ruins.										
Ajustes posológicos:										
Docetaxel	Toxicidade hematológica									
	Contagem Absoluta de Neutrófilos x 10 ⁹ /L (exame de sangue pré-tratamento)									
	1.000 a menos de 1.500		O tratamento deve continuar se o paciente estiver clinicamente bem.							
	500 a menos de 1.000		Adiar o tratamento até a recuperação							
	menos de 500		Atrasar o tratamento até a recuperação e reduzir o docetaxel em 25% nos ciclos subsequentes							
	Neutropenia febril		Atrasar o tratamento até a recuperação e reduzir o docetaxel em 25% nos ciclos subsequentes							
	Plaquetas x 10 ⁹ /L (exame de sangue pré-tratamento)									
	75 a menos de 100		O tratamento;							
	50 a menos de 75		Adiar o tratamento até a recuperação							
	menos de 50		Atrasar o tratamento até a recuperação e reduzir o docetaxel em 25% nos ciclos subsequentes							
	Insuficiência renal									
	Não são necessárias modificações de dose									
	Insuficiência hepática									
	Disfunção hepática									
	Mínimo			Reduzir o docetaxel em 25%						
	Leve			Reduzir o docetaxel em 50%						
	Moderado/grave			Omitir docetaxel						
	Neuropatia periférica									
	Segundo Grau que está presente no início do próximo ciclo			Reduzir o docetaxel em 25%; se persistir, reduzir o docetaxel em 50%						
	Terceiro ou Quarto Grau			Omitir docetaxel						
	Mucosite e estomatite									
	Segundo Grau			Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir o docetaxel em 25% Terceira ocorrência: Reduzir o docetaxel em 50% Quarta ocorrência: Omitir docetaxel						
	Terceiro ou Quarto Grau			Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir o docetaxel em 50% Segunda ocorrência: Omitir o docetaxel						
	Referência:									
1. Kang, J. H., S. I. Lee, H. Lim do, et al. 2012. "Salvage chemotherapy for pretreated gastric cancer: a randomized phase III trial comparing chemotherapy plus best supportive care with best supportive care alone." J Clin Oncol 30(13):1513-1518.										
2. Ford, H. E., A. Marshall, J. A. Bridgewater, et al. 2014. "Docetaxel versus active symptom control for refractory oesophagogastric adenocarcinoma (COUGAR-02): an open-label, phase 3 randomised controlled trial." Lancet Oncol 15(1):78-86.										

Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo					
ECF Cisplatina Epirrubicina Fluorouracila	1º.	Akynzeo 300mg/0,56mg (não SUS) Cápsula ou	1 Cápsula	V.O	N.A	D1	21 dias	6 Ciclos (3 ciclos antes da cirurgia e 3 ciclos de terapia adjuvante pós-cirurgia)	Alto	D1: 5:30 Trocas de Infusor: 2:00					
		Ondansetrona	16mg	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1									
	2º.	Dexametasona	20mg												
	3º.	Epirrubicina	50mg/m²	E.V S.F 0,9% 100mL	10 minutos	D1									
	4º.	Cloreto de Potássio 19,1%	1 Ampola	E.V S.F 0,9% 1000mL	90 minutos	D1									
		Sulfato de Magnésio 10% 1000mg	1 Ampola												
	5º.	Cisplatina	60mg/m²	E.V S.F 0,9% 500mL	120 minutos	D1									
	5º.	Manitol 20%	1 Frasco	250mL	120 minutos	D1									
	6º.	Fluorouracila	200mg/m²/dia	E.V Infusor Elastomérico Volume Final 99mL	7 bolsas de 48 horas	D1-D21									
	7º.	Hidratação	1 Frasco	E.V S.F 0,9% 1000mL	50 minutos	D1									
	8º.	Dexametasona Comprimido 4mg	4mg	V.O	N.A	D2-D4 12/12 horas									
	9º.	Ondansetrona Comprimido 8mg	8mg	V.O	N.A	D2-D4 12/12 horas SUS									
	Ajustes posológicos:														
	Toxicidade hematológica														
	Contagem Absoluta de Neutrófilos x 10³/L (exame de sangue pré-tratamento)														
	1.000 a menos de 1.500			O tratamento deve continuar se o paciente estiver clinicamente bem											
	500 a menos de 1.000			Adiar o tratamento até a recuperação e reduzir a epirrubicina em 25%											
	menos de 500			Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir a epirrubicina, a cisplatina e o fluorouracil em 25% nos ciclos subsequentes											
	Neutropenia febril			Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir a cisplatina, a epirrubicina e o fluorouracil em 25% nos ciclos subsequentes											
Plaquetas x 10³/L (exame de sangue pré-tratamento)															
75 a menos de 100			A recomendação geral é adiar, porém se o paciente estiver clinicamente bem pode ser apropriado continuar o tratamento												
50 a menos de 75			Adiar o tratamento até a recuperação e reduzir a epirrubicina em 25%												
menos de 50			Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir a cisplatina, a epirrubicina e o fluorouracil em 25% nos ciclos subsequentes												
Insuficiência renal															
Cr/Cl (mL/min)															
maior ou igual a 70			Não são necessárias modificações de dose												
50 a menos de 70			Reduzir a cisplatina e a epirrubicina em 25%												
30 a menos de 50			Reduzir o fluorouracila e a epirrubicina em 25% e omitir a cisplatina e considerar a substituição da cisplatina pela carboplatina												
menos de 30			Reduzir o fluorouracila em 50%, epirrubicina em 25% e omitir a cisplatina e considerar a substituição da cisplatina pela carboplatina												
Insuficiência hepática															
Disfunção hepática															
Leve			Reduzir a epirrubicina em 25%												
Moderado			Reduzir o fluorouracila em 25%, Reduzir a epirrubicina em 50%												
Grave			Reduzir o fluorouracila em 50%, Omitir epirrubicina												

Neuropatia periférica	
Segunda, Terceiro ou Quarto Grau	Omitir a cisplatina e considerar substituir a cisplatina por carboplatina
Mucosite e estomatite	
Segundo Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir o fluorouracila, epirrubicina em 25% Terceira ocorrência: Reduzir o fluorouracila, epirrubicina em 50% Quarta ocorrência: Omitir fluorouracila e a epirrubicina
Terceiro ou Quarto Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir o fluorouracil e epirrubicina em 50% Segunda ocorrência: Omitir o fluorouracil e a epirrubicina
Diarréia	
Segundo Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir o fluorouracil e epirrubicina em 25% Terceira ocorrência: Reduzir o fluorouracil e epirrubicina em 50% Quarta ocorrência: Omitir fluorouracila e a epirrubicina
Terceiro ou Quarto Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir o fluorouracil e a epirrubicina em 25% Segunda ocorrência: Omitir o fluorouracil e a epirrubicina
Síndrome mão-pé (ligação à síndrome mão-pé) (eritrodisestesia palmar-plantar)	
Segundo Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir fluorouracil e a epirrubicina em 25% Terceira ocorrência: Reduzir fluorouracil e a epirrubicina em 50% Quarta ocorrência: Omitir o fluorouracil e a epirrubicina
Terceiro Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir o fluorouracil e a epirrubicina em 50% Segunda ocorrência: Omitir o fluorouracil e a epirrubicina

Referência:

1. Cunningham, D., W. H. Allum, S. P. Stenning, et al. 2006. "Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer." N Engl J Med 355(1):11-20

Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo	
ECX Capecitabina Cisplatina Epirrubicina	1º.	Akynzeo 300mg/0,56mg (não SUS) Cápsula ou	1 Cápsula	V.O	N.A	D1	21 dias	6 Ciclos (3 ciclos antes da cirurgia e 3 ciclos de terapia adjuvante pós-cirurgia)	Alto	D1: 4:30 Trocas de Infusor: 2:00	
		Ondansetrona	16mg	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1					
	2º.	Dexametasona	20mg	E.V S.F 0,9% 100mL	10 minutos	D1					
	3º.	Epirrubicina	50mg/m²	E.V S.F 0,9% 100mL	90 minutos	D1					
	4º.	Cloreto de Potássio 19,1%	1 Ampola	E.V S.F 0,9% 1000mL	120 minutos	D1					
		Sulfato de Magnésio 10% 1000mg	1 Ampola	250mL	120 minutos	D1					
	5º.	Cisplatina	60mg/m²	E.V S.F 0,9% 500mL	Tomadas 12/12 horas	D1-D21					
	5º.	Manitol 20%	1 Frasco	E.V S.F 0,9% 1000mL	50 minutos	D1					
	6º.	Capecitabina 150mg 500mg	625mg/m²	V.O	N.A	D2-D4 12/12 horas					
	7º.	Hidratação	1 Frasco	V.O	N.A	D2-D4 12/12 horas SUS					
	8º.	Dexametasona Comprimido 4mg	4mg								
	9º.	Ondansetrona Comprimido 8mg	8mg								
	Ajustes posológicos:										
	Toxicidade hematológica										
	Contagem Absoluta de Neutrófilos x 10³/L (exame de sangue pré-tratamento)										
	1.000 a menos de 1.500			O tratamento deve continuar se o paciente estiver clinicamente bem							
	500 a menos de 1.000			Adiar o tratamento até a recuperação e reduzir a epirrubicina em 25%							
	menos de 500			Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir a epirrubicina, a cisplatina e a capecitabina em 25% nos ciclos subsequentes							
	Neutropenia febril			Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir a cisplatina, a epirrubicina e a capecitabina em 25% nos ciclos subsequentes							
	Plaquetas x 10³/L (exame de sangue pré-tratamento)										
	75 a menos de 100			A recomendação geral é adiar, porém se o paciente estiver clinicamente bem pode ser apropriado continuar o tratamento							
	50 a menos de 75			Adiar o tratamento até a recuperação e reduzir a epirrubicina em 25%							
	menos de 50			Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir a cisplatina, a epirrubicina e a capecitabina em 25% nos ciclos subsequentes							
	Insuficiência renal										
	Cr/Cl (mL/min)										
maior ou igual a 70			Não são necessárias modificações de dose								
50 a menos de 70			Reduzir a cisplatina e a epirrubicina em 25%								
30 a menos de 50			Reduzir a capecitabina e a epirrubicina em 25% e omitir a cisplatina e considerar a substituição da cisplatina pela carboplatina								
menos de 30			Reduzir epirrubicina e a capecitabina em 25% e omitir a cisplatina e considerar a substituição da cisplatina pela carboplatina								
Insuficiência hepática											
Disfunção hepática											
Leve			Reduzir a epirrubicina e a capecitabina em 25%								
Moderado			Reduzir a epirrubicina e a capecitabina em 50%								
Grave			Omitir epirrubicina								
Hiperbilirrubinemia de Terceiro ou Quarto Grau relacionada ao tratamento			Adiar o tratamento até que a toxicidade passe para Segundo Grau ou menos e reduzir a dose de capecitabina para ciclos subsequentes conforme recomendado acima								

Neuropatia periférica	
Segunda, Terceiro ou Quarto Grau	Omitir a cisplatina e considerar substituir a cisplatina por carboplatina
Mucosite e estomatite	
Segundo Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir epirrubicina e capecitabina em 25% Terceira ocorrência: Reduzir epirrubicina e a capecitabina em 50% Quarta ocorrência: Omitir a epirrubicina e a capecitabina
Terceiro ou Quarto Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir epirrubicina e a capecitabina em 50% Segunda ocorrência: Omitir a epirrubicina e a capecitabina
Diarréia	
Segundo Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir epirrubicina e a capecitabina em 25% Terceira ocorrência: Reduzir epirrubicina e a capecitabina em 50% Quarta ocorrência: Omitir a epirrubicina e a capecitabina
Terceiro ou Quarto Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir a epirrubicina e capecitabina em 25% Segunda ocorrência: Omitir a epirrubicina e a capecitabina
Síndrome mão-pé (ligação à síndrome mão-pé) (eritrodisestesia palmar-plantar)	
Segundo Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir a epirrubicina e a capecitabina em 25% Terceira ocorrência: Reduzir a epirrubicina e a capecitabina em 50% Quarta ocorrência: Omitir a epirrubicina e a capecitabina
Terceiro Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir a epirrubicina e capecitabina em 50% Segunda ocorrência: Omitir a epirrubicina e a capecitabina
Referência: 1. Cunningham, D., W. H. Allum, S. P. Stenning, et al. 2006. "Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer." N Engl J Med 355(1):11-20. 2. Cunningham, D., N. Starling, S. Rao, et al. 2008. "Capecitabine and oxaliplatin for advanced esophagogastric cancer." N Engl J Med 358(1):36-46. 3. Bang, Y. J., Y. W. Kim, H. K. Yang, et al. 2012. "Adjuvant capecitabine and oxaliplatin for gastric cancer after D2 gastrectomy (CLASSIC): a phase 3 open-label, randomised controlled trial." Lancet 379(9813):315-321. 4. Leong, T., B. M. Smithers, M. Michael, et al. 2015. "TOPGEAR: a randomised phase III trial of perioperative ECF chemotherapy versus preoperative chemoradiation plus perioperative ECF chemotherapy for resectable gastric cancer (an international, intergroup trial of the AGITG/TROG/EORTC/NCIC CTG)." BMC Cancer 15:532.	

Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo				
EOF Epirrubicina Fluorouracila Oxaliplatina	1º.	Akynzeo 300mg/0,56mg (não SUS) Cápsula ou	1 Cápsula	V.O	N.A	D1	21 dias	P.D T.L	Alto	D1: 4:30 Trocas de Infusor: 2:00				
		Ondansetrona	16mg	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1								
	2º.	Dexametasona	20mg											
	3º.	Difenidramina	50mg	E.V S.F 0,9% 100mL	30 minutos	D1								
	4º.	Cimetidina	300mg	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1								
	5º.	Epirrubicina	50mg/m²	E.V S.F 0,9% 100mL	10 minutos	D1								
	6º.	Oxaliplatina	130mg/m²	E.V S.G 5% 500mL [>0,2mg/mL]	120 minutos	D1								
	7º.	Fluorouracila	200mg/m²/dia	E.V Infusor Elastomérico Volume Final 99mL	7 bolsas de 48 horas	D1-D21								
	8º.	Hidratação	1 Frasco	E.V S.F 0,9% 1000mL	50 minutos	D1								
	9º.	Dexametasona Comprimido 4mg	4mg	V.O	N.A	D2-D4 12/12 horas								
	10º.	Ondansetrona Comprimido 8mg	8mg	V.O	N.A	D2-D4 12/12 horas SUS								
	Ajustes posológicos:													
	Toxicidade hematológica													
	Contagem Absoluta de Neutrófilos x 10³/L (exame de sangue pré-tratamento)													
	1.000 a menos de 1.500			O tratamento deve continuar se o paciente estiver clinicamente bem										
	500 a menos de 1.000			Adiar o tratamento até a recuperação e reduzir a oxaliplatina, a epirrubicina em 25%										
	menos de 500			Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir a oxaliplatina, a epirrubicina e o fluorouracil em 25% nos ciclos subsequentes										
	Neutropenia febril			Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir a oxaliplatina, a epirrubicina e o fluorouracil em 25% nos ciclos subsequentes										
	Plaquetas x 10³/L (exame de sangue pré-tratamento)													
	75 a menos de 100			A recomendação geral é adiar, porém se o paciente estiver clinicamente bem pode ser apropriado continuar o tratamento										
50 a menos de 75			Adiar o tratamento até a recuperação e reduzir a oxaliplatina, a epirrubicina em 25%											
menos de 50			Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir a oxaliplatina¹¹, a epirrubicina e o fluorouracil em 25% nos ciclos subsequentes											
Insuficiência renal														
Cr/Cl (mL/min)														
maior ou igual a 70			Não são necessárias modificações de dose											
50 a menos de 70			Reduzir a oxaliplatina e a epirrubicina em 25%											
30 a menos de 50			Reduzir o fluorouracila e a oxaliplatina e a epirrubicina em 25%											
menos de 30			Reduzir o fluorouracila e a oxaliplatina e a epirrubicina em 50%											
Insuficiência hepática														
Disfunção hepática														
Leve			Reduzir a epirrubicina, a oxaliplatina em 25%											
Moderado			Reduzir o fluorouracila e a oxaliplatina em 25%, Reduzir a epirrubicina em 50%											
Grave			Reduzir o fluorouracila e a oxaliplatina em 50%, Omitir epirrubicina											
Neuropatia periférica														
Segundo Grau que está presente no início do próximo ciclo			Reduzir e oxaliplatina em 25%; se persistente, reduzir a oxaliplatina em 50%											

Terceiro ou Quarto Grau	Omitir oxaliplatina
Disestesia laringofaríngea aguda	Aumentar o tempo de infusão de oxaliplatina para 6 horas
Mucosite e estomatite	
Segundo Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir o fluorouracila, epirrubicina e a oxaliplatina em 25% Terceira ocorrência: Reduzir o fluorouracila, epirrubicina e a oxaliplatina em 50% Quarta ocorrência: Omitir fluorouracila, a oxaliplatina e a epirrubicina
Terceiro ou Quarto Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir o fluorouracil, a oxaliplatina e epirrubicina em 50% Segunda ocorrência: Omitir o fluorouracil, a oxaliplatina e a epirrubicina
Diarréia	
Segundo Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir o fluorouracil, a oxaliplatina e epirrubicina em 25% Terceira ocorrência: Reduzir o fluorouracil e epirrubicina, a oxaliplatina em 50% Quarta ocorrência: Omitir fluorouracila e a epirrubicina
Terceiro ou Quarto Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir o fluorouracil, a oxaliplatina e a epirrubicina em 25% Segunda ocorrência: Omitir o fluorouracil, a oxaliplatina e a epirrubicina
Síndrome mão-pé (ligação à síndrome mão-pé) (eritrodisestesia palmar-plantar)	
Segundo Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir fluorouracil, a oxaliplatina e a epirrubicina em 25% Terceira ocorrência: Reduzir fluorouracil, a oxaliplatina e a epirrubicina em 50% Quarta ocorrência: Omitir o fluorouracil, a oxaliplatina e a epirrubicina
Terceiro Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir fluorouracil, a oxaliplatina e a epirrubicina em 50% Segunda ocorrência: Omitir o fluorouracil, a oxaliplatina e a epirrubicina

Referência:

1. Mohammad, N. H., E. ter Veer, L. Ngai, et al. 2015. "Optimal first-line chemotherapeutic treatment in patients with locally advanced or metastatic esophagogastric carcinoma: triplet versus doublet chemotherapy: a systematic literature review and meta-analysis." Cancer Metastasis Rev 34(3): 429-441.
2. Cunningham, D., N. Starling, S. Rao, et al. 2008. "Capecitabine and oxaliplatin for advanced esophagogastric cancer." N Engl J Med 358(1):36-46.

Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo
EOX Capecitabina Oxaliplatina Epirrubicina	1º.	Akynzeo 300mg/0,56mg (não SUS) Cápsula ou	1 Cápsula	V.O	N.A	D1	21 dias	P.D T.L	Alto	D1: 4:30 Trocas de Infusor: 2:00
		Ondansetrona	16mg	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1				
	2º.	Dexametasona	20mg							
	3º.	Difenidramina	50mg	E.V S.F 0,9% 100mL	30 minutos	D1				
	4º.	Cimetidina	300mg	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1				
	5º.	Epirrubicina	50mg/m²	E.V S.F 0,9% 100mL	10 minutos	D1				
	6º.	Oxaliplatina	130mg/m²	E.V S.G 5% 500mL [>0,2mg/mL]	120 minutos	D1				
	7º.	Capecitabina 150mg 500mg	625mg/m²	V.O	Tomadas 12/12 horas	D1-D21				
	8º.	Hidratação	1 Frasco	E.V S.F 0,9% 1000mL	50 minutos	D1				
	9º.	Dexametasona Comprimido 4mg	4mg	V.O	N.A	D2-D4 12/12 horas				
	10º.	Ondansetrona Comprimido 8mg	8mg	V.O	N.A	D2-D4 12/12 horas SUS				
Ajustes posológicos:										
Toxicidade hematológica										
Contagem Absoluta de Neutrófilos x 10³/L (exame de sangue pré-tratamento)										
1.000 a menos de 1.500			O tratamento deve continuar se o paciente estiver clinicamente bem							
500 a menos de 1.000			Adiar o tratamento até a recuperação e reduzir a epirrubicina, a capecitabina e a oxaliplatina em 25%							
menos de 500			Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir a epirrubicina, a oxaliplatina e a capecitabina em 25% nos ciclos subsequentes							
Neutropenia febril			Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir a oxaliplatina, a epirrubicina e a capecitabina em 25% nos ciclos subsequentes							
Plaquetas x 10³/L (exame de sangue pré-tratamento)										
75 a menos de 100			A recomendação geral é adiar, porém se o paciente estiver clinicamente bem pode ser apropriado continuar o tratamento							
50 a menos de 75			Adiar o tratamento até a recuperação e reduzir a epirrubicina, a oxaliplatina em 25%							
menos de 50			Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir a oxaliplatina, a epirrubicina e a capecitabina em 25% nos ciclos subsequentes							
Insuficiência renal										
Cr/Cl (mL/min)										
maior ou igual a 70				Não são necessárias modificações de dose						
50 a menos de 70				Reduzir a cisplatina e a epirrubicina em 25%						
30 a menos de 50				Reduzir a capecitabina, a oxaliplatina e a epirrubicina em 25%						
menos de 30				Reduzir a capecitabina, a oxaliplatina e a epirrubicina em 25%						
Insuficiência hepática										
Disfunção hepática										
Leve				Reduzir a epirrubicina e a capecitabina em 25%						
Moderado				Reduzir a epirrubicina e a capecitabina em 50%						
Grave				Omitir epirrubicina, reduzir oxaliplatina em 25%						
Hiperbilirrubinemia de Terceiro ou Quarto Grau relacionada ao tratamento				Adiar o tratamento até que a toxicidade passe para Segundo Grau ou menos e reduzir a dose de capecitabina para ciclos subsequentes conforme recomendado acima						
Mucosite e estomatite										
Segundo Grau			Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma:							

		Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir epirrubicina, a oxaliplatina e capecitabina em 25% Terceira ocorrência: Reduzir epirrubicina, a oxaliplatina e a capecitabina em 50% Quarta ocorrência: Omitir a epirrubicina e a capecitabina
	Terceiro ou Quarto Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir epirrubicina, a oxaliplatina e a capecitabina em 50% Segunda ocorrência: Omitir a epirrubicina e a capecitabina
Diarréia		
	Segundo Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir epirrubicina, a oxaliplatina e a capecitabina em 25% Terceira ocorrência: Reduzir epirrubicina e a, a oxaliplatina capecitabina em 50% Quarta ocorrência: Omitir a epirrubicina e a capecitabina
	Terceiro ou Quarto Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir a epirrubicina, a oxaliplatina e capecitabina em 25% Segunda ocorrência: Omitir a epirrubicina e a capecitabina
Síndrome mão-pé (ligação à síndrome mão-pé) (eritrodisestesia palmar-plantar)		
	Segundo Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir a epirrubicina, a oxaliplatina e a capecitabina em 25% Terceira ocorrência: Reduzir a epirrubicina, a oxaliplatina e a capecitabina em 50% Quarta ocorrência: Omitir a epirrubicina e a capecitabina
	Terceiro Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir a epirrubicina, a oxaliplatina e capecitabina em 50% Segunda ocorrência: Omitir a epirrubicina e a capecitabina
Neuropatia periférica		
	Segundo Grau que está presente no início do próximo ciclo	Reduzir e oxaliplatina em 25%; se persistente, reduzir a oxaliplatina em 50%
	Terceiro ou Quarto Grau	Omitir oxaliplatina
	Disestesia laringofaríngea aguda	Aumentar o tempo de infusão de oxaliplatina para 6 horas
Referência: 1. Cunningham, D., W. H. Allum, S. P. Stenning, et al. 2006. "Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer." N Engl J Med 355(1):11-20. 2. Cunningham, D., N. Starling, S. Rao, et al. 2008. "Capecitabine and oxaliplatin for advanced esophagogastric cancer." N Engl J Med 358(1):36-46. 3. Bang, Y. J., Y. W. Kim, H. K. Yang, et al. 2012. "Adjuvant capecitabine and oxaliplatin for gastric cancer after D2 gastrectomy (CLASSIC): a phase 3 open-label, randomised controlled trial." Lancet 379(9813):315-321. 4. Leong, T., B. M. Smithers, M. Michael, et al. 2015. "TOPGEAR: a randomised phase III trial of perioperative ECF chemotherapy versus preoperative chemoradiation plus perioperative ECF chemotherapy for resectable gastric cancer (an international, intergroup trial of the AGITG/TROG/EORTC/NCIC CTG)." BMC Cancer 15:532.		

Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo																																																																																				
FLOT Ácido Folínico Docetaxel Fluorouracila Oxaliplatina	1º.	Akynzeo 300mg/0,56mg (não SUS) Cápsula ou	1 Cápsula	V.O	N.A	D1	14 dias	8 ciclos	Moderado	5:30																																																																																				
		Ondansetrona	16mg	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1																																																																																								
	2º.	Dexametasona	10mg																																																																																											
	3º.	Difenidramina	50mg	E.V S.F 0,9% 100mL	30 minutos	D1																																																																																								
	4º.	Cimetidina	300mg	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1																																																																																								
	5º.	Oxaliplatina	85mg/m²	E.V S.G 5% 500mL [>0,2mg/mL]	120 minutos	D1																																																																																								
	6º.	Docetaxel	50mg/m²	E.V S.F 0,9% 250mL [0,3-0,74mg/mL]	60 minutos	D1																																																																																								
	7º.	S.F 0,9%	1 Frasco	E.V S.F 0,9% 100mL	10 minutos	D1																																																																																								
	8º.	Fluorouracila	2600mg/m²	E.V Infusor Elastomérico Volume Final: 146mL	24 horas Contínuo	D1																																																																																								
	9º.	Dexametasona Comprimido 4mg	4mg	V.O	N.A	D2-D4 12/12 horas																																																																																								
	10º.	Ondansetrona Comprimido 8mg	8mg	V.O	N.A	D2-D4 12/12 horas SUS																																																																																								
	Ajustes posológicos: Todas as reduções de dose são calculadas como uma percentagem da dose inicial.																																																																																													
	<table><tr><th colspan="4">Toxicidade hematológica</th></tr><tr><th colspan="4">Contagem Absoluta de Neutrófilos x 10³/L (exame de sangue pré-tratamento)</th></tr><tr><td colspan="2">500 a menos de 1.000</td><td colspan="3">Adie o tratamento até a recuperação e mantenha a dose. Teste recomendado uso de G-CSF</td></tr><tr><td colspan="2">menos de 500</td><td colspan="3">Adiar o tratamento até a recuperação, o estudo recomendou o uso de G-CSF nos ciclos subsequentes. Se o paciente já estiver tomando G-CSF, considerar reduzir a oxaliplatina, fluorouracil e docetaxel em 25% nos ciclos subsequentes</td></tr><tr><td colspan="2">Neutropenia febril</td><td colspan="3">Adiar o tratamento até a recuperação, o estudo recomendou o uso de G-CSF nos ciclos subsequentes. Se o paciente já estiver tomando G-CSF, considerar reduzir a oxaliplatina, fluorouracil e docetaxel em 25% nos ciclos subsequentes</td></tr><tr><th colspan="4">Plaquetas x 10³/L (exame de sangue pré-tratamento)</th></tr><tr><td colspan="2">50 a menos de 75</td><td colspan="3">Adiar o tratamento até a recuperação</td></tr><tr><td colspan="2">menos de 50</td><td colspan="3">Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir a oxaliplatina, fluorouracil e docetaxel em 25% nos ciclos subsequentes</td></tr><tr><th colspan="4">Recomendações de dosagem renal</th></tr><tr><td>Cl/Cr (mL/min/1,73m²)</td><td colspan="2">Docetaxel</td><td colspan="2">Fluorouracila</td><td colspan="2">Oxaliplatina</td></tr><tr><td>≥60</td><td colspan="2">Dose completa</td><td colspan="2">Dose completa</td><td colspan="2">Dose completa</td></tr><tr><td>45-59</td><td colspan="2">Dose completa</td><td colspan="2">Dose completa</td><td colspan="2">Dose completa</td></tr><tr><td>30-44</td><td colspan="2">Dose completa</td><td colspan="2">Dose completa</td><td colspan="2">Dose completa</td></tr><tr><td>15-29</td><td colspan="2">Considere redução de 25%</td><td colspan="2">Considere redução de 25%</td><td colspan="2">Considere redução de 25%</td></tr><tr><td><15 (sem terapia de substituição renal)</td><td colspan="2">Protocolo alternativo</td><td colspan="2">Protocolo alternativo</td><td colspan="2">Protocolo alternativo</td></tr></table>											Toxicidade hematológica				Contagem Absoluta de Neutrófilos x 10³/L (exame de sangue pré-tratamento)				500 a menos de 1.000		Adie o tratamento até a recuperação e mantenha a dose. Teste recomendado uso de G-CSF			menos de 500		Adiar o tratamento até a recuperação, o estudo recomendou o uso de G-CSF nos ciclos subsequentes. Se o paciente já estiver tomando G-CSF, considerar reduzir a oxaliplatina, fluorouracil e docetaxel em 25% nos ciclos subsequentes			Neutropenia febril		Adiar o tratamento até a recuperação, o estudo recomendou o uso de G-CSF nos ciclos subsequentes. Se o paciente já estiver tomando G-CSF, considerar reduzir a oxaliplatina, fluorouracil e docetaxel em 25% nos ciclos subsequentes			Plaquetas x 10³/L (exame de sangue pré-tratamento)				50 a menos de 75		Adiar o tratamento até a recuperação			menos de 50		Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir a oxaliplatina, fluorouracil e docetaxel em 25% nos ciclos subsequentes			Recomendações de dosagem renal				Cl/Cr (mL/min/1,73m²)	Docetaxel		Fluorouracila		Oxaliplatina		≥60	Dose completa		Dose completa		Dose completa		45-59	Dose completa		Dose completa		Dose completa		30-44	Dose completa		Dose completa		Dose completa		15-29	Considere redução de 25%		Considere redução de 25%		Considere redução de 25%		<15 (sem terapia de substituição renal)	Protocolo alternativo		Protocolo alternativo		Protocolo alternativo	
	Toxicidade hematológica																																																																																													
	Contagem Absoluta de Neutrófilos x 10³/L (exame de sangue pré-tratamento)																																																																																													
500 a menos de 1.000		Adie o tratamento até a recuperação e mantenha a dose. Teste recomendado uso de G-CSF																																																																																												
menos de 500		Adiar o tratamento até a recuperação, o estudo recomendou o uso de G-CSF nos ciclos subsequentes. Se o paciente já estiver tomando G-CSF, considerar reduzir a oxaliplatina, fluorouracil e docetaxel em 25% nos ciclos subsequentes																																																																																												
Neutropenia febril		Adiar o tratamento até a recuperação, o estudo recomendou o uso de G-CSF nos ciclos subsequentes. Se o paciente já estiver tomando G-CSF, considerar reduzir a oxaliplatina, fluorouracil e docetaxel em 25% nos ciclos subsequentes																																																																																												
Plaquetas x 10³/L (exame de sangue pré-tratamento)																																																																																														
50 a menos de 75		Adiar o tratamento até a recuperação																																																																																												
menos de 50		Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir a oxaliplatina, fluorouracil e docetaxel em 25% nos ciclos subsequentes																																																																																												
Recomendações de dosagem renal																																																																																														
Cl/Cr (mL/min/1,73m²)	Docetaxel		Fluorouracila		Oxaliplatina																																																																																									
≥60	Dose completa		Dose completa		Dose completa																																																																																									
45-59	Dose completa		Dose completa		Dose completa																																																																																									
30-44	Dose completa		Dose completa		Dose completa																																																																																									
15-29	Considere redução de 25%		Considere redução de 25%		Considere redução de 25%																																																																																									
<15 (sem terapia de substituição renal)	Protocolo alternativo		Protocolo alternativo		Protocolo alternativo																																																																																									
<table><tr><th colspan="2">Insuficiência hepática</th></tr><tr><th colspan="2">Disfunção hepática</th></tr><tr><td>Leve</td><td>Reduzir o docetaxel em 25%</td></tr><tr><td>Moderado</td><td>Reduzir o docetaxel em 50% e o fluorouracil em 25%</td></tr><tr><td>Grave</td><td>Omitir o docetaxel e reduzir o fluorouracil em 50%</td></tr></table>											Insuficiência hepática		Disfunção hepática		Leve	Reduzir o docetaxel em 25%	Moderado	Reduzir o docetaxel em 50% e o fluorouracil em 25%	Grave	Omitir o docetaxel e reduzir o fluorouracil em 50%																																																																										
Insuficiência hepática																																																																																														
Disfunção hepática																																																																																														
Leve	Reduzir o docetaxel em 25%																																																																																													
Moderado	Reduzir o docetaxel em 50% e o fluorouracil em 25%																																																																																													
Grave	Omitir o docetaxel e reduzir o fluorouracil em 50%																																																																																													
<table><tr><th colspan="2">Neuropatia periférica</th></tr><tr><td>Segundo Grau que está presente no início do próximo ciclo</td><td>Reduzir docetaxel e oxaliplatina em 25%; se persistente, reduzir docetaxel e oxaliplatina em 50%</td></tr></table>											Neuropatia periférica		Segundo Grau que está presente no início do próximo ciclo	Reduzir docetaxel e oxaliplatina em 25%; se persistente, reduzir docetaxel e oxaliplatina em 50%																																																																																
Neuropatia periférica																																																																																														
Segundo Grau que está presente no início do próximo ciclo	Reduzir docetaxel e oxaliplatina em 25%; se persistente, reduzir docetaxel e oxaliplatina em 50%																																																																																													

Terceiro ou Quarto Grau	Omitir docetaxel e oxaliplatina
Disestesia laringofaríngea aguda	Aumentar o tempo de infusão de oxaliplatina para 6 horas
Mucosite e estomatite	
Segundo Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade seja resolvida para Primeiro Grau ou menos e reduzir as doses para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir docetaxel, oxaliplatina e fluorouracil em 25% Terceira ocorrência: Reduzir oxaliplatina, fluorouracil e docetaxel em 50% Quarta ocorrência: Suspender quimioterapia
Terceiro ou Quarto Grau	Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir as doses para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir docetaxel, oxaliplatina e fluorouracil em 50% Segunda ocorrência: Suspender quimioterapia
Diarréia	
Segundo Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade seja resolvida para Primeiro Grau ou menos e reduzir as doses para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir a oxaliplatina e o fluorouracil em 25% Terceira ocorrência: Reduzir a oxaliplatina e o fluorouracil em 50% Quarta ocorrência: Suspender quimioterapia
Terceiro ou Quarto Grau	Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir as doses para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir a oxaliplatina e o fluorouracil em 50% Segunda ocorrência: Suspender a quimioterapia
Síndrome mão-pé (ligação à síndrome mão-pé-eritrodisestesia palmar-plantar)	
Segundo Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir o fluorouracil em 25% Terceira ocorrência: Reduzir o fluorouracil em 50% Quarta ocorrência: Reter quimioterapia
Terceiro Grau	Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir as doses para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir o fluorouracil em 50% Segunda ocorrência: Suspender a quimioterapia

Referência:

1. AL-BATRAN S. E.; HOMANN, N.; PAULIGK, C.; et al.FLOT4-AIO Investigators. Perioperative chemotherapy with fluorouracil plus leucovorin, oxaliplatin, and docetaxel versus fluorouracil or capecitabine.

2. Plus cisplatin and epirubicin for locally advcaned, resectable gastric or gastro-esophageal junction adenocarcinoma (FLOT4): a randomised, phase 2/3 trial; Lancet; Nº. 393; Pages: 1948-1957; 2019.

Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo				
	1º.	Akynzeo 300mg/0,56mg (não SUS) Cápsula ou	1 Cápsula	V.O	N.A	D1	14 dias	6-12 ciclos	Moderado	4:30				
		Ondansetrona	16mg	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1								
	2º.	Dexametasona	10mg											
	3º.	Difenidramina	50mg	E.V S.F 0,9% 100mL	30 minutos	D1								
	4º.	Cimetidina	300mg	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1								
	5º.	Ácido Folínico	400mg/m²	E.V S.G 5% 210mL	120 minutos	D1								
		Oxaliplatina	85mg/m²	E.V S.G 5% 500mL [>0,2mg/mL]										
	6º.	Fluorouracila	400mg/m²	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1								
	7º.	S.F 0,9%	1 Frasco	E.V S.F 0,9% 100mL	10 minutos	D1								
	8º.	Fluorouracila	2400mg/m²	E.V Infusor Elastomérico Volume Final 95mL	46 horas Contínuo	D1								
9º.	Dexametasona Comprimido 4mg	4mg	V.O	N.A	D2-D4 12/12 horas									
10º.	Ondansetrona Comprimido 8mg	8mg	V.O	N.A	D2-D4 12/12 horas SUS									
FOLFOX Ácido Folínico Fluorouracila Oxaliplatina	Ajustes posológicos: A dose de folinato de cálcio (Leucovorin) permanece fixa e é adiada ou omitida se o bolus de fluorouracila for adiado ou omitido. Pode ser reduzida a dose do leucovorin se o mesmo for mantido na suspensão do bolus de fluorouracila.													
	Toxicidade hematológica													
	Contagem Absoluta de Neutrófilos x 10³/L (exame de sangue pré-tratamento)													
	500 a menos de 1.000		Adiar o tratamento até a recuperação e manter a dose											
	menos de 500		Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir a oxaliplatina e o fluorouracil em 25% nos ciclos subsequentes											
	Neutropenia febril		Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir a oxaliplatina e o fluorouracil em 25% nos ciclos subsequentes											
	Plaquetas x 10³/L (exame de sangue pré-tratamento)													
	75 a menos de 100		O tratamento deve continuar se o paciente estiver clinicamente bem											
	50 a menos de 75		Adiar o tratamento até a recuperação e manter a dose											
	menos de 50		Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir a oxaliplatina e o fluorouracil em 25% nos ciclos subsequentes											
	Recomendações de dosagem renal													
	ClCr (mL/min/1,73m²)		Fluorouracila				Oxaliplatina							
	≥60		Dose completa				Dose completa							
	45-59		Dose completa				Dose completa							
	30-44		Dose completa				Dose completa							
	15-29		Dose completa				Dose completa							
	<15 (sem terapia de substituição renal)		Redução 50% da dose				Redução 50% da dose							
	Insuficiência hepática													
	Disfunção h pática													
	Leve			Não são necessárias modificações de dose										
Moderado			Reduzir o fluorouracila em 25%											
Grave			Reduzir o fluorouracila em 50%											
Neuropatia periférica														
Segundo Grau que está presente no início			Reduzir a oxaliplatina em 25%; se persistir, reduzir a oxaliplatina em 50%											

do próximo ciclo	
Terceiro ou Quarto Grau	Omitir oxaliplatina
Disestesia laringofaríngea aguda	Aumentar o tempo de infusão de oxaliplatina para 6 horas

Mucosite e estomatite	
Segundo Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade seja resolvida para Primeiro Grau ou menos e reduzir as doses para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir a oxaliplatina e o fluorouracil em 25% Terceira ocorrência: Reduzir a oxaliplatina e o fluorouracil em 50% Quarta ocorrência: Suspender quimioterapia
Terceiro ou Quarto Grau	Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir as doses para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir a oxaliplatina e o fluorouracil em 50% Segunda ocorrência: Suspender a quimioterapia

Diarréia	
Segundo Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade seja resolvida para Primeiro Grau ou menos e reduzir as doses para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir a oxaliplatina e o fluorouracil em 25% Terceira ocorrência: Reduzir a oxaliplatina e o fluorouracil em 50% Quarta ocorrência: Suspender quimioterapia
Terceiro ou Quarto Grau	Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir as doses para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir a oxaliplatina e o fluorouracil em 50% Segunda ocorrência: Suspender a quimioterapia

Síndrome mão-pé (ligação à síndrome mão-pé (eritrodisestesia palmar-plantar)	
Segundo Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir fluorouracil em 25% Terceira ocorrência: Reduzir fluorouracil em 50% Quarta ocorrência: Omitir fluorouracila
Terceiro Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir o fluorouracil em 50% Segunda ocorrência: Omitir o fluorouracil

Referência:
1. SMYTH, E. C.; et al; ESMO Guidelines Committee. Gastric CANCER: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up; Ann Oncology; Nº. 27; V. 5; Pages: 38-49; 2016.
2. VAN HAGEN, P.; et al. Preoperative chemoradiotherapy for esophageal or junctional câncer; New England Journal of Medicine; Nº. 366; Pages: 2074; 2084; 2012.

Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo
Nivolumabe (2w)	1º.	Nivolumabe	240mg	E.V S.F 0,9% 100mL [1-10mg/mL]	30 minutos	D1	14 dias	T.L. P.D.	Mínimo	2:00
	2º.	S.F 0,9%	1 Frasco	E.V S.F 0,9% 100mL	10 minutos	D1				
	Observações: Volume total da infusão não deve exceder 160mL, para pacientes com peso corporal <40kg o volume total de infusão não deve exceder 4mL/kg. A redução da dose não é recomendada. Não é necessário ajuste de dose em idosos, com insuficiência renal leve ou moderada ou com insuficiência hepática leve. O nivolumabe é administrado na dose de 240mg a cada 14 dias durante as primeiras 16 semanas de tratamento e depois 480mg a cada 28 dias durante os ciclos seguintes no ensaio. Nivolumabe foi iniciado 4 a 16 semanas após a cirurgia. A duração total do tratamento foi de 1 ano. O nivolumabe administrado na dose de 480mg a cada 28 dias pode ser iniciado mais cedo, a critério do médico. Nivolumabe: Elevações de AST, ALT ou bilirrubina total: Segundo Grau Suspende a(s)dose(s) até que os valores laboratoriais retornem aos valores da linha basal e o tratamento com corticosteroides, se necessário, seja concluído. Terceiro ou Quarto Grau Descontinuar o tratamento permanentemente. Diarreia ou colite: Segundo Ou Terceiro Grau Suspende a(s) dose(s) até que os sintomas sejam resolvidos e o tratamento com corticosteroides seja concluído. Quarto Grau Descontinuar o tratamento permanentemente. Pneumonite: Segundo Grau Suspende a(s) dose(s)até que os sintomas sejam resolvidos, as anormalidades radiográficas melhorem, e o tratamento com corticosteroides seja concluído. Terceiro ou Quarto Grau Descontinuar o tratamento permanentemente. Hipotireoidismo, hipertireoidismo, hipofisite, insuficiência adrenal, diabetes: Segundo Ou Terceiro Grau Suspende a(s) dose(s) até que os sintomas sejam resolvidos e o tratamento com corticosteroides (se necessário para os sintomas de inflamação aguda) seja concluído. O tratamento deve ser mantido na presença de terapia de reposição hormonal, contanto que nenhum sintoma esteja presente. Quarto Grau Descontinuar o tratamento permanentemente. Erupção cutânea: Terceiro Grau Suspende a(s) dose(s) até que os sintomas estejam resolvidos e o tratamento com corticosteroides seja concluído. Quarto Grau Descontinuar o tratamento permanentemente. Toxicidade renal: Segundo Ou Terceiro Grau Suspende a(s) dose(s) até que os valores de creatinina retornem aos valores da linha basal e o tratamento com corticosteroides seja concluído. Quarto Grau Descontinuar o tratamento permanentemente. Referência: 1. Kelly, RJ, JA Ajani, J. Kuzdzal, et al. 2021. "Adjuvante Nivolumabe em câncer de junção gastroesofágica ou esofágica ressecado." N Engl J Med 384(13):1191-1203									

Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo				
CAPOX XELOX Capecitabina Oxaliplatina	1º.	Akynzeo 300mg/0,56mg (não SUS) Cápsula ou	1 Cápsula	V.O	N.A	D1	21 dias	T.L. P.D.	Moderado	4:00				
		Ondansetrona	16mg	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1								
	2º.	Dexametasona	10mg											
	3º.	Difenidramina	50mg	E.V S.F 0,9% 100mL	30 minutos	D1								
	4º.	Cimetidina	300mg	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1								
	5º.	Oxaliplatina	130mg/m²	E.V S.G 5% 500mL [>0,2mg/mL]	120 minutos	D1								
	7º.	S.F 0,9%	1 Frasco	E.V S.F 0,9% 100mL	10 minutos	D1								
	8º.	Capecitabina 150mg 500mg	2000mg/m²	V.O	Tomadas 12/12 horas	D1-D14								
	9º.	Dexametasona Comprimido 4mg	4mg	V.O	N.A	D2-D4 12/12 horas								
	10º.	Ondansetrona Comprimido 8mg	8mg	V.O	N.A	D2-D4 12/12 horas SUS								
Ajustes posológicos:														
Toxicidade hematológica														
Contagem Absoluta de Neutrófilos x 10³/L (exame de sangue pré-tratamento)														
500 a menos de 1.000			Adiar o tratamento até a recuperação											
menos de 500			Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir a oxaliplatina e a capecitabina em 25% nos ciclos subsequentes											
Neutropenia febril			Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir a oxaliplatina e a capecitabina em 25% nos ciclos subsequentes											
Plaquetas x 10³/L (exame de sangue pré-tratamento)														
75 a menos de 100			O tratamento deve continuar se o paciente estiver clinicamente bem											
50 a menos de 75			Adiar o tratamento até a recuperação											
menos de 50			Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir a oxaliplatina e a capecitabina em 25% nos ciclos subsequentes											
Recomendações de dosagem renal														
Cl/Cr (mL/min/1,73m²)			Capecitabina				Oxaliplatina							
≥60			Dose completa				Dose completa							
45-59			Dose completa				Dose completa							
30-44			Considere redução de 25%				Dose completa							
15-29			Protocolo alternativo				Protocolo alternativo							
<15 (sem terapia de substituição renal)			Protocolo alternativo				Protocolo alternativo							
Insuficiência hepática														
Disfunção hepática														
Leve			Não são necessárias modificações de dose											
Moderado			Reduzir a capecitabina em 25%											
Grave			Reduzir a capecitabina em 50%											
Hiperbilirrubinemia de Terceiro ou Quarto Grau relacionada ao tratamento			Adiar o tratamento até que a toxicidade passe para Segundo Grau ou menos e reduzir a dose de capecitabina para ciclos subsequentes conforme recomendado acima											
Disestesia laringofaríngea aguda														
Não são necessárias reduções de dose. Os pacientes devem ser aconselhados a evitar a exposição ao frio e a evitar a ingestão de alimentos e/ou bebidas frias durante e por pelo menos 48 horas após a administração de oxaliplatina. Se os sintomas forem graves e/ou angustiantes, as perfusões subsequentes devem ser administradas durante um período mais longo (por exemplo, 6 horas).														
Neuropatia periférica														

Segundo Grau que está presente no início do próximo ciclo	Reduzir a oxaliplatina em 25%; se persistir, considere omitir a oxaliplatina
Terceiro ou Quarto Grau	Omitir oxaliplatina

Mucosite e estomatite	
Segundo Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade seja resolvida para Primeiro Grau ou menos e reduzir as doses para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir a oxaliplatina e a capecitabina em 25% Terceira ocorrência: Reduzir a oxaliplatina e a capecitabina em 50% Quarta ocorrência: Suspender quimioterapia
Terceiro ou Quarto Grau	Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir as doses para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir a oxaliplatina e a capecitabina em 50% Segunda ocorrência: Suspender a quimioterapia

Diarréia	
Segundo Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade seja resolvida para Primeiro Grau ou menos e reduzir as doses para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir a oxaliplatina e a capecitabina em 25% Terceira ocorrência: Reduzir a oxaliplatina e a capecitabina em 50% Quarta ocorrência: Suspender quimioterapia
Terceiro ou Quarto Grau	Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir as doses para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir a oxaliplatina e a capecitabina em 50% Segunda ocorrência: Suspender a quimioterapia

Síndrome mão-pé (ligação à síndrome mão-pé) (eritrodisestesia palmar-plantar)	
Segundo Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir capecitabina em 25% Terceira ocorrência: Reduzir capecitabina em 50% Quarta ocorrência: Omitir capecitabina
Terceiro Grau	Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir a capecitabina em 50% Segunda ocorrência: Omitir a capecitabina

Referência:

- GAMBARDELLA, V.; et al. Towards precision oncology for anti-HER2 blockade in gastroesophageal adenocarcinoma. Ann Oncology; Nº. 30; Pages: 1254-1264; 2019.
- NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology; V. 4; 2021.
- SMYTH, E. C.; et al. ESMO Guidelines Committee. Gastric CANCER: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up; Ann Oncology; Nº. 27; V.38-49; 2016.
- WAGNER, A. D.; et al. Chemotherapy for advcaned gastric CANCER. Cochrane Database System; 2017.
- VAN HAGEN, P.; et al. Preoperative chemoradiotherapy for esophageal or junctional câncer; New England Journal of Medicine; Nº. 366; Pages: 2074; 2084; 2012.

Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo
	1º.	Trastuzumabe	Ataque: 6mg/kg Manutenção: 4mg/kg	E.V S.F 0,9% 250mL	Ataque: 90 minutos Manutenção: 30 minutos	D1	21 dias	T.L. P.D.	Moderado	Primeira Infusão: 5:30 Demais Infusões: 4:30
	2º.	Ondansetrona	16mg	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1				
		Dexametasona	10mg							
	3º.	Akynzeo 300mg/0,56mg (não SUS) Cápsula ou	1 Cápsula	V.O	N.A	D1				
	4º.	Difenidramina	50mg	E.V S.F 0,9% 100mL	30 minutos	D1				
	5º.	Cimetidina	300mg	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1				
	6º.	Oxaliplatina	130mg/m²	E.V S.G 5% 500mL [>0,2mg/mL]	120 minutos	D1				
	7º.	S.F 0,9%	1 Frasco	E.V S.F 0,9% 100mL	10 minutos	D1				
	8º.	Capecitabina 150mg 500mg	2000mg/m²	V.O	Tomadas 12/12 horas	D1-D14				
	9º.	Dexametasona Comprimido 4mg	4mg	V.O	N.A	D2-D4 12/12 horas				
	10º.	Ondansetrona Comprimido 8mg	8mg	V.O	N.A	D2-D4 12/12 horas SUS				
CAPOX XELOX Trastuzumabe	Ajustes posológicos:									
	Toxicidade hematológica									
	Contagem Absoluta de Neutrófilos x 10³/L (exame de sangue pré-tratamento)									
	500 a menos de 1.000		Adiar o tratamento até a recuperação							
	menos de 500		Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir a oxaliplatina e a capecitabina em 25% nos ciclos subsequentes							
	Neutropenia febril		Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir a oxaliplatina e a capecitabina em 25% nos ciclos subsequentes							
	Plaquetas x 10³/L (exame de sangue pré-tratamento)									
	75 a menos de 100		O tratamento deve continuar se o paciente estiver clinicamente bem							
	50 a menos de 75		Adiar o tratamento até a recuperação							
	menos de 50		Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir a oxaliplatina e a capecitabina em 25% nos ciclos subsequentes							
	Recomendações de dosagem renal									
	Cl/Cr (mL/min/1,73m²)		Capecitabina				Oxaliplatina			
	≥60		Dose completa				Dose completa			
	45-59		Dose completa				Dose completa			
	30-44		Considere redução de 25%				Dose completa			
	15-29		Protocolo alternativo				Protocolo alternativo			
	<15 (sem terapia de substituição renal)		Protocolo alternativo				Protocolo alternativo			
	Insuficiência hepática									
	Disfunção hepática									
	Leve		Não são necessárias modificações de dose							
	Moderado		Reduzir a capecitabina em 25%							
	Grave		Reduzir a capecitabina em 50%							
	Hiperbilirrubinemia de Terceiro ou Quarto Grau relacionada ao tratamento		Adiar o tratamento até que a toxicidade passe para Segundo Grau ou menos e reduzir a dose de capecitabina para ciclos subsequentes conforme recomendado acima							

Disestesia laringofaríngea aguda	
Não são necessárias reduções de dose. Os pacientes devem ser aconselhados a evitar a exposição ao frio e a evitar a ingestão de alimentos e/ou bebidas frias durante e por pelo menos 48 horas após a administração de oxaliplatina. Se os sintomas forem graves e/ou angustiantes, as perfusões subsequentes devem ser administradas durante um período mais longo (por exemplo, 6 horas).	

Neuropatia periférica	
Segundo Grau que está presente no início do próximo ciclo	Reduzir a oxaliplatina em 25%; se persistir, considere omitir a oxaliplatina
Terceiro ou Quarto Grau	Omitir oxaliplatina

Mucosite e estomatite	
Segundo Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade seja resolvida para Primeiro Grau ou menos e reduzir as doses para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir a oxaliplatina e a capecitabina em 25% Terceira ocorrência: Reduzir a oxaliplatina e a capecitabina em 50% Quarta ocorrência: Suspender quimioterapia
Terceiro ou Quarto Grau	Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir as doses para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir a oxaliplatina e a capecitabina em 50% Segunda ocorrência: Suspender a quimioterapia

Diarréia	
Segundo Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade seja resolvida para Primeiro Grau ou menos e reduzir as doses para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir a oxaliplatina e a capecitabina em 25% Terceira ocorrência: Reduzir a oxaliplatina e a capecitabina em 50% Quarta ocorrência: Suspender quimioterapia
Terceiro ou Quarto Grau	Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir as doses para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir a oxaliplatina e a capecitabina em 50% Segunda ocorrência: Suspender a quimioterapia

Síndrome mão-pé (ligação à síndrome mão-pé) (eritrodisestesia palmar-plantar)	
Segundo Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir capecitabina em 25% Terceira ocorrência: Reduzir capecitabina em 50% Quarta ocorrência: Omitir capecitabina
Terceiro Grau	Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir a capecitabina em 50% Segunda ocorrência: Omitir a capecitabina

Referência:

1. GAMBARDELLA, V.; et al. Towards precision oncology for anti-HER2 blockade in gastroesophageal adenocarcinoma. Ann Oncology; Nº. 30; Pages: 1254-1264; 2019.
2. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology; V. 5; 2021.
3. SMYTH, E. C.; et al. ESMO Guidelines Committee. Gastric CANCER: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up; Ann Oncology; Nº. 27; V.38-49; 2016.
4. WAGNER, A. D.; et al. Chemotherapy for advcaned gastric CANCER. Cochrane Database System; 2017.

Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo
	1º.	Akynzeo 300mg/0,56mg (não SUS) Cápsula ou	1 Cápsula	V.O	N.A	D1	21 dias	4-8 ciclos	Moderado	4:00
		Ondansetrona	16mg	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1				
	2º.	Dexametasona	10mg							
	3º.	Cimetidina	300mg	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1				
	4º.	Atropina	0,25mg	S.C Pronto para uso	N.A	D1				
	5º.	Irinotecano	240mg/m²	E.V S.G 5% 250mL [0,12-2,8mg/mL]	90 minutos	D1				
	6º.	S.F 0,9%	1 Frasco	E.V S.F 0,9% 100mL	10 minutos	D1				
	7º.	Capecitabina 150mg 500mg	2000mg/m²	V.O	N.A	D1-D14 12/12 horas				
	8º.	Dexametasona 4mg	4mg	V.O	N.A	D2-D4 12/12 horas				
	9º.	Ondansetrona Comprimido 8mg	8mg	V.O	N.A	D2-D4 12/12 horas SUS				
CAPIRI XELIRI Capecitabina Irinotecano	Notas: Precaução: deve ser considerada uma redução antecipada de 20% da dose de irinotecano e capecitabina (com a dose de capecitabina arredondada para os 500mg mais próximos) em doentes com risco de diarreia grave (por exemplo, idade superior a 65 anos, radiação pélvica prévia, compromisso renal ou performance status inferior). A dose de irinotecano foi modificada neste protocolo a partir da dose original do ensaio clínico de 250mg/m², para 240mg/m². A dosagem pode exigir arredondamento para a dose do comprimido mais próxima para permitir a administração de uma dose mensurável.									
	Ajustes posológicos:									
	Toxicidade hematológica									
	Contagem Absoluta de Neutrófilos x 10³/L (exame de Sangue pré-tratamento)									
	1.000 a menos de 1.500		O tratamento deve continuar se o paciente estiver clinicamente bem							
	500 a menos de 1.000		Retardar o tratamento até a recuperação							
	menos de 500		Retardar o tratamento até a recuperação e reduzir o irinotecano e a capecitabina em 25% para ciclos subsequentes							
	Neutropenia febril		Retardar o tratamento até a recuperação e reduzir o irinotecano e a capecitabina em 25% para ciclos subsequentes							
	Plaquetas x 10³/L (exame de sangue pré-tratamento)									
	75 a menos de 100		A recomendação geral é adiar, no entanto, se o paciente estiver clinicamente bem, pode ser apropriado continuar o tratamento;							
	50 a menos de 75		Retardar o tratamento até a recuperação							
	menos de 50		Retardar o tratamento até a recuperação e reduzir o irinotecano e a capecitabina em 25% para ciclos subsequentes							
	Recomendações de dosagem renal									
	Cl/Cr (mL/min/1,73m²)		Capecitabina				Irinotecano			
	≥60		Dose completa				Dose completa			
	45-59		Dose completa				Dose completa			
	30-44		Considere redução de 25%				Dose completa			
	15-29		Protocolo alternativo				Protocolo alternativo			
	<15 (sem terapia de substituição renal)		Protocolo alternativo				Protocolo alternativo			
	Insuficiência hepática									
	Disfunção hepática									
	Mínimo		Reduzir o irinotecano em 25%							
	Moderada		Reduzir o irinotecano em 50%							
	Moderado		Omitir irinotecano e reduzir capecitabina em 25%							

Grave	Omitir irinotecano e reduzir capecitabina em 50%
Síndrome de Gilbert	Reduzir o irinotecano em 20%
Hiperbilirrubinemia de Terceiro Grau ou quarto Grau relacionada ao tratamento	Adiar o tratamento até que a toxicidade se resolva para Segundo Grau ou menos e reduzir a dose de capecitabina para ciclos subsequentes, conforme recomendado acima
Diarréia	
Segundo Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade seja resolvida para primeiro grau ou menos e reduzir as doses para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir o irinotecano e a capecitabina em 25% Terceira ocorrência: Reduzir o irinotecano e a capecitabina em 50% Quarta ocorrência: Suspender quimioterapia
Terceiro ou Quarto Grau	Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para primeiro ou menos e reduzir as doses para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir o irinotecano e a capecitabina em 50% Segunda ocorrência: Suspender a quimioterapia
Síndrome mão-pé (ligação à síndrome mão-pé) (eritrodisestesia palmar-plantar)	
Segundo Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para primeiro grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir capecitabina em 25% Terceira ocorrência: Reduzir capecitabina em 50% Quarta ocorrência: Omitir capecitabina
Terceiro Grau	Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para primeiro grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir a capecitabina em 50% Segunda ocorrência: Omitir a capecitabina
Mucosite e estomatite	
Segundo Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade seja resolvida para Primeiro Grau ou menos e reduzir as doses para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir o irinotecano a capecitabina em 25% Terceira ocorrência: Reduzir o irinotecano e a capecitabina em 50% Quarta ocorrência: Suspender quimioterapia
Terceiro ou Quarto Grau	Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir as doses para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir o irinotecano e a capecitabina em 50% Segunda ocorrência: Suspender a quimioterapia

Referência:

1. Fuchs, C. S., J. Marshall, E. Mitchell, et al. 2007. "Randomized, controlled trial of irinotecan plus infusional, bolus, or oral fluoropyrimidines in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: results from the BICC-C Study." J Clin Oncol 25(30):4779-4786.
2. Kohne, C. H., J. De Greve, J. T. Hartmann, et al. 2008. "Irinotecan combined with infusional 5-fluorouracil/folinic acid or capecitabine plus celecoxib or placebo in the first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer. EORTC study 40015." Ann Oncol 19(5):920-926.
3. Koopman, M., N. F. Antonini, J. Douma, et al. 2007. "Sequential versus combination chemotherapy with capecitabine, irinotecan, and oxaliplatin in advanced colorectal cancer (CAIRO): a phase III randomised controlled trial." Lancet 370(9582):135-142.

Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo
	1º.	Difenidramina	50mg	E.V S.F 0,9% 100mL	30 minutos	D1	21 dias	T.L. P.D.	Baixo	2:30
	2º.	Cimetidina	300mg	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1				
	3º.	Dexametasona	20mg	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1				
	4º.	Docetaxel	75mg/m²	E.V S.F 0,9% 250mL [0,3-0,74mg/mL]	60 minutos	D1				
	5º.	S.F 0,9%	1 Frasco	E.V S.F 0,9% 100mL	10 minutos	D1				
	6º.	Dexametasona Comprimido 4mg	4mg	V.O	N.A	D2-D4 12/12 horas				
Docetaxel 60mg/m² a cada 3 semanas mostrou um benefício semelhante em um dos principais ensaios e deve ser fortemente considerada como a dose inicial em pacientes, especialmente aqueles com status de desempenho e toxicidade ruins.										
Ajustes posológicos:										
Docetaxel	Toxicidade hematológica									
	Contagem Absoluta de Neutrófilos x 10 ⁹ /L (exame de sangue pré-tratamento)									
	1.000 a menos de 1.500		O tratamento deve continuar se o paciente estiver clinicamente bem.							
	500 a menos de 1.000		Adiar o tratamento até a recuperação							
	menos de 500		Atrasar o tratamento até a recuperação e reduzir o docetaxel em 25% nos ciclos subsequentes							
	Neutropenia febril		Atrasar o tratamento até a recuperação e reduzir o docetaxel em 25% nos ciclos subsequentes							
	Plaquetas x 10 ⁹ /L (exame de sangue pré-tratamento)									
	75 a menos de 100		O tratamento;							
	50 a menos de 75		Adiar o tratamento até a recuperação							
	menos de 50		Atrasar o tratamento até a recuperação e reduzir o docetaxel em 25% nos ciclos subsequentes							
	Insuficiência renal									
	Não são necessárias modificações de dose									
	Insuficiência hepática									
	Disfunção hepática									
	Mínimo			Reduzir o docetaxel em 25%						
	Leve			Reduzir o docetaxel em 50%						
	Moderado/grave			Omitir docetaxel						
	Neuropatia periférica									
	Segundo Grau que está presente no início do próximo ciclo			Reduzir o docetaxel em 25%; se persistir, reduzir o docetaxel em 50%						
	Terceiro ou Quarto Grau			Omitir docetaxel						
	Mucosite e estomatite									
	Segundo Grau			Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir o docetaxel em 25% Terceira ocorrência: Reduzir o docetaxel em 50% Quarta ocorrência: Omitir docetaxel						
	Terceiro ou Quarto Grau			Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir o docetaxel em 50% Segunda ocorrência: Omitir o docetaxel						
	Referência:									
1. Kang, J. H., S. I. Lee, H. Lim do, et al. 2012. "Salvage chemotherapy for pretreated gastric cancer: a randomized phase III trial comparing chemotherapy plus best supportive care with best supportive care alone." J Clin Oncol 30(13):1513-1518.										
2. Ford, H. E., A. Marshall, J. A. Bridgewater, et al. 2014. "Docetaxel versus active symptom control for refractory oesophagogastric adenocarcinoma (COUGAR-02): an open-label, phase 3 randomised controlled trial." Lancet Oncol 15(1):78-86.										

Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo					
ECF Cisplatina Epirrubicina Fluorouracila	1º.	Akynzeo 300mg/0,56mg (não SUS) Cápsula ou	1 Cápsula	V.O	N.A	D1	21 dias	6 Ciclos (3 ciclos antes da cirurgia e 3 ciclos de terapia adjuvante pós-cirurgia)	Alto	D1: 5:30 Trocas de Infusor: 2:00					
		Ondansetrona	16mg	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1									
	2º.	Dexametasona	20mg												
	3º.	Epirrubicina	50mg/m²	E.V S.F 0,9% 100mL	10 minutos	D1									
	4º.	Cloreto de Potássio 19,1%	1 Ampola	E.V S.F 0,9% 1000mL	90 minutos	D1									
		Sulfato de Magnésio 10% 1000mg	1 Ampola												
	5º.	Cisplatina	60mg/m²	E.V S.F 0,9% 500mL	120 minutos	D1									
	5º.	Manitol 20%	1 Frasco	250mL	120 minutos	D1									
	6º.	Fluorouracila	200mg/m²/dia	E.V Infusor Elastomérico Volume Final 99mL	7 bolsas de 48 horas	D1-D21									
	7º.	Hidratação	1 Frasco	E.V S.F 0,9% 1000mL	50 minutos	D1									
	8º.	Dexametasona Comprimido 4mg	4mg	V.O	N.A	D2-D4 12/12 horas									
	9º.	Ondansetrona Comprimido 8mg	8mg	V.O	N.A	D2-D4 12/12 horas SUS									
	Ajustes posológicos:														
	Toxicidade hematológica														
	Contagem Absoluta de Neutrófilos x 10³/L (exame de sangue pré-tratamento)														
	1.000 a menos de 1.500			O tratamento deve continuar se o paciente estiver clinicamente bem											
	500 a menos de 1.000			Adiar o tratamento até a recuperação e reduzir a epirrubicina em 25%											
	menos de 500			Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir a epirrubicina, a cisplatina e o fluorouracil em 25% nos ciclos subsequentes											
	Neutropenia febril			Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir a cisplatina, a epirrubicina e o fluorouracil em 25% nos ciclos subsequentes											
Plaquetas x 10³/L (exame de sangue pré-tratamento)															
75 a menos de 100			A recomendação geral é adiar, porém se o paciente estiver clinicamente bem pode ser apropriado continuar o tratamento												
50 a menos de 75			Adiar o tratamento até a recuperação e reduzir a epirrubicina em 25%												
menos de 50			Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir a cisplatina, a epirrubicina e o fluorouracil em 25% nos ciclos subsequentes												
Insuficiência renal															
Cr/Cl (mL/min)															
maior ou igual a 70			Não são necessárias modificações de dose												
50 a menos de 70			Reduzir a cisplatina e a epirrubicina em 25%												
30 a menos de 50			Reduzir o fluorouracila e a epirrubicina em 25% e omitir a cisplatina e considerar a substituição da cisplatina pela carboplatina												
menos de 30			Reduzir o fluorouracila em 50%, epirrubicina em 25% e omitir a cisplatina e considerar a substituição da cisplatina pela carboplatina												
Insuficiência hepática															
Disfunção hepática															
Leve			Reduzir a epirrubicina em 25%												
Moderado			Reduzir o fluorouracila em 25%, Reduzir a epirrubicina em 50%												
Grave			Reduzir o fluorouracila em 50%, Omitir epirrubicina												

Neuropatia periférica	
Segunda, Terceiro ou Quarto Grau	Omitir a cisplatina e considerar substituir a cisplatina por carboplatina
Mucosite e estomatite	
Segundo Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir o fluorouracila, epirrubicina em 25% Terceira ocorrência: Reduzir o fluorouracila, epirrubicina em 50% Quarta ocorrência: Omitir fluorouracila e a epirrubicina
Terceiro ou Quarto Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir o fluorouracil e epirrubicina em 50% Segunda ocorrência: Omitir o fluorouracil e a epirrubicina
Diarréia	
Segundo Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir o fluorouracil e epirrubicina em 25% Terceira ocorrência: Reduzir o fluorouracil e epirrubicina em 50% Quarta ocorrência: Omitir fluorouracila e a epirrubicina
Terceiro ou Quarto Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir o fluorouracil e a epirrubicina em 25% Segunda ocorrência: Omitir o fluorouracil e a epirrubicina
Síndrome mão-pé (ligação à síndrome mão-pé) (eritrodisestesia palmar-plantar)	
Segundo Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir fluorouracil e a epirrubicina em 25% Terceira ocorrência: Reduzir fluorouracil e a epirrubicina em 50% Quarta ocorrência: Omitir o fluorouracil e a epirrubicina
Terceiro Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir o fluorouracil e a epirrubicina em 50% Segunda ocorrência: Omitir o fluorouracil e a epirrubicina

Referência:

1. Cunningham, D., W. H. Allum, S. P. Stenning, et al. 2006. "Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer." N Engl J Med 355(1):11-20

Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo	
ECX Capecitabina Cisplatina Epirrubicina	1º.	Akynzeo 300mg/0,56mg (não SUS) Cápsula ou	1 Cápsula	V.O	N.A	D1	21 dias	6 Ciclos (3 ciclos antes da cirurgia e 3 ciclos de terapia adjuvante pós-cirurgia)	Alto	D1: 4:30 Trocas de Infusor: 2:00	
		Ondansetrona	16mg	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1					
	2º.	Dexametasona	20mg	E.V S.F 0,9% 100mL	10 minutos	D1					
	3º.	Epirrubicina	50mg/m²	E.V S.F 0,9% 100mL	90 minutos	D1					
	4º.	Cloreto de Potássio 19,1%	1 Ampola	E.V S.F 0,9% 1000mL	120 minutos	D1					
		Sulfato de Magnésio 10% 1000mg	1 Ampola	250mL	120 minutos	D1					
	5º.	Cisplatina	60mg/m²	E.V S.F 0,9% 500mL	Tomadas 12/12 horas	D1-D21					
	5º.	Manitol 20%	1 Frasco	E.V S.F 0,9% 1000mL	50 minutos	D1					
	6º.	Capecitabina 150mg 500mg	625mg/m²	V.O	N.A	D2-D4 12/12 horas					
	7º.	Hidratação	1 Frasco	V.O	N.A	D2-D4 12/12 horas SUS					
	8º.	Dexametasona Comprimido 4mg	4mg								
	9º.	Ondansetrona Comprimido 8mg	8mg								
	Ajustes posológicos:										
	Toxicidade hematológica										
	Contagem Absoluta de Neutrófilos x 10³/L (exame de sangue pré-tratamento)										
	1.000 a menos de 1.500			O tratamento deve continuar se o paciente estiver clinicamente bem							
	500 a menos de 1.000			Adiar o tratamento até a recuperação e reduzir a epirrubicina em 25%							
	menos de 500			Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir a epirrubicina, a cisplatina e a capecitabina em 25% nos ciclos subsequentes							
	Neutropenia febril			Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir a cisplatina, a epirrubicina e a capecitabina em 25% nos ciclos subsequentes							
	Plaquetas x 10³/L (exame de sangue pré-tratamento)										
	75 a menos de 100			A recomendação geral é adiar, porém se o paciente estiver clinicamente bem pode ser apropriado continuar o tratamento							
	50 a menos de 75			Adiar o tratamento até a recuperação e reduzir a epirrubicina em 25%							
	menos de 50			Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir a cisplatina, a epirrubicina e a capecitabina em 25% nos ciclos subsequentes							
	Insuficiência renal										
	Cr/Cl (mL/min)										
maior ou igual a 70			Não são necessárias modificações de dose								
50 a menos de 70			Reduzir a cisplatina e a epirrubicina em 25%								
30 a menos de 50			Reduzir a capecitabina e a epirrubicina em 25% e omitir a cisplatina e considerar a substituição da cisplatina pela carboplatina								
menos de 30			Reduzir epirrubicina e a capecitabina em 25% e omitir a cisplatina e considerar a substituição da cisplatina pela carboplatina								
Insuficiência hepática											
Disfunção hepática											
Leve			Reduzir a epirrubicina e a capecitabina em 25%								
Moderado			Reduzir a epirrubicina e a capecitabina em 50%								
Grave			Omitir epirrubicina								
Hiperbilirrubinemia de Terceiro ou Quarto Grau relacionada ao tratamento			Adiar o tratamento até que a toxicidade passe para Segundo Grau ou menos e reduzir a dose de capecitabina para ciclos subsequentes conforme recomendado acima								

Neuropatia periférica	
Segunda, Terceiro ou Quarto Grau	Omitir a cisplatina e considerar substituir a cisplatina por carboplatina
Mucosite e estomatite	
Segundo Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir epirrubicina e capecitabina em 25% Terceira ocorrência: Reduzir epirrubicina e a capecitabina em 50% Quarta ocorrência: Omitir a epirrubicina e a capecitabina
Terceiro ou Quarto Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir epirrubicina e a capecitabina em 50% Segunda ocorrência: Omitir a epirrubicina e a capecitabina
Diarréia	
Segundo Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir epirrubicina e a capecitabina em 25% Terceira ocorrência: Reduzir epirrubicina e a capecitabina em 50% Quarta ocorrência: Omitir a epirrubicina e a capecitabina
Terceiro ou Quarto Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir a epirrubicina e capecitabina em 25% Segunda ocorrência: Omitir a epirrubicina e a capecitabina
Síndrome mão-pé (ligação à síndrome mão-pé) (eritrodisestesia palmar-plantar)	
Segundo Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir a epirrubicina e a capecitabina em 25% Terceira ocorrência: Reduzir a epirrubicina e a capecitabina em 50% Quarta ocorrência: Omitir a epirrubicina e a capecitabina
Terceiro Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir a epirrubicina e capecitabina em 50% Segunda ocorrência: Omitir a epirrubicina e a capecitabina
Referência: 1. Cunningham, D., W. H. Allum, S. P. Stenning, et al. 2006. "Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer." N Engl J Med 355(1):11-20. 2. Cunningham, D., N. Starling, S. Rao, et al. 2008. "Capecitabine and oxaliplatin for advanced esophagogastric cancer." N Engl J Med 358(1):36-46. 3. Bang, Y. J., Y. W. Kim, H. K. Yang, et al. 2012. "Adjuvant capecitabine and oxaliplatin for gastric cancer after D2 gastrectomy (CLASSIC): a phase 3 open-label, randomised controlled trial." Lancet 379(9813):315-321. 4. Leong, T., B. M. Smithers, M. Michael, et al. 2015. "TOPGEAR: a randomised phase III trial of perioperative ECF chemotherapy versus preoperative chemoradiation plus perioperative ECF chemotherapy for resectable gastric cancer (an international, intergroup trial of the AGITG/TROG/EORTC/NCIC CTG)." BMC Cancer 15:532.	

Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo			
EOF Epirrubicina Fluorouracila Oxaliplatina	1º.	Akynzeo 300mg/0,56mg (não SUS) Cápsula ou	1 Cápsula	V.O	N.A	D1	21 dias	P.D T.L	Alto	D1: 4:30 Trocas de Infusor: 2:00			
		Ondansetrona	16mg	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1							
	2º.	Dexametasona	20mg										
	3º.	Difenidramina	50mg	E.V S.F 0,9% 100mL	30 minutos	D1							
	4º.	Cimetidina	300mg	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1							
	5º.	Epirrubicina	50mg/m²	E.V S.F 0,9% 100mL	10 minutos	D1							
	6º.	Oxaliplatina	130mg/m²	E.V S.G 5% 500mL [>0,2mg/mL]	120 minutos	D1							
	7º.	Fluorouracila	200mg/m²/dia	E.V Infusor Elastomérico Volume Final 99mL	7 bolsas de 48 horas	D1-D21							
	8º.	Hidratação	1 Frasco	E.V S.F 0,9% 1000mL	50 minutos	D1							
	9º.	Dexametasona Comprimido 4mg	4mg	V.O	N.A	D2-D4 12/12 horas							
	10º.	Ondansetrona Comprimido 8mg	8mg	V.O	N.A	D2-D4 12/12 horas SUS							
	Ajustes posológicos:												
	Toxicidade hematológica												
Contagem Absoluta de Neutrófilos x 10³/L (exame de sangue pré-tratamento)													
1.000 a menos de 1.500			O tratamento deve continuar se o paciente estiver clinicamente bem										
500 a menos de 1.000			Adiar o tratamento até a recuperação e reduzir a oxaliplatina, a epirrubicina em 25%										
menos de 500			Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir a oxaliplatina, a epirrubicina e o fluorouracil em 25% nos ciclos subsequentes										
Neutropenia febril			Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir a oxaliplatina, a epirrubicina e o fluorouracil em 25% nos ciclos subsequentes										
Plaquetas x 10³/L (exame de sangue pré-tratamento)													
75 a menos de 100			A recomendação geral é adiar, porém se o paciente estiver clinicamente bem pode ser apropriado continuar o tratamento										
50 a menos de 75			Adiar o tratamento até a recuperação e reduzir a oxaliplatina, a epirrubicina em 25%										
menos de 50			Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir a oxaliplatina¹¹, a epirrubicina e o fluorouracil em 25% nos ciclos subsequentes										
Insuficiência renal													
Cr/Cl (mL/min)													
maior ou igual a 70			Não são necessárias modificações de dose										
50 a menos de 70			Reduzir a oxaliplatina e a epirrubicina em 25%										
30 a menos de 50			Reduzir o fluorouracila e a oxaliplatina e a epirrubicina em 25%										
menos de 30			Reduzir o fluorouracila e a oxaliplatina e a epirrubicina em 50%										
Insuficiência hepática													
Disfunção hepática													
Leve			Reduzir a epirrubicina, a oxaliplatina em 25%										
Moderado			Reduzir o fluorouracila e a oxaliplatina em 25%, Reduzir a epirrubicina em 50%										
Grave			Reduzir o fluorouracila e a oxaliplatina em 50%, Omitir epirrubicina										
Neuropatia periférica													
Segundo Grau que está presente no início do próximo ciclo			Reduzir e oxaliplatina em 25%; se persistente, reduzir a oxaliplatina em 50%										

Terceiro ou Quarto Grau	Omitir oxaliplatina
Disestesia laringofaríngea aguda	Aumentar o tempo de infusão de oxaliplatina para 6 horas
Mucosite e estomatite	
Segundo Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir o fluorouracila, epirrubicina e a oxaliplatina em 25% Terceira ocorrência: Reduzir o fluorouracila, epirrubicina e a oxaliplatina em 50% Quarta ocorrência: Omitir fluorouracila, a oxaliplatina e a epirrubicina
Terceiro ou Quarto Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir o fluorouracil, a oxaliplatina e epirrubicina em 50% Segunda ocorrência: Omitir o fluorouracil, a oxaliplatina e a epirrubicina
Diarréia	
Segundo Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir o fluorouracil, a oxaliplatina e epirrubicina em 25% Terceira ocorrência: Reduzir o fluorouracil e epirrubicina, a oxaliplatina em 50% Quarta ocorrência: Omitir fluorouracila e a epirrubicina
Terceiro ou Quarto Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir o fluorouracil, a oxaliplatina e a epirrubicina em 25% Segunda ocorrência: Omitir o fluorouracil, a oxaliplatina e a epirrubicina
Síndrome mão-pé (ligação à síndrome mão-pé) (eritrodisestesia palmar-plantar)	
Segundo Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir fluorouracil, a oxaliplatina e a epirrubicina em 25% Terceira ocorrência: Reduzir fluorouracil, a oxaliplatina e a epirrubicina em 50% Quarta ocorrência: Omitir o fluorouracil, a oxaliplatina e a epirrubicina
Terceiro Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir fluorouracil, a oxaliplatina e a epirrubicina em 50% Segunda ocorrência: Omitir o fluorouracil, a oxaliplatina e a epirrubicina

Referência:

1. Mohammad, N. H., E. ter Veer, L. Ngai, et al. 2015. "Optimal first-line chemotherapeutic treatment in patients with locally advanced or metastatic esophagogastric carcinoma: triplet versus doublet chemotherapy: a systematic literature review and meta-analysis." Cancer Metastasis Rev 34(3): 429-441.
2. Cunningham, D., N. Starling, S. Rao, et al. 2008. "Capecitabine and oxaliplatin for advanced esophagogastric cancer." N Engl J Med 358(1):36-46.

Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo	
EOX Capecitabina Oxaliplatina Epirrubicina	1º.	Akynzeo 300mg/0,56mg (não SUS) Cápsula ou	1 Cápsula	V.O	N.A	D1	21 dias	P.D T.L	Alto	D1: 4:30 Trocas de Infusor: 2:00	
		Ondansetrona	16mg	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1					
	2º.	Dexametasona	20mg								
	3º.	Difenidramina	50mg	E.V S.F 0,9% 100mL	30 minutos	D1					
	4º.	Cimetidina	300mg	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1					
	5º.	Epirrubicina	50mg/m²	E.V S.F 0,9% 100mL	10 minutos	D1					
	6º.	Oxaliplatina	130mg/m²	E.V S.G 5% 500mL [>0,2mg/mL]	120 minutos	D1					
	7º.	Capecitabina 150mg 500mg	625mg/m²	V.O	Tomadas 12/12 horas	D1-D21					
	8º.	Hidratação	1 Frasco	E.V S.F 0,9% 1000mL	50 minutos	D1					
	9º.	Dexametasona Comprimido 4mg	4mg	V.O	N.A	D2-D4 12/12 horas					
	10º.	Ondansetrona Comprimido 8mg	8mg	V.O	N.A	D2-D4 12/12 horas SUS					
	Ajustes posológicos:										
	Toxicidade hematológica										
Contagem Absoluta de Neutrófilos x 10³/L (exame de sangue pré-tratamento)											
1.000 a menos de 1.500			O tratamento deve continuar se o paciente estiver clinicamente bem								
500 a menos de 1.000			Adiar o tratamento até a recuperação e reduzir a epirrubicina, a capecitabina e a oxaliplatina em 25%								
menos de 500			Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir a epirrubicina, a oxaliplatina e a capecitabina em 25% nos ciclos subsequentes								
Neutropenia febril			Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir a oxaliplatina, a epirrubicina e a capecitabina em 25% nos ciclos subsequentes								
Plaquetas x 10³/L (exame de sangue pré-tratamento)											
75 a menos de 100			A recomendação geral é adiar, porém se o paciente estiver clinicamente bem pode ser apropriado continuar o tratamento								
50 a menos de 75			Adiar o tratamento até a recuperação e reduzir a epirrubicina, a oxaliplatina em 25%								
menos de 50			Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir a oxaliplatina, a epirrubicina e a capecitabina em 25% nos ciclos subsequentes								
Insuficiência renal											
Cr/Cl (mL/min)											
maior ou igual a 70			Não são necessárias modificações de dose								
50 a menos de 70			Reduzir a cisplatina e a epirrubicina em 25%								
30 a menos de 50			Reduzir a capecitabina, a oxaliplatina e a epirrubicina em 25%								
menos de 30			Reduzir a capecitabina, a oxaliplatina e a epirrubicina em 25%								
Insuficiência hepática											
Disfunção hepática											
Leve			Reduzir a epirrubicina e a capecitabina em 25%								
Moderado			Reduzir a epirrubicina e a capecitabina em 50%								
Grave			Omitir epirrubicina, reduzir oxaliplatina em 25%								
Hiperbilirrubinemia de Terceiro ou Quarto Grau relacionada ao tratamento			Adiar o tratamento até que a toxicidade passe para Segundo Grau ou menos e reduzir a dose de capecitabina para ciclos subsequentes conforme recomendado acima								
Mucosite e estomatite											
Segundo Grau			Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma:								

		Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir epirrubicina, a oxaliplatina e capecitabina em 25% Terceira ocorrência: Reduzir epirrubicina, a oxaliplatina e a capecitabina em 50% Quarta ocorrência: Omitir a epirrubicina e a capecitabina
	Terceiro ou Quarto Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir epirrubicina, a oxaliplatina e a capecitabina em 50% Segunda ocorrência: Omitir a epirrubicina e a capecitabina
Diarréia		
	Segundo Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir epirrubicina, a oxaliplatina e a capecitabina em 25% Terceira ocorrência: Reduzir epirrubicina e a, a oxaliplatina capecitabina em 50% Quarta ocorrência: Omitir a epirrubicina e a capecitabina
	Terceiro ou Quarto Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir a epirrubicina, a oxaliplatina e capecitabina em 25% Segunda ocorrência: Omitir a epirrubicina e a capecitabina
Síndrome mão-pé (ligação à síndrome mão-pé) (eritrodisestesia palmar-plantar)		
	Segundo Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir a epirrubicina, a oxaliplatina e a capecitabina em 25% Terceira ocorrência: Reduzir a epirrubicina, a oxaliplatina e a capecitabina em 50% Quarta ocorrência: Omitir a epirrubicina e a capecitabina
	Terceiro Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir a epirrubicina, a oxaliplatina e capecitabina em 50% Segunda ocorrência: Omitir a epirrubicina e a capecitabina
Neuropatia periférica		
	Segundo Grau que está presente no início do próximo ciclo	Reduzir e oxaliplatina em 25%; se persistente, reduzir a oxaliplatina em 50%
	Terceiro ou Quarto Grau	Omitir oxaliplatina
	Disestesia laringofaríngea aguda	Aumentar o tempo de infusão de oxaliplatina para 6 horas
Referência: 1. Cunningham, D., W. H. Allum, S. P. Stenning, et al. 2006. "Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer." N Engl J Med 355(1):11-20. 2. Cunningham, D., N. Starling, S. Rao, et al. 2008. "Capecitabine and oxaliplatin for advanced esophagogastric cancer." N Engl J Med 358(1):36-46. 3. Bang, Y. J., Y. W. Kim, H. K. Yang, et al. 2012. "Adjuvant capecitabine and oxaliplatin for gastric cancer after D2 gastrectomy (CLASSIC): a phase 3 open-label, randomised controlled trial." Lancet 379(9813):315-321. 4. Leong, T., B. M. Smithers, M. Michael, et al. 2015. "TOPGEAR: a randomised phase III trial of perioperative ECF chemotherapy versus preoperative chemoradiation plus perioperative ECF chemotherapy for resectable gastric cancer (an international, intergroup trial of the AGITG/TROG/EORTC/NCIC CTG)." BMC Cancer 15:532.		

Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo																																																
FOLFOX Ácido Folínico Fluorouracila Oxaliplatina	1º.	Akynzeo 300mg/0,56mg (não SUS) Cápsula ou	1 Cápsula	V.O	N.A	D1	14 dias	T.L. P.D.	Moderado	4:30																																																
		Ondansetrona	16mg	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1																																																				
	2º.	Dexametasona	10mg	E.V S.F 0,9% 100mL	30 minutos	D1																																																				
	3º.	Difenidramina	50mg																																																							
	4º.	Cimetidina	300mg	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1																																																				
	5º.	Ácido Folínico	400mg/m²	E.V S.G 5% 210mL	120 minutos	D1																																																				
		Oxaliplatina	85mg/m²	E.V S.G 5% 500mL [>0,2mg/mL]																																																						
	6º.	Fluorouracila	400mg/m²	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1																																																				
	7º.	S.F 0,9%	1 Frasco	E.V S.F 0,9% 100mL	10 minutos	D1																																																				
	8º.	Fluorouracila	2400mg/m²	E.V Infusor Elastomérico Volume Final 95mL	46 horas Contínuo	D1																																																				
	9º.	Dexametasona Comprimido 4mg	4mg	V.O	N.A	D2-D4 12/12 horas																																																				
	10º.	Ondansetrona Comprimido 8mg	8mg	V.O	N.A	D2-D4 12/12 horas SUS																																																				
	Ajustes posológicos: A dose de folinato de cálcio (Leucovorin) permanece fixa e é adiada ou omitida se o bolus de fluorouracila for adiado ou omitido. Pode ser reduzida a dose do leucovorin se o mesmo for mantido na suspensão do bolus de fluorouracila.																																																									
	<table><tr><th colspan="3">Toxicidade hematológica</th></tr><tr><th colspan="3">Contagem Absoluta de Neutrófilos x 10³/L (exame de sangue pré-tratamento)</th></tr><tr><td>500 a menos de 1.000</td><td colspan="2">Adiar o tratamento até a recuperação e manter a dose</td></tr><tr><td>menos de 500</td><td colspan="2">Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir a oxaliplatina e o fluorouracil em 25% nos ciclos subsequentes</td></tr><tr><td>Neutropenia febril</td><td colspan="2">Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir a oxaliplatina e o fluorouracil em 25% nos ciclos subsequentes</td></tr><tr><th colspan="3">Plaquetas x 10³/L (exame de sangue pré-tratamento)</th></tr><tr><td>75 a menos de 100</td><td colspan="2">O tratamento deve continuar se o paciente estiver clinicamente bem</td></tr><tr><td>50 a menos de 75</td><td colspan="2">Adiar o tratamento até a recuperação e manter a dose</td></tr><tr><td>menos de 50</td><td colspan="2">Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir a oxaliplatina e o fluorouracil em 25% nos ciclos subsequentes</td></tr><tr><th colspan="3">Recomendações de dosagem renal</th></tr><tr><th>ClCr (mL/min/1,73m²)</th><th>Fluorouracila</th><th>Oxaliplatina</th></tr><tr><td>≥60</td><td>Dose completa</td><td>Dose completa</td></tr><tr><td>45-59</td><td>Dose completa</td><td>Dose completa</td></tr><tr><td>30-44</td><td>Dose completa</td><td>Dose completa</td></tr><tr><td>15-29</td><td>Dose completa</td><td>Dose completa</td></tr><tr><td><15 (sem terapia de substituição renal)</td><td>Redução 50% da dose</td><td>Redução 50% da dose</td></tr></table>											Toxicidade hematológica			Contagem Absoluta de Neutrófilos x 10³/L (exame de sangue pré-tratamento)			500 a menos de 1.000	Adiar o tratamento até a recuperação e manter a dose		menos de 500	Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir a oxaliplatina e o fluorouracil em 25% nos ciclos subsequentes		Neutropenia febril	Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir a oxaliplatina e o fluorouracil em 25% nos ciclos subsequentes		Plaquetas x 10³/L (exame de sangue pré-tratamento)			75 a menos de 100	O tratamento deve continuar se o paciente estiver clinicamente bem		50 a menos de 75	Adiar o tratamento até a recuperação e manter a dose		menos de 50	Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir a oxaliplatina e o fluorouracil em 25% nos ciclos subsequentes		Recomendações de dosagem renal			ClCr (mL/min/1,73m²)	Fluorouracila	Oxaliplatina	≥60	Dose completa	Dose completa	45-59	Dose completa	Dose completa	30-44	Dose completa	Dose completa	15-29	Dose completa	Dose completa	<15 (sem terapia de substituição renal)	Redução 50% da dose
Toxicidade hematológica																																																										
Contagem Absoluta de Neutrófilos x 10³/L (exame de sangue pré-tratamento)																																																										
500 a menos de 1.000	Adiar o tratamento até a recuperação e manter a dose																																																									
menos de 500	Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir a oxaliplatina e o fluorouracil em 25% nos ciclos subsequentes																																																									
Neutropenia febril	Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir a oxaliplatina e o fluorouracil em 25% nos ciclos subsequentes																																																									
Plaquetas x 10³/L (exame de sangue pré-tratamento)																																																										
75 a menos de 100	O tratamento deve continuar se o paciente estiver clinicamente bem																																																									
50 a menos de 75	Adiar o tratamento até a recuperação e manter a dose																																																									
menos de 50	Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir a oxaliplatina e o fluorouracil em 25% nos ciclos subsequentes																																																									
Recomendações de dosagem renal																																																										
ClCr (mL/min/1,73m²)	Fluorouracila	Oxaliplatina																																																								
≥60	Dose completa	Dose completa																																																								
45-59	Dose completa	Dose completa																																																								
30-44	Dose completa	Dose completa																																																								
15-29	Dose completa	Dose completa																																																								
<15 (sem terapia de substituição renal)	Redução 50% da dose	Redução 50% da dose																																																								
<table><tr><th colspan="2">Insuficiência hepática</th></tr><tr><th colspan="2">Disfunção hepática</th></tr><tr><td>Leve</td><td>Não são necessárias modificações de dose</td></tr><tr><td>Moderado</td><td>Reduzir o fluorouracila em 25%</td></tr><tr><td>Grave</td><td>Reduzir o fluorouracila em 50%</td></tr></table>											Insuficiência hepática		Disfunção hepática		Leve	Não são necessárias modificações de dose	Moderado	Reduzir o fluorouracila em 25%	Grave	Reduzir o fluorouracila em 50%																																						
Insuficiência hepática																																																										
Disfunção hepática																																																										
Leve	Não são necessárias modificações de dose																																																									
Moderado	Reduzir o fluorouracila em 25%																																																									
Grave	Reduzir o fluorouracila em 50%																																																									
<table><tr><th colspan="2">Neuropatia periférica</th></tr><tr><td>Segundo Grau que está presente no início</td><td>Reduzir a oxaliplatina em 25%; se persistir, reduzir a oxaliplatina em 50%</td></tr></table>											Neuropatia periférica		Segundo Grau que está presente no início	Reduzir a oxaliplatina em 25%; se persistir, reduzir a oxaliplatina em 50%																																												
Neuropatia periférica																																																										
Segundo Grau que está presente no início	Reduzir a oxaliplatina em 25%; se persistir, reduzir a oxaliplatina em 50%																																																									

do próximo ciclo	
Terceiro ou Quarto Grau	Omitir oxaliplatina
Disestesia laringofaríngea aguda	Aumentar o tempo de infusão de oxaliplatina para 6 horas

Mucosite e estomatite	
Segundo Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade seja resolvida para Primeiro Grau ou menos e reduzir as doses para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir a oxaliplatina e o fluorouracil em 25% Terceira ocorrência: Reduzir a oxaliplatina e o fluorouracil em 50% Quarta ocorrência: Suspender quimioterapia
Terceiro ou Quarto Grau	Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir as doses para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir a oxaliplatina e o fluorouracil em 50% Segunda ocorrência: Suspender a quimioterapia

Diarréia	
Segundo Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade seja resolvida para Primeiro Grau ou menos e reduzir as doses para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir a oxaliplatina e o fluorouracil em 25% Terceira ocorrência: Reduzir a oxaliplatina e o fluorouracil em 50% Quarta ocorrência: Suspender quimioterapia
Terceiro ou Quarto Grau	Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir as doses para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir a oxaliplatina e o fluorouracil em 50% Segunda ocorrência: Suspender a quimioterapia

Síndrome mão-pé (ligação à síndrome mão-pé (eritrodisestesia palmar-plantar)	
Segundo Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir fluorouracil em 25% Terceira ocorrência: Reduzir fluorouracil em 50% Quarta ocorrência: Omitir fluorouracila
Terceiro Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir o fluorouracil em 50% Segunda ocorrência: Omitir o fluorouracil

Referência:

- GAMBARDELLA, V.; et al. Towards precision oncology for anti-HER2 blockade in gastroesophageal adenocarcinoma. Ann Oncology; Nº. 30; Pages: 1254-1264; 2019.
- NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology; V. 4; 2021.
- SMYTH, E. C.; et al. ESMO Guidelines Committee. Gastric CANCER: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up; Ann Oncology; Nº. 27; V.38-49; 2016.
- WAGNER, A. D.; et al. Chemotherapy for advcaned gastric CANCER. Cochrane Database System; 2017.
- VAN HAGEN, P.; et al. Preoperative chemoradiotherapy for esophageal or junctional câncer; New England Journal of Medicine; Nº. 366; Pages: 2074; 2084; 2012.

Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo
FOLFOX com Trastuzumabe	1º.	Trastuzumabe	Ataque: 6mg/kg Manutenção: 4mg/kg	E.V S.F 0,9% 250mL	Ataque: 90 minutos Manutenção: 30 minutos	D1	14 dias	T.L. P.D.	Moderado	Primeira Infusão: 6:00 Demais Infusões: 5:30
	2º.	Ondansetrona	16mg	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1				
		Dexametasona	10mg							
	3º.	Akynzeo 300mg/0,56mg (não SUS) Cápsula ou	1 Cápsula	V.O	N.A	D1				
	4º.	Difenidramina	50mg	E.V S.F 0,9% 100mL	30 minutos	D1				
	5º.	Cimetidina	300mg	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1				
	6º.	Ácido Folínico	400mg/m²	E.V S.G 5% 210mL	120 minutos	D1				
		Oxaliplatina	85mg/m²	S.G 5% 500mL [>0,2mg/mL]						
	7º.	Fluorouracila	400mg/m²	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1				
	8º.	S.F 0,9%	1 Frasco	E.V S.F 0,9% 100mL	10 minutos	D1				
	9º.	Fluorouracila	3200mg/m²	E.V Infusor Elastomérico Volume Final 95mL	46 horas Contínuo	D1				
10º.	Dexametasona Comprimido 4mg	4mg	V.O	N.A	D2-D4 12/12 horas					
11º.	Ondansetrona Comprimido 8mg	8mg	V.O	N.A	D2-D4 12/12 horas SUS					
Ácido Folínico Fluorouracila Oxaliplatina Trastuzumabe	Ajustes posológicos: A dose de folinato de cálcio (Leucovorin) permanece fixa e é adiada ou omitida se o bolus de fluorouracila for adiado ou omitido. Pode ser reduzida a dose do leucovorin se o mesmo for mantido na suspensão do bolus de fluorouracila.									
	Toxicidade hematológica									
	Contagem Absoluta de Neutrófilos x 10³/L (exame de sangue pré-tratamento)									
	500 a menos de 1.000		Adiar o tratamento até a recuperação e manter a dose							
	menos de 500		Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir a oxaliplatina e o fluorouracil em 25% nos ciclos subsequentes							
	Neutropenia febril		Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir a oxaliplatina e o fluorouracil em 25% nos ciclos subsequentes							
	Plaquetas x 10³/L (exame de sangue pré-tratamento)									
	75 a menos de 100		O tratamento deve continuar se o paciente estiver clinicamente bem							
	50 a menos de 75		Adiar o tratamento até a recuperação e manter a dose							
	menos de 50		Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir a oxaliplatina e o fluorouracil em 25% nos ciclos subsequentes							
	Recomendações de dosagem renal									
	CICr (mL/min/1,73m²)		Fluorouracila				Oxaliplatina		Trastuzumabe	
	≥60		Dose completa				Dose completa		Dose completa	
	45-59		Dose completa				Dose completa		Dose completa	
	30-44		Dose completa				Dose completa		Dose completa	
	15-29		Dose completa				Dose completa		Dose completa	
	<15 (sem terapia de substituição renal)		Redução 50% da dose				Redução 50% da dose		Redução 50% da dose	
	Insuficiência hepática									
	Disfunção hepática									
Leve			Não são necessárias modificações de dose							
Moderado			Reduzir o fluorouracila em 25%							
Grave			Reduzir o fluorouracila em 50%							

Neuropatia periférica	
Segundo Grau que está presente no início do próximo ciclo	Reduzir a oxaliplatina em 25%; se persistir, reduzir a oxaliplatina em 50%
Terceiro ou Quarto Grau	Omitir oxaliplatina
Disestesia laringofaríngea aguda	Aumentar o tempo de infusão de oxaliplatina para 6 horas

Mucosite e estomatite	
Segundo Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade seja resolvida para Primeiro Grau ou menos e reduzir as doses para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir a oxaliplatina e o fluorouracil em 25% Terceira ocorrência: Reduzir a oxaliplatina e o fluorouracil em 50% Quarta ocorrência: Suspender quimioterapia
Terceiro ou Quarto Grau	Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir as doses para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir a oxaliplatina e o fluorouracil em 50% Segunda ocorrência: Suspender a quimioterapia

Diarréia	
Segundo Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade seja resolvida para Primeiro Grau ou menos e reduzir as doses para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir a oxaliplatina e o fluorouracil em 25% Terceira ocorrência: Reduzir a oxaliplatina e o fluorouracil em 50% Quarta ocorrência: Suspender quimioterapia
Terceiro ou Quarto Grau	Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir as doses para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir a oxaliplatina e o fluorouracil em 50% Segunda ocorrência: Suspender a quimioterapia

Síndrome mão-pé (ligação à síndrome mão-pé (eritrodisestesia palmar-plantar)	
Segundo Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir fluorouracil em 25% Terceira ocorrência: Reduzir fluorouracil em 50% Quarta ocorrência: Omitir fluorouracila
Terceiro Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir o fluorouracil em 50% Segunda ocorrência: Omitir o fluorouracil

Toxicidade cardíaca	
Considere o encaminhamento a um cardiologista se ocorrer alguma das seguintes situações	
Fração de Ejeção Ventricular 40% a 45% e/ou declínio de 10% ou mais em relação ao valor basal	Atrasar pertuzumabe e trastuzumabe. Repita a avaliação da Fração de Ejeção Ventricular dentro de 3 semanas. Considere descontinuar o tratamento se a Fração de Ejeção Ventricular não tiver recuperado dentro de 10% do valor basal
Fração de Ejeção Ventricular inferior a 40%	Atrasar pertuzumabe e trastuzumabe. Repita a avaliação da Fração de Ejeção Ventricular dentro de 3 semanas. Interromper o tratamento se for confirmada Fração de Ejeção Ventricular inferior a 40%
Insuficiência Cardíaca Congestiva Sintomática (ICC)	Descontinuar pertuzumabe e trastuzumabe

Doses perdidas de trastuzumabe	
Por 6 semanas ou menos	Não é necessária modificação de dose. Administre trastuzumabe o mais rapidamente possível, ou seja, não espere até ao próximo ciclo planejado.
Por mais de 6 semanas	Recarregar trastuzumabe com dose de 8mg/kg. Doses subsequentes de 6mg/kg devem então ser administradas a cada 3 semanas, de acordo com o ciclo anterior.

Doses perdidas de pertuzumabe	
Por 6 semanas ou menos	Não é necessária modificação de dose. Administre pertuzumabe numa dose de 420mg o mais rapidamente possível, ou seja, não espere até ao próximo ciclo planejado.
Por mais de 6 semanas	Recarregue pertuzumabe com uma dose de 840mg. As doses subsequentes de 420mg devem então ser administradas a cada 3 semanas, de acordo com o ciclo

		anterior.
Referência: 1. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology; V. 4; 2021. 2. SMYTH, E. C.; et al. ESMO Guidelines Committee. Gastric CANCER: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up; Ann Oncology; Nº. 27; V.38-49; 2016. 3. WAGNER, A. D.; et al. Chemotherapy for advcaned gastric CANCER. Cochrane Database System; 2017.		



Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo
	1º.	Akynzeo 300mg/0,56mg (não SUS) Cápsula ou	1 Cápsula	V.O	N.A	D1	14 dias	T.L. P.D.	Moderado	4:30
		Ondansetrona	16mg	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1				
	2º.	Dexametasona	10mg							
	3º.	Atropina	0,25mg	S.C Pronta para uso	15 minutos	D1				
	4º.	Ácido Folínico	400mg/m²	E.V S.G 5% 210mL	120 minutos	D1				
		Irinotecano	180mg/m²	E.V S.G 5% 250mL [>0,2mg/mL]	90 minutos					
	5º.	Fluorouracila	400mg/m²	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1				
	6º.	S.F 0,9%	1 Frasco	E.V S.F 0,9% 100mL	10 minutos	D1				
	7º.	Fluorouracila	2400mg/m²	E.V Infusor Elastomérico Volume Final 95mL	46 horas Contínuo	D1				
	8º.	Dexametasona Comprimido 4mg	4mg	V.O	N.A	D2-D4 12/12 horas				
9º.	Ondansetrona Comprimido 8mg	8mg	V.O	N.A	D2-D4 12/12 horas SUS					
FOLFIRI Ácido Folínico Fluorouracila Irinotecano	Ajustes posológicos: A dose de folinato de cálcio (Leucovorin) permanece fixa e é adiada ou omitida se o bolus de fluorouracila for adiado ou omitido. Pode ser reduzida a dose do leucovorin se ele for mantido na suspensão do bolus de fluorouracila.									
	Toxicidade hematológica									
	Contagem Absoluta de Neutrófilos x 10³/L (exame de sangue pré-tratamento)									
	500 a menos de 1.000		Adiar o tratamento até a recuperação e manter a dose							
	menos de 500		Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir o irinotecano e o fluorouracil em 25% nos ciclos subsequentes							
	Neutropenia febril		Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir o irinotecano e o fluorouracil em 25% nos ciclos subsequentes							
	Plaquetas x 10³/L (exame de sangue pré-tratamento)									
	75 a menos de 100		O tratamento deve continuar se o paciente estiver clinicamente bem							
	50 a menos de 75		Adiar o tratamento até a recuperação e manter a dose							
	menos de 50		Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir o irinotecano e o fluorouracil em 25% nos ciclos subsequentes							
	Recomendações de dosagem renal									
	ClCr (mL/min/1,73m²)		Fluorouracila				Irinotecano			
	≥60		Dose completa				Dose completa			
	45-59		Dose completa				Dose completa			
	30-44		Dose completa				Dose completa			
	15-29		Dose completa				Redução 25% da dose			
	<15 (sem terapia de substituição renal)		Redução 50% da dose				Redução 50% da dose			
	Insuficiência hepática									
	Disfunção hepática									
	Mínimo			Reduzir o irinotecano em 25%						
	Leve			Reduzir o irinotecano em 50%						
	Moderado			Omitir o irinotecano e reduzir o fluorouracil em 25% ou suspender a quimioterapia						
	Grave			Omitir o irinotecano e reduzir o fluorouracil em 50% ou suspender a quimioterapia						
	Síndrome de Gilbert			Reduzir o irinotecano em 20%						

Mucosite e estomatite	
Segundo Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade seja resolvida para Primeiro Grau ou menos e reduzir as doses para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir o irinotecano e o fluorouracil em 25% Terceira ocorrência: Reduzir o irinotecano e o fluorouracil em 50% Quarta ocorrência: Suspender quimioterapia
Terceiro ou Quarto Grau	Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir as doses para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir o irinotecano e o fluorouracil em 50% Segunda ocorrência: Suspender a quimioterapia

Diarréia	
Segundo Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade seja resolvida para Primeiro Grau ou menos e reduzir as doses para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir o irinotecano e o fluorouracil em 25% Terceira ocorrência: Reduzir o irinotecano e o fluorouracil em 50% Quarta ocorrência: Suspender quimioterapia
Terceiro ou Quarto Grau	Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir as doses para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir o irinotecano e o fluorouracil em 50% Segunda ocorrência: Suspender a quimioterapia

Síndrome mão-pé (ligação à síndrome mão-pé) (eritrodisestesia palmar-plantar)	
Segundo Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir fluorouracil em 25% Terceira ocorrência: Reduzir fluorouracil em 50% Quarta ocorrência: Omitir fluorouracila
Terceiro Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir o fluorouracil em 50% Segunda ocorrência: Omitir o fluorouracil

Referência:

1. GAMBARDELLA, V.; et al. Towards precision oncology for anti-HER2 blockade in gastroesophageal adenocarcinoma. Ann Oncology; Nº. 30; Pages: 1254-1264; 2019.
2. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology; V. 4; 2021.
3. SMYTH, E. C.; et al. ESMO Guidelines Committee. Gastric CANCER: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up; Ann Oncology; Nº. 27; V.38-49; 2016.
4. WAGNER, A. D.; et al. Chemotherapy for advcaned gastric CANCER. Cochrane Database System; 2017.
5. VAN HAGEN, P.; et al. Preoperative chemoradiotherapy for esophageal or junctional câncer; New England Journal of Medicine; Nº. 366; Pages: 2074; 2084; 2012.

Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo	
Irinotecano Monodroga	1º.	Ondansetrona	16mg	E.V	15 minutos	D1	14 dias	T.L. P.D.	Moderado	3:30	
		Dexametasona	10mg	S.F 0,9% 100mL							
	2º.	Atropina	0,25mg	S.C Pronta para uso	N.A	D1					
	3º.	Irinotecano	180mg/m²	E.V S.G 5% 250mL [0,12-2,8mg/mL]	90 minutos	D1					
	4º.	S.F 0,9%	1 Frasco	E.V S.F 0,9% 100mL	10 minutos	D1					
	5º.	Ondansetrona Comprimido 8mg	8mg	V.O	N.A	D2-D4 12/12 horas SUS					
	Ajustes posológicos:										
	Toxicidade hematológica										
	Contagem Absoluta de Neutrófilos x 10³/L (exame de sangue pré-tratamento)										
	1.000 a menos de 1.500			O tratamento deve continuar se o paciente estiver clinicamente bem							
	500 a menos de 1.000			Adiar o tratamento até a recuperação							
	menos de 500			Atrasar o tratamento até a recuperação e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir o irinotecano em 25% Segunda ocorrência: Reduzir o irinotecano em 50% Terceira ocorrência: Cessar o irinotecano							
	Neutropenia febril			Atrasar o tratamento até a recuperação e reduzir o irinotecano em 25% nos ciclos subsequentes							
	Plaquetas x 10³/L (exame de sangue pré-tratamento)										
	75 a menos de 100			Se o paciente estiver clinicamente bem pode ser apropriado continuar o tratamento							
	50 a menos de 75			Adiar o tratamento até a recuperação							
	menos de 50			Atrasar o tratamento até a recuperação e reduzir o irinotecano em 25% nos ciclos subsequentes							
	Recomendações de dosagem renal										
	Cl/Cr (mL/min/1,73m²)				Irinotecano						
	≥60				Dose completa						
	45-59				Dose completa Aumento do risco de toxicidades hematológicas						
	30-44				Dose completa Aumento do risco de toxicidades hematológicas						
	15-29				Considere redução de 25% Aumento do risco de toxicidades hematológicas						
	<15 (sem terapia de substituição renal)				Considere a ultima redução ou troca de protocolo						
Insuficiência hepática											
Disfunção hepática											
Mínimo				Reduzir o irinotecano em 25%							
Leve				Reduzir o irinotecano em 50%							
Moderado/grave				Omitir irinotecano							
Síndrome de Gilbert				Reduzir o irinotecano em 20%							
Diarréia											
Segundo Grau			Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução da dose Segunda ocorrência: Reduzir o irinotecano em 25% Terceira ocorrência: Reduzir o irinotecano em 50% Quarta ocorrência: Cessar irinotecano								
Terceiro ou Quarto Grau			Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir o irinotecano em 50% Segunda ocorrência: Cessar o irinotecano								
Referência: 1. GAMBARDELLA, V.; et al. Towards precision oncology for anti-HER2 blockade in gastroesophageal adenocarcinoma. Ann Oncology; Nº. 30; Pages: 1254-1264; 2019. 2. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology; V. 4; 2021. 3. SMYTH, E. C.; et al. ESMO Guidelines Committee. Gastric CANCER: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up; Ann Oncology; Nº. 27; V.38-49; 2016. 4. WAGNER, A. D.; et al. Chemotherapy for advcaned gastric CANCER. Cochrane Database System; 2017. 5. VAN HAGEN, P.; et al. Preoperative chemoradiotherapy for esophageal or junctional câncer; N. England Journal Medicine; Nº. 366; Pages: 2074; 2084; 2012.											

Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo
Nivolumabe (2w)	1º.	Nivolumabe	240mg	E.V S.F 0,9% 100mL [1-10mg/mL]	30 minutos	D1	14 dias	T.L. P.D.	Mínimo	2:00
	2º.	S.F 0,9%	1 Frasco	E.V S.F 0,9% 100mL	10 minutos	D1				
	Observações: Volume total da infusão não deve exceder 160mL, para pacientes com peso corporal <40kg o volume total de infusão não deve exceder 4mL/kg. A redução da dose não é recomendada. Não é necessário ajuste de dose em idosos, com insuficiência renal leve ou moderada ou com insuficiência hepática leve. O nivolumabe é administrado na dose de 240mg a cada 14 dias durante as primeiras 16 semanas de tratamento e depois 480mg a cada 28 dias durante os ciclos seguintes no ensaio. Nivolumabe foi iniciado 4 a 16 semanas após a cirurgia. A duração total do tratamento foi de 1 ano. O nivolumabe administrado na dose de 480mg a cada 28 dias pode ser iniciado mais cedo, a critério do médico. Nivolumabe: Elevações de AST, ALT ou bilirrubina total: Segundo Grau Suspende a(s)dose(s) até que os valores laboratoriais retornem aos valores da linha basal e o tratamento com corticosteroides, se necessário, seja concluído. Terceiro ou Quarto Grau Descontinuar o tratamento permanentemente. Diarreia ou colite: Segundo Ou Terceiro Grau Suspende a(s) dose(s) até que os sintomas sejam resolvidos e o tratamento com corticosteroides seja concluído. Quarto Grau Descontinuar o tratamento permanentemente. Pneumonite: Segundo Grau Suspende a(s) dose(s)até que os sintomas sejam resolvidos, as anormalidades radiográficas melhorem, e o tratamento com corticosteroides seja concluído. Terceiro ou Quarto Grau Descontinuar o tratamento permanentemente. Hipotireoidismo, hipertireoidismo, hipofisite, insuficiência adrenal, diabetes: Segundo Ou Terceiro Grau Suspende a(s) dose(s) até que os sintomas sejam resolvidos e o tratamento com corticosteroides (se necessário para os sintomas de inflamação aguda) seja concluído. O tratamento deve ser mantido na presença de terapia de reposição hormonal, contanto que nenhum sintoma esteja presente. Quarto Grau Descontinuar o tratamento permanentemente. Erupção cutânea: Terceiro Grau Suspende a(s) dose(s) até que os sintomas estejam resolvidos e o tratamento com corticosteroides seja concluído. Quarto Grau Descontinuar o tratamento permanentemente. Toxicidade renal: Segundo Ou Terceiro Grau Suspende a(s) dose(s) até que os valores de creatinina retornem aos valores da linha basal e o tratamento com corticosteroides seja concluído. Quarto Grau Descontinuar o tratamento permanentemente. Referência: 1. Kelly, RJ, JA Ajani, J. Kuzdzal, et al. 2021. "Adjuvante Nivolumabe em câncer de junção gastroesofágica ou esofágica ressecado." N Engl J Med 384(13):1191-1203									

Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo	
	1º.	Difenidramina	50mg	E.V S.F 0,9% 100mL	30 minutos	D1, D8, D15	28 dias	T.L.	Baixo	3:00	
	2º.	Cimetidina	300mg	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1, D8, D15					
	3º.	Dexametasona	10mg	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1, D8, D15					
	4º.	Paclitaxel	80mg/m²	E.V S.F 0,9% 250mL S/PVC [0,3-1,2mg/mL]	60 minutos	D1, D8, D15					
	5º.	S.F 0,9%	1 Frasco	E.V S.F 0,9% 100mL	10 minutos	D1, D8, D15					
Ajustes posológicos:											
Paclitaxel	Toxicidade hematológica-Contagem Absoluta de Neutrófilos x 109/L (exame de sangue pré-tratamento)										
	1.000 a menos de 1.500		O tratamento deve continuar se o paciente estiver clinicamente bem								
	500 a menos de 1.000		Retardar o tratamento até a recuperação								
	menos de 500		Atrasar o tratamento até a recuperação e considerar a redução do paclitaxel em 25% para os ciclos subsequentes								
	Neutropenia febril		Atrasar o tratamento até a recuperação e considerar a redução do paclitaxel em 25% para os ciclos subsequentes								
	Plaquetas x 10º/L (exame de sangue pré-tratamento)										
	75 a menos de 100		A recomendação geral é adiar, no entanto, se o paciente estiver clinicamente bem, pode ser apropriado continuar o tratamento								
	50 a menos de 75		Retardar o tratamento até a recuperação								
	menos de 50		Atrasar o tratamento até a recuperação e considerar a redução do paclitaxel em 25% para os ciclos subsequentes								
	Recomendações de dosagem renal										
	Cl/Cr (mL/min/1,73m²)			Paclitaxel							
	≥60			Dose completa							
	45-59			Dose completa							
	30-44			Dose completa							
	15-29			Dose completa							
	<15 (sem terapia de substituição renal)			Dose completa Potencial para aumento do risco de eventos adversos							
	Comprometimento hepático										
	Disfunção hepática										
	Moderada			Reduzir o paclitaxel em 25%							
	Moderado			Reduzir o paclitaxel em 50%							
	Grave			Omitir paclitaxel							
	Neuropatia periférica										
	Segundo Grau que está presente no início do próximo ciclo			Reduzir o paclitaxel em 25% Se persistente, reduzir o paclitaxel em 50%							
	Terceiro ou Quarto Grau			Omitir paclitaxel							
	Mucosite e estomatite										
	Segundo Grau			Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução da dose Segunda ocorrência: Reduzir o paclitaxel em 25% Terceira ocorrência: Reduzir o paclitaxel em 50% Quarta ocorrência: Omitir paclitaxel							
	Terceiro ou Quarto Grau			Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir o paclitaxel em 50% Segunda ocorrência: Omitir paclitaxel							
	Referência: 1. GAMBARDELLA, V.; et al. Towards precision oncology for anti-HER2 blockade in gastroesophageal adenocarcinoma; Ann Oncology; Nº. 30; Pages: 1254-1264; 2019.										
	2. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology; V. 4; 2021.										
	3. SMYTH, E. C.; et al. ESMO Guidelines Committee. Gastric CANCER: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up; Ann Oncology; Nº. 27; V.38-49; 2016.										
	4. WAGNER, A. D.; et al. Chemotherapy for advcaned gastric CANCER. Cochrane Database System; 2017.										
	5. VAN HAGEN, P.; et al. Preoperative chemoradiotherapy for esophageal or junctional câncer; New England Journal of Medicine; Nº. 366; Pages: 2074; 2084; 2012.										

Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo
	1º.	Difenidramina	50mg	E.V S.F 0,9% 100mL	30 minutos	D1, D8, D15	28 dias	T.L. P.D.	Baixo	Primeira Infusão: 4:00 Demais Infusões: 3:30
	2º.	Cimetidina	300mg	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1, D8, D15				
	3º.	Dexametasona	10mg	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1, D8, D15				
	4º.	Ramucirumabe	8mg/kg	E.V S.F 0,9% Volume Final 250mL	Primeira: 60 minutos Demais: 30 minutos	D1, D15				
	5º.	Paclitaxel	80mg/m²	E.V S.F 0,9% 250mL S/PVC [0,3-1,2mg/mL]	60 minutos	D1, D8, D15				
	6º.	S.F 0,9%	1 Frasco	E.V S.F 0,9% 100mL	10 minutos	D1, D8, D15				
Paclitaxel Ramucirumabe	Observações: Ramucirumabe: Volume final da bolsa deverá ser 250mL.									
	Ajustes posológicos:									
	Toxicidade hematológica-Contagem Absoluta de Neutrófilos x 109/L (exame de sangue pré-tratamento)									
	1.000 a menos de 1.500	O tratamento deve continuar se o paciente estiver clinicamente bem								
	500 a menos de 1.000	Retardar o tratamento até a recuperação								
	menos de 500	Atrasar o tratamento até a recuperação e considerar a redução do paclitaxel em 25% para os ciclos subsequentes								
	Neutropenia febril	Atrasar o tratamento até a recuperação e considerar a redução do paclitaxel em 25% para os ciclos subsequentes								
	Plaquetas x 10⁹/L (exame de sangue pré-tratamento)									
	75 a menos de 100	A recomendação geral é adiar, no entanto, se o paciente estiver clinicamente bem, pode ser apropriado continuar o tratamento								
	50 a menos de 75	Retardar o tratamento até a recuperação								
	menos de 50	Atrasar o tratamento até a recuperação e considerar a redução do paclitaxel em 25% para os ciclos subsequentes								
	Recomendações de dosagem renal									
	Cl/Cr (mL/min/1,73m²)	Paclitaxel				Ramucirumabe				
	≥60	Dose completa				Dose completa				
	45-59	Dose completa				Dose completa				
	30-44	Dose completa				Dose completa				
	15-29	Dose completa				Dose completa				
	<15 (sem terapia de substituição renal)	Dose completa				Dose completa				
	Comprometimento hepático									
	Disfunção hepática									
	Moderada	Reduzir o paclitaxel em 25%								
	Moderado	Reduzir o paclitaxel em 50%								
	Grave	Omitir paclitaxel Use ramuciumabe com cautela em pacientes com cirrose hepática grave (Child-Pugh B ou C), cirrose com encefalopatia hepática, ascite clinicamente significativa devido a cirrose ou síndrome hepatorenal. Use somente se os benefícios potenciais superarem o risco potencial de insuficiência hepática progressiva.								
	Neuropatia periférica									
	Segundo Grau que está presente no início do próximo ciclo	Reduzir o paclitaxel em 25% Se persistente, reduzir o paclitaxel em 50%								
	Terceiro ou Quarto Grau	Omitir paclitaxel								
	Mucosite e estomatite									
	Segundo Grau	Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução da dose Segunda ocorrência: Reduzir o paclitaxel em 25% Terceira ocorrência: Reduzir o paclitaxel em 50% Quarta ocorrência: Omitir paclitaxel								

	Terceiro ou Quarto Grau	Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir o paclitaxel em 50% Segunda ocorrência: Omitir paclitaxel
Ramucirumabe: Reações infusionais: Infusão deve ser reduzida em 50% durante a infusão e todas as infusões subsequentes, se o doente tiver uma IRR de Primeiro ou Segundo Grau. O tratamento deve ser imediatamente interrompido e descontinuado permanentemente, caso ocorra uma IRR de Terceiro ou Quarto Grau. Eventos tromboembólicos arteriais: Foram notificados, incluindo infarto do miocárdio, paragem cardíaca, acidente vascular cerebral e isquemia cerebral. Deverá ser permanentemente descontinuado em doentes que sofram um evento grave. Hemorragia grave: Terapêutica antiangiogénica e pode aumentar o risco de hemorragia grave. Os parâmetros hematológicos e de coagulação devem ser monitorizados em doentes com predisposição para hemorragias e em doentes tratados com anticoagulantes ou outros medicamentos concomitantes que aumentem o risco de hemorragia. Proteinúria: Tratamento deverá ser temporariamente interrompido, se o nível de proteínas na urina for ≥2 g/24 horas. O tratamento deverá ser permanentemente descontinuado, se o nível de proteínas na urina for >3 g/24 horas ou em caso de síndrome nefrótica. Dificuldade na cicatrização de feridas: Tratamento deve ser suspenso com um período mínimo de 28 dias de antecedência em relação à data prevista para a cirurgia. Se um doente desenvolver complicações de cicatrização de feridas durante o tratamento, Ramucirumabe deve ser descontinuado até que a ferida esteja completamente cicatrizada. Hemorragia pulmonar no CPNPC: Em doentes com histologia escamosa têm um risco mais elevado de desenvolver hemorragia pulmonar grave. Doentes com Comprometimento hepático: Utilizar com precaução em doentes com cirrose hepática grave (Child-Pugh B ou C), cirrose com encefalopatia hepática, ascite clinicamente significativa causada por cirrose, ou síndrome hepatorenal. Nestes doentes, só deve ser utilizado se se considerar que os potenciais benefícios do tratamento justificam o risco potencial de falência hepática progressiva.		
Interrompa o ramucirumabe se ocorrer alguma das seguintes situações: Reação relacionada à infusão (IRR) maior ou igual ao Terceiro Grau Evento hemorrágico maior ou igual ao Terceiro Grau Evento tromboembólico arterial Perfuração gastrointestinal ou formação de fístula Hipertensão grave não controlada ou crise hipertensiva Proteinúria >3 g/24 horas ou síndrome nefrótica Episódio de síndrome de leucoencefalopatia posterior reversível (RPLS)		
Referência: 1. GAMBARELLA, V.; et al. Towards precision oncology for anti-HER2 blockade in gastroesophageal adenocarcinoma. Ann Oncology; Nº. 30; Pages: 1254-1264; 2019. 2. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology; V. 4; 2021. 3. SMYTH, E. C.; et al. ESMO Guidelines Committee. Gastric CANCER: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up; Ann Oncology; Nº. 27; V.38-49; 2016. 4. WAGNER, A. D.; et al. Chemotherapy for advcaned gastric CANCER. Cochrane Database System; 2017. 5. VAN HAGEN, P.; et al. Preoperative chemoradiotherapy for esophageal or junctional câncer; New England Journal of Medicine; Nº. 366; Pages: 2074; 2084; 2012.		

Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo
Pembrolizumabe Monodroga	1º.	Pembrolizumabe	200mg	E.V S.F 0,9% 100mL [1-10mg/mL]	30 minutos	D1	21 dias	Máximo de 2 anos	Mínimo	2:00
	2º.	S.F 0,9%	1 Frasco	E.V S.F 0,9% 100mL	10 minutos	D1				
	Redução da dose não é recomendada.									
Não é necessário ajuste de dose em idosos, insuficiência renal leve ou moderada ou insuficiência hepática leve.										
Hepatite imunitária: Os doentes devem ser monitorizados quanto a alterações da função hepática (no início do tratamento, periodicamente durante o tratamento e conforme indicado com base na avaliação clínica) e sintomas de hepatite e devem ser excluídas outras causas. Devem ser administrados corticosteroides (dose inicial de 0,5-1mg/kg/dia (para acontecimentos de Segundo Grau) e de 1-2mg/kg/dia (para acontecimentos de Maior ou igual ao Terceiro Grau) de Prednisona ou equivalente seguido de redução lenta) e, com base na gravidade do aumento das enzimas hepáticas, o Pembrolizumabe deve ser suspenso ou interrompido definitivamente.										
Nefrite imunitária: Os doentes devem ser monitorizados quanto a alterações da função renal e devem ser excluídas outras causas de disfunção renal. Devem ser administrados corticosteroides para acontecimentos de Segundo Grau (dose inicial de 1-2mg/kg/dia de Prednisona ou equivalente seguido de redução lenta) e, com base na gravidade do aumento da creatinina, o Pembrolizumabe deve ser suspenso para nefrite de Segundo Grau e interrompido definitivamente para nefrite de Terceiro ou Quarto Grau.										
Pneumonite imunitária: A suspeita de pneumonite deve ser confirmada através de exames imagiológicos e devem ser excluídas outras causas. Devem ser administrados corticosteroides para acontecimentos de Segundo Grau (dose inicial de 1-2mg/kg/dia de Prednisona ou equivalente, seguido de redução lenta); Pembrolizumabe deve ser suspenso para pneumonite de Segundo Grau, e interrompido definitivamente para pneumonite de Terceiro Grau, Quarto Grau ou Segundo Grau recorrente.										
Endocrinopatias imunomediada: Relatou-se hipofisite. Monitorar os pacientes quanto a sinais e sintomas de hipofisite (incluindo hipopituitarismo e insuficiência adrenal secundária) e excluir outras causas. Administrar corticosteroides para tratar insuficiência adrenal secundária e reposição hormonal adicional conforme indicado clinicamente, suspender em caso de hipofisite moderada (Segundo Grau), suspender ou descontinuar em caso de hipofisite grave (Terceiro Grau) ou com risco de morte. (Quarto Grau). Relatou-se diabetes mellitus tipo 1, incluindo cetoacidose diabética. Monitorar os pacientes quanto a hiperglicemia ou outros sinais e sintomas de diabetes. Administrar insulina em caso de diabetes tipo 1 e suspender em caso de hiperglicemia grave até atingir o controle metabólico. Distúrbios tireoidianos foram relatados, e podem ocorrer a qualquer momento no tratamento; portanto, monitorar os pacientes quanto a alterações na função tireoidiana (no início do tratamento, periodicamente durante o tratamento e conforme indicado com base na avaliação clínica) e sinais e sintomas clínicos de distúrbios tireoidianos. O hipotireoidismo pode ser controlado com terapia de reposição sem interrupção do tratamento e sem corticosteroides. O hipertireoidismo pode ser controlado sintomaticamente. Suspender ou descontinuar em caso de hipertireoidismo grave (Terceiro Grau) ou com risco de morte (Quarto Grau).										
Reações graves de pele: Reações graves de pele imunomediadas foram reportadas. Pacientes com suspeita de reações graves de pele devem ser monitorados e outras causas devem ser excluídas. Baseada na gravidade da reação adversa, suspender ou descontinuar permanentemente o tratamento e administrar corticosteróides. Foram reportados casos de síndrome de Stevens-Johnson (SJS) e necrólise epidérmica tóxica (NET), alguns casos com desfechos fatais, em pacientes tratados. Em caso de sinais ou sintomas de SJS ou NET, suspender o tratamento e encaminhar o paciente para atendimento especializado para avaliação e tratamento. Em caso de confirmação de SJS ou NET, descontinuar permanentemente o tratamento com Pembrolizumabe.										
Reações relacionadas com a infusão: Reações graves à infusão, incluindo hipersensibilidade e anafilaxia, foram relatadas. Em caso de reações graves à infusão, parar a infusão e descontinuar permanentemente. Os pacientes com reação leve ou moderada à infusão podem continuar a receber Pembrolizumabe desde que mantidos sob cuidadosa observação; pode-se considerar a pré-medicação com antipirético e anti-histamínico.										
Outras reações adversas imunomediada: As seguintes reações adversas imunomediadas clinicamente significantes adicionais foram relatadas em menos de 1% de pacientes tratados: uveíte, miosite, síndrome de Guillain-Barré e pancreatite. Têm sido relatados casos dessas reações adversas imunomediadas, alguns dos quais graves, em estudos clínicos ou no uso pós-comercialização. A seguinte reação adversa foi reportada em outros estudos clínicos ou em uso pós comercialização: miocardite. Rejeição de transplante de órgãos sólidos foi relatada no uso pós-comercialização em pacientes tratados. O tratamento pode aumentar o risco de rejeição em receptores de transplante de órgãos sólidos. Considere o benefício do tratamento com Pembrolizumabe versus o risco da possibilidade de rejeição de órgãos nesses pacientes.										
Referência:										
1. FINN, R. S.; et al. KEYNOTE 177 Phase III randomized study of Pembrolizumabe versus chemotherapy for microsatellite instability-high advcaned colorectal 2. CANCER; Gastrointestinal CANCERs Symposium; Journal of Clinical Oncology; Nº. 39; 2021.										

Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo
Ramucirumabe Monodroga	1º.	Difenidramina	50mg	E.V S.F 0,9% 100mL	30 minutos	D1	14 dias	T.L. P.D.	Mínimo	Primeira: 2:30 Demais: 2:00
	2º.	Ramucirumabe	8mg/kg	E.V S.F 0,9% Volume Final 250mL	Primeira: 60 minutos Demais: 30 minutos	D1				
	3º.	S.F 0,9%	1 Frasco	E.V S.F 0,9% 100mL	10 minutos	D1				
	Observações: Ramucirumabe: Volume final da bolsa deverá ser 250mL.									
	Ajustes posológicos:									
	Reações infusionais: Infusão deve ser reduzida em 50% durante a infusão e todas as infusões subsequentes, se o doente tiver uma IRR de Primeiro ou Segundo Grau. O tratamento deve ser imediatamente interrompido e descontinuado permanentemente, caso ocorra uma IRR de Terceiro ou Quarto Grau.									
	Eventos tromboembólicos arteriais: Foram notificados, incluindo infarto do miocárdio, paragem cardíaca, acidente vascular cerebral e isquemia cerebral. Deverá ser permanentemente descontinuado em doentes que sofram um evento grave.									
	Hemorragia grave: Terapêutica antiangiogénica e pode aumentar o risco de hemorragia grave. Os parâmetros hematológicos e de coagulação devem ser monitorizados em doentes com predisposição para hemorragias e em doentes tratados com anticoagulantes ou outros medicamentos concomitantes que aumentem o risco de hemorragia.									
	Proteinúria: Tratamento deverá ser temporariamente interrompido, se o nível de proteínas na urina for ≥2 g/24 horas. O tratamento deverá ser permanentemente descontinuado, se o nível de proteínas na urina for >3 g/24 horas ou em caso de síndrome nefrótica.									
	Dificuldade na cicatrização de feridas: Tratamento deve ser suspenso com um período mínimo de 28 dias de antecedência em relação à data prevista para a cirurgia. Se um doente desenvolver complicações de cicatrização de feridas durante o tratamento, Ramucirumabe deve ser descontinuado até que a ferida esteja completamente cicatrizada.									
Hemorragia pulmonar no CPNPC: Em doentes com histologia escamosa têm um risco mais elevado de desenvolver hemorragia pulmonar grave.										
Doentes com Comprometimento hepático: Utilizar com precaução em doentes com cirrose hepática grave (Child-Pugh B ou C), cirrose com encefalopatia hepática, ascite clinicamente significativa causada por cirrose, ou síndrome hepatorenal. Nestes doentes, só deve ser utilizado se se considerar que os potenciais benefícios do tratamento justificam o risco potencial de falência hepática progressiva.										
Interrompa o ramucirumabe se ocorrer alguma das seguintes situações: Reação relacionada à infusão (IRR) maior ou igual ao Terceiro Grau Evento hemorrágico maior ou igual ao Terceiro Grau Evento tromboembólico arterial Perfuração gastrointestinal ou formação de fístula Hipertensão grave não controlada ou crise hipertensiva Proteinúria >3 g/24 horas ou síndrome nefrótica Episódio de síndrome de leucoencefalopatia posterior reversível (RPLS)										
Referência: 1. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology; V. 4; 2021. 2. SMYTH, E. C.; et al. ESMO Guidelines Committee. Gastric CANCER: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up; Ann Oncology; Nº. 27; V.38-49; 2016. 3. WAGNER, A. D.; et al. Chemotherapy for advcaned gastric CANCER. Cochrane Database System; 2017.										

16.3.1 Cenário Paliativo

Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo
	1º.	Akynzeo 300mg/0,56mg (não SUS) Cápsula ou	1 Cápsula	V.O	N.A	D1	21 dias	T.L. P.D.	Moderado	4:00
		Ondansetrona	16mg	E.V	15 minutos	D1				
	2º.	Dexametasona	10mg	S.F 0,9% 100mL						
	3º.	Difenidramina	50mg	E.V S.F 0,9% 100mL	30 minutos	D1				
	4º.	Cimetidina	300mg	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1				
	5º.	Oxaliplatina	85mg/m²	S.G 5% 500mL [>0,2mg/mL]	120 minutos	D1				
	6º.	S.F 0,9%	1 Frasco	E.V S.F 0,9% 100mL	10 minutos	D1				
	7º.	Capecitabina Comprimido 150mg 500mg	2000mg/m²	V.O	Tomadas 12/12 horas	D1-D14				
	8º.	Dexametasona Comprimido 4mg	4mg	V.O	N.A	D2-D4 12/12 horas				
	9º.	Ondansetrona Comprimido 8mg	8mg	V.O	N.A	D2-D4 12/12 horas SUS				
CAPOX XELOX Capecitabina Oxaliplatina	Ajustes posológicos:									
	Toxicidade hematológica									
	Contagem Absoluta de Neutrófilos x 10³/L (exame de sangue pré-tratamento)									
	500 a menos de 1.000		Adiar o tratamento até a recuperação							
	menos de 500		Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir a oxaliplatina e a capecitabina em 25% nos ciclos subsequentes							
	Neutropenia febril		Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir a oxaliplatina e a capecitabina em 25% nos ciclos subsequentes							
	Plaquetas x 10³/L (exame de sangue pré-tratamento)									
	75 a menos de 100		O tratamento deve continuar se o paciente estiver clinicamente bem							
	50 a menos de 75		Adiar o tratamento até a recuperação							
	menos de 50		Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir a oxaliplatina e a capecitabina em 25% nos ciclos subsequentes							
	Recomendações de dosagem renal									
	Cl/Cr (mL/min/1,73m²)		Capecitabina				Oxaliplatina			
	≥60		Dose completa				Dose completa			
	45-59		Dose completa				Dose completa			
	30-44		Considere redução de 25%				Dose completa			
	15-29		Protocolo alternativo				Protocolo alternativo			
	<15 (sem terapia de substituição renal)		Protocolo alternativo				Protocolo alternativo			
	Insuficiência hepática									
	Disfunção hepática									
	Leve		Não são necessárias modificações de dose							
	Moderado		Reduzir a capecitabina em 25%							
	Grave		Reduzir a capecitabina em 50%							
	Hiperbilirrubinemia de Terceiro ou Quarto Grau relacionada ao tratamento		Adiar o tratamento até que a toxicidade passe para Segundo Grau ou menos e reduzir a dose de capecitabina para ciclos subsequentes conforme recomendado acima							
	Disestesia laringofaríngea aguda									
	Não são necessárias reduções de dose. Os pacientes devem ser aconselhados a evitar a exposição ao frio e a evitar a ingestão de alimentos e/ou bebidas frias durante e por pelo menos 48 horas após a administração de oxaliplatina. Se os sintomas forem graves e/ou angustiantes, as perfusões subsequentes devem ser administradas durante um período mais longo (por exemplo, 6 horas).									
	Neuropatia periférica									

Página 662 de 829

Segundo Grau que está presente no início do próximo ciclo	Reduzir a oxaliplatina em 25%; se persistir, considere omitir a oxaliplatina
Terceiro ou Quarto Grau	Omitir oxaliplatina
Mucosite e estomatite	
Segundo Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade seja resolvida para Primeiro Grau ou menos e reduzir as doses para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir a oxaliplatina e a capecitabina em 25% Terceira ocorrência: Reduzir a oxaliplatina e a capecitabina em 50% Quarta ocorrência: Suspender quimioterapia
Terceiro ou Quarto Grau	Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir as doses para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir a oxaliplatina e a capecitabina em 50% Segunda ocorrência: Suspender a quimioterapia
Diarréia	
Segundo Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade seja resolvida para Primeiro Grau ou menos e reduzir as doses para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir a oxaliplatina e a capecitabina em 25% Terceira ocorrência: Reduzir a oxaliplatina e a capecitabina em 50% Quarta ocorrência: Suspender quimioterapia
Terceiro ou Quarto Grau	Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir as doses para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir a oxaliplatina e a capecitabina em 50% Segunda ocorrência: Suspender a quimioterapia
Síndrome mão-pé (ligação à síndrome mão-pé) (eritrodisestesia palmar-plantar)	
Segundo Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir capecitabina em 25% Terceira ocorrência: Reduzir capecitabina em 50% Quarta ocorrência: Omitir capecitabina
Terceiro Grau	Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir a capecitabina em 50% Segunda ocorrência: Omitir a capecitabina
Referência:	
1. GULHATI, P.; Bevacizumab combined with capecitabine and oxaliplatin in patients with advcaned adenocarcinoma of the small bowel or ampulla of vater: a single-center, open-label, phase 2 study; CANCER; Nº. 123; Pages: 1011-1017; 2017.	
2. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology; V. 2; 2021.	

Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo	
CAPOX XELOX Bevacizumabe Bevacizumabe Capecitabina Oxaliplatina	1º.	Bevacizumabe	7,5mg/kg	E.V S.F 0,9% 100mL	1º. 90 min 2º. 60 min Demais: 30 minutos	D1	21 dias	T.L. P.D.	Moderado	Primeira Infusão: 5:30 Segunda Infusão: 5:00 Demais Infusões: 4:30	
	2º.	Akynzeo 300mg/0,56mg (não SUS) Cápsula ou	1 Cápsula	V.O	N.A	D1					
		Ondansetrona	16mg	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1					
	3º.	Dexametasona	10mg								
	4º.	Difenidramina	50mg	E.V S.F 0,9% 100mL	30 minutos	D1					
	5º.	Cimetidina	300mg	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1					
	6º.	Oxaliplatina	130mg/m²	E.V S.G 5% 500mL [>0,2mg/mL]	120 minutos	D1					
	7º.	S.F 0,9%	1 Frasco	E.V S.F 0,9% 100mL	10 minutos	D1					
	8º.	Capecitabina Comprimido 150mg 500mg	2000mg/m²	V.O	Tomadas 12/12 horas	D1-D14					
	9º.	Dexametasona Comprimido 4mg	4mg	V.O	N.A	D2-D4 12/12 horas					
	10º.	Ondansetrona Comprimido 8mg	8mg	V.O	N.A	D2-D4 12/12 horas SUS					
	Ajustes posológicos:										
	Toxicidade hematológica										
	Contagem Absoluta de Neutrófilos x 10³/L (exame de sangue pré-tratamento)										
	500 a menos de 1.000			Adiar o tratamento até a recuperação							
	menos de 500			Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir a oxaliplatina e a capecitabina em 25% nos ciclos subsequentes							
	Neutropenia febril			Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir a oxaliplatina e a capecitabina em 25% nos ciclos subsequentes							
	Plaquetas x 10³/L (exame de sangue pré-tratamento)										
	75 a menos de 100			O tratamento deve continuar se o paciente estiver clinicamente bem							
	50 a menos de 75			Adiar o tratamento até a recuperação							
	menos de 50			Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir a oxaliplatina e a capecitabina em 25% nos ciclos subsequentes							
	Recomendações de dosagem renal										
Cl/Cr (mL/min/1,73m²)			Capecitabina				Oxaliplatina				
≥60			Dose completa				Dose completa				
45-59			Dose completa				Dose completa				
30-44			Considere redução de 25%				Dose completa				
15-29			Protocolo alternativo				Protocolo alternativo				
<15 (sem terapia de substituição renal)			Protocolo alternativo				Protocolo alternativo				
Insuficiência hepática											
Disfunção hepática											
Leve			Não são necessárias modificações de dose								
Moderado			Reduzir a capecitabina em 25%								
Grave			Reduzir a capecitabina em 50%								
Hiperbilirrubinemia de Terceiro ou Quarto Grau relacionada ao tratamento			Adiar o tratamento até que a toxicidade passe para Segundo Grau ou menos e reduzir a dose de capecitabina para ciclos subsequentes conforme recomendado acima								
Disestesia laringofaríngea aguda											

Não são necessárias reduções de dose. Os pacientes devem ser aconselhados a evitar a exposição ao frio e a evitar a ingestão de alimentos e/ou bebidas frias durante e por pelo menos 48 horas após a administração de oxaliplatina. Se os sintomas forem graves e/ou angustiantes, as perfusões subsequentes devem ser administradas durante um período mais longo (por exemplo, 6 horas).

Neuropatia periférica	
Segundo Grau que está presente no início do próximo ciclo	Reduzir a oxaliplatina em 25%; se persistir, considere omitir a oxaliplatina
Terceiro ou Quarto Grau	Omitir oxaliplatina

Mucosite e estomatite	
Segundo Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade seja resolvida para Primeiro Grau ou menos e reduzir as doses para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir a oxaliplatina e a capecitabina em 25% Terceira ocorrência: Reduzir a oxaliplatina e a capecitabina em 50% Quarta ocorrência: Suspender quimioterapia
Terceiro ou Quarto Grau	Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir as doses para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir a oxaliplatina e a capecitabina em 50% Segunda ocorrência: Suspender a quimioterapia

Diarréia	
Segundo Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade seja resolvida para Primeiro Grau ou menos e reduzir as doses para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir a oxaliplatina e a capecitabina em 25% Terceira ocorrência: Reduzir a oxaliplatina e a capecitabina em 50% Quarta ocorrência: Suspender quimioterapia
Terceiro ou Quarto Grau	Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir as doses para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir a oxaliplatina e a capecitabina em 50% Segunda ocorrência: Suspender a quimioterapia

Síndrome mão-pé (ligação à síndrome mão-pé) (eritrodisestesia palmar-plantar)	
Segundo Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir capecitabina em 25% Terceira ocorrência: Reduzir capecitabina em 50% Quarta ocorrência: Omitir capecitabina
Terceiro Grau	Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir a capecitabina em 50% Segunda ocorrência: Omitir a capecitabina

Bevacizumabe: Interrompa o bevacizumabe se ocorrer qualquer um dos seguintes: Evento hemorrágico maior ou igual ao Terceiro Grau, embolia pulmonar, evento cerebrovascular ou insuficiência arterial, evento tromboembólico arterial, hipertensão Quarto Grau ou hipertensão Terceiro Grau persistente, síndrome nefrótica, perfuração gastrointestinal ou formação de fístula, episódio de síndrome de leucoencefalopatia posterior reversível.

Referência:

- GULHATI, P.; Bevacizumab combined with capecitabine and oxaliplatin in patients with advcaned adenocarcinoma of the small bowel or ampulla of vater: a single-center, open-label, phase 2 study; CANCER; Nº. 123; Pages: 1011-1017; 2017.
- NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology; V. 2; 2021.

Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo
	1º.	Akynzeo 300mg/0,56mg (não SUS) Cápsula ou	1 Cápsula	V.O	N.A	D1	21 dias	4-8 ciclos	Moderado	4:00
		Ondansetrona	16mg	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1				
	2º.	Dexametasona	10mg							
	3º.	Cimetidina	300mg	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1				
	4º.	Atropina	0,25mg	S.C Pronto para uso	N.A	D1				
	5º.	Irinotecano	240mg/m²	E.V S.G 5% 250mL [0,12-2,8mg/mL]	90 minutos	D1				
	6º.	S.F 0,9%	1 Frasco	E.V S.F 0,9% 100mL	10 minutos	D1				
	7º.	Capecitabina 150mg 500mg	2000mg/m²	V.O	N.A	D1-D14 12/12 horas				
	8º.	Dexametasona 4mg	4mg	V.O	N.A	D2-D4 12/12 horas				
	9º.	Ondansetrona Comprimido 8mg	8mg	V.O	N.A	D2-D4 12/12 horas SUS				
CAPIRI XELIRI Capecitabina Irinotecano	Notas: Precaução: deve ser considerada uma redução antecipada de 20% da dose de irinotecano e capecitabina (com a dose de capecitabina arredondada para os 500mg mais próximos) em doentes com risco de diarreia grave (por exemplo, idade superior a 65 anos, radiação pélvica prévia, compromisso renal ou performance status inferior). A dose de irinotecano foi modificada neste protocolo a partir da dose original do ensaio clínico de 250mg/m², para 240mg/m². A dosagem pode exigir arredondamento para a dose do comprimido mais próxima para permitir a administração de uma dose mensurável.									
	Ajustes posológicos:									
	Toxicidade hematológica									
	Contagem Absoluta de Neutrófilos x 10³/L (exame de Sangue pré-tratamento)									
	1.000 a menos de 1.500		O tratamento deve continuar se o paciente estiver clinicamente bem							
	500 a menos de 1.000		Retardar o tratamento até a recuperação							
	menos de 500		Retardar o tratamento até a recuperação e reduzir o irinotecano e a capecitabina em 25% para ciclos subsequentes							
	Neutropenia febril		Retardar o tratamento até a recuperação e reduzir o irinotecano e a capecitabina em 25% para ciclos subsequentes							
	Plaquetas x 10³/L (exame de sangue pré-tratamento)									
	75 a menos de 100		A recomendação geral é adiar, no entanto, se o paciente estiver clinicamente bem, pode ser apropriado continuar o tratamento;							
	50 a menos de 75		Retardar o tratamento até a recuperação							
	menos de 50		Retardar o tratamento até a recuperação e reduzir o irinotecano e a capecitabina em 25% para ciclos subsequentes							
	Recomendações de dosagem renal									
	Cl/Cr (mL/min/1,73m²)		Capecitabina				Irinotecano			
	≥60		Dose completa				Dose completa			
	45-59		Dose completa				Dose completa			
	30-44		Considere redução de 25%				Dose completa			
	15-29		Protocolo alternativo				Protocolo alternativo			
	<15 (sem terapia de substituição renal)		Protocolo alternativo				Protocolo alternativo			
	Insuficiência hepática									
	Disfunção hepática									
	ínimo		Reduzir o irinotecano em 25%							
	Moderada		Reduzir o irinotecano em 50%							
	Moderado		Omitir irinotecano e reduzir capecitabina em 25%							

Grave	Omitir irinotecano e reduzir capecitabina em 50%
Síndrome de Gilbert	Reduzir o irinotecano em 20%
Hiperbilirrubinemia de Terceiro Grau ou quarto Grau relacionada ao tratamento	Adiar o tratamento até que a toxicidade se resolva para Segundo Grau ou menos e reduzir a dose de capecitabina para ciclos subsequentes, conforme recomendado acima
Diarréia	
Segundo Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade seja resolvida para primeiro grau ou menos e reduzir as doses para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir o irinotecano e a capecitabina em 25% Terceira ocorrência: Reduzir o irinotecano e a capecitabina em 50% Quarta ocorrência: Suspender quimioterapia
Terceiro ou Quarto Grau	Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para primeiro ou menos e reduzir as doses para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir o irinotecano e a capecitabina em 50% Segunda ocorrência: Suspender a quimioterapia
Síndrome mão-pé (ligação à síndrome mão-pé) (eritrodisestesia palmar-plantar)	
Segundo Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para primeiro grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir capecitabina em 25% Terceira ocorrência: Reduzir capecitabina em 50% Quarta ocorrência: Omitir capecitabina
Terceiro Grau	Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para primeiro grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir a capecitabina em 50% Segunda ocorrência: Omitir a capecitabina
Mucosite e estomatite	
Segundo Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade seja resolvida para Primeiro Grau ou menos e reduzir as doses para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir o irinotecano a capecitabina em 25% Terceira ocorrência: Reduzir o irinotecano e a capecitabina em 50% Quarta ocorrência: Suspender quimioterapia
Terceiro ou Quarto Grau	Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir as doses para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir o irinotecano e a capecitabina em 50% Segunda ocorrência: Suspender a quimioterapia

Referência:

1. Fuchs, C. S., J. Marshall, E. Mitchell, et al. 2007. "Randomized, controlled trial of irinotecan plus infusional, bolus, or oral fluoropyrimidines in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: results from the BICC-C Study." J Clin Oncol 25(30):4779-4786.
2. Kohne, C. H., J. De Greve, J. T. Hartmann, et al. 2008. "Irinotecan combined with infusional 5-fluorouracil/folinic acid or capecitabine plus celecoxib or placebo in the first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer. EORTC study 40015." Ann Oncol 19(5):920-926.
3. Koopman, M., N. F. Antonini, J. Douma, et al. 2007. "Sequential versus combination chemotherapy with capecitabine, irinotecan, and oxaliplatin in advanced colorectal cancer (CAIRO): a phase III randomised controlled trial." Lancet 370(9582):135-142.

Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo				
FOLFOX Ácido Folínico Fluorouracila Oxaliplatina	1º.	Akynzeo 300mg/0,56mg (não SUS) Cápsula ou	1 Cápsula	V.O	N.A	D1	14 dias	T.L. P.D.	Moderado	4:30				
		Ondansetrona	16mg	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1								
	2º.	Dexametasona	10mg	E.V S.F 0,9% 100mL	30 minutos	D1								
	3º.	Difenidramina	50mg		15 minutos	D1								
	4º.	Cimetidina	300mg	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1								
	5º.	Ácido Folínico	400mg/m²	E.V S.G 5% 210mL	120 minutos	D1								
		Oxaliplatina	85mg/m²	E.V S.G 5% 500mL [>0,2mg/mL]										
	6º.	Fluorouracila	400mg/m²	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1								
	7º.	S.F 0,9%	1 Frasco	E.V S.F 0,9% 100mL	10 minutos	D1								
	8º.	Fluorouracila	2400mg/m²	E.V Infusor Elastomérico Volume Final: 95mL	46 horas Contínuo	D1								
	9º.	Dexametasona Comprimido 4mg	4mg	V.O	N.A	D2-D4 12/12 horas								
	10º.	Ondansetrona Comprimido 8mg	8mg	V.O	N.A	D2-D4 12/12 horas SUS								
	Ajustes posológicos: A dose de folinato de cálcio (Leucovorin) permanece fixa e é adiada ou omitida se o bolus de fluorouracila for adiado ou omitido. Pode ser reduzida a dose do leucovorin se o mesmo for mantido na suspensão do bolus de fluorouracila.													
	Toxicidade hematológica													
Contagem Absoluta de Neutrófilos x 10³/L (exame de sangue pré-tratamento)														
500 a menos de 1.000			Adiar o tratamento até a re uperação e manter a dose											
menos de 500			Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir a oxaliplatina e o fluorouracil em 25% nos ciclos subsequentes											
Neutropenia febril			Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir a oxaliplatina e o fluorouracil em 25% nos ciclos subsequentes											
Plaquetas x 10³/L (exame de sangue pré-tratamento)														
75 a menos de 100			O tratamento deve continuar se o paciente estiver clinicamente bem											
50 a menos de 75			Adiar o tratamento até a recuperação e manter a dose											
menos de 50			Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir a oxaliplatina e o fluorouracil em 25% nos ciclos subsequentes											
Recomendações de dosagem renal														
CICr (mL/min/1,73m²)			Fluorouracila				Oxaliplatina							
≥60			Dose completa				Dose completa							
45-59			Dose completa				Dose completa							
30-44			Dose completa				Dose completa							
15-29			Dose completa				Dose completa							
<15 (sem terapia de substituição renal)			Redução 50% da dose				Redução 50% da dose							
Insuficiência hepática														
Disfunção hepática														
Leve			Não são necessárias modificações de dose											
Moderado			Reduzir o fluorouracila em 25%											
Grave			Reduzir o fluorouracila em 50%											
Neuropatia periférica														
Segundo Grau que está presente no início			Reduzir a oxaliplatina em 25%; se persistir, reduzir a oxaliplatina em 50%											

do próximo ciclo	
Terceiro ou Quarto Grau	Omitir oxaliplatina
Disestesia laringofaríngea aguda	Aumentar o tempo de infusão de oxaliplatina para 6 horas

Mucosite e estomatite	
Segundo Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade seja resolvida para Primeiro Grau ou menos e reduzir as doses para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir a oxaliplatina e o fluorouracil em 25% Terceira ocorrência: Reduzir a oxaliplatina e o fluorouracil em 50% Quarta ocorrência: Suspender quimioterapia
Terceiro ou Quarto Grau	Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir as doses para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir a oxaliplatina e o fluorouracil em 50% Segunda ocorrência: Suspender a quimioterapia

Diarréia	
Segundo Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade seja resolvida para Primeiro Grau ou menos e reduzir as doses para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir a oxaliplatina e o fluorouracil em 25% Terceira ocorrência: Reduzir a oxaliplatina e o fluorouracil em 50% Quarta ocorrência: Suspender quimioterapia
Terceiro ou Quarto Grau	Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir as doses para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir a oxaliplatina e o fluorouracil em 50% Segunda ocorrência: Suspender a quimioterapia

Síndrome mão-pé (ligação à síndrome mão-pé (eritrodisestesia palmar-plantar)	
Segundo Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir fluorouracil em 25% Terceira ocorrência: Reduzir fluorouracil em 50% Quarta ocorrência: Omitir fluorouracila
Terceiro Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir o fluorouracil em 50% Segunda ocorrência: Omitir o fluorouracil

Referência:

1. GULHATI, P.; Bevacizumab combined with capecitabine and oxaliplatin in patients with advcaned adenocarcinoma of the small bowel or ampulla of vater: a single-center, open-label, phase 2 study; CANCER; Nº. 123; Pages: 1011-1017; 2017.

2. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology; V. 2; 2021.

3. XIANG, X. J.; A phase II study of modified FOLFOX as first-line chemotherapy in advcaned small bowel adenocarcinoma; AntiCANCER Drugs; Nº. 23(5); Pages: 561-566; 2012.

Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo
	1º.	Akynzeo 300mg/0,56mg (não SUS) Cápsula ou	1 Cápsula	V.O	N.A	D1	14 dias	T.L. P.D.	Moderado	4:30
		Ondansetrona	16mg	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1				
	2º.	Dexametasona	10mg							
	3º.	Atropina	0,25mg	S.C Pronta para uso	15 minutos	D1				
	4º.	Ácido Folínico	400mg/m²	E.V S.G 5% 210mL	120 minutos	D1				
		Irinotecano	180mg/m²	E.V S.G 5% 250mL [>0,2mg/mL]						
	5º.	Fluorouracila	400mg/m²	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1				
	6º.	S.F 0,9%	1 Frasco	E.V S.F 0,9% 100mL	10 minutos	D1				
	7º.	Fluorouracila	2400mg/m²	E.V Infusor Elastomérico Volume Final: 95mL	46 horas Contínuo	D1				
	8º.	Dexametasona Comprimido 4mg	4mg	V.O	N.A	D2-D4 12/12 horas				
9º.	Ondansetrona Comprimido 8mg	8mg	V.O	N.A	D2-D4 12/12 horas SUS					
FOLFIRI Ácido Folínico Fluorouracila Irinotecano	Ajustes posológicos: A dose de folinato de cálcio (Leucovorin) permanece fixa e é adiada ou omitida se o bolus de fluorouracila for adiado ou omitido. Pode ser reduzida a dose do leucovorin se ele for mantido na suspensão do bolus de fluorouracila.									
	Toxicidade hematológica									
	Contagem Absoluta de Neutrófilos x 10³/L (exame de sangue pré-tratamento)									
	500 a menos de 1.000		Adiar o tratamento até a recuperação e manter a dose							
	menos de 500		Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir o irinotecano e o fluorouracil em 25% nos ciclos subsequentes							
	Neutropenia febril		Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir o irinotecano e o fluorouracil em 25% nos ciclos subsequentes							
	Plaquetas x 10³/L (exame de sangue pré-tratamento)									
	75 a menos de 100		O tratamento deve continuar se o paciente estiver clinicamente bem							
	50 a menos de 75		Adiar o tratamento até a recuperação e manter a dose							
	menos de 50		Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir o irinotecano e o fluorouracil em 25% nos ciclos subsequentes							
	Recomendações de dosagem renal									
	ClCr (mL/min/1,73m²)		Fluorouracila				Irinotecano			
	≥60		Dose completa				Dose completa			
	45-59		Dose completa				Dose completa			
	30-44		Dose completa				Dose completa			
	15-29		Dose completa				Redução 25% da dose			
	<15 (sem terapia de substituição renal)		Redução 50% da dose				Redução 50% da dose			
	Insuficiência hepática									
	Disfunção hepática									
	Mínimo			Reduzir o irinotecano em 25%						
	Leve			Reduzir o irinotecano em 50%						
	Moderado			Omitir o irinotecano e reduzir o fluorouracil em 25% ou suspender a quimioterapia						
	Grave			Omitir o irinotecano e reduzir o fluorouracil em 50% ou suspender a quimioterapia						
	Síndrome de Gilbert			Reduzir o irinotecano em 20%						

	Mucosite e estomatite	
	Segundo Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade seja resolvida para Primeiro Grau ou menos e reduzir as doses para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir o irinotecano e o fluorouracil em 25% Terceira ocorrência: Reduzir o irinotecano e o fluorouracil em 50% Quarta ocorrência: Suspender quimioterapia
	Terceiro ou Quarto Grau	Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir as doses para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir o irinotecano e o fluorouracil em 50% Segunda ocorrência: Suspender a quimioterapia
	Diarréia	
	Segundo Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade seja resolvida para Primeiro Grau ou menos e reduzir as doses para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir o irinotecano e o fluorouracil em 25% Terceira ocorrência: Reduzir o irinotecano e o fluorouracil em 50% Quarta ocorrência: Suspender quimioterapia
	Terceiro ou Quarto Grau	Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir as doses para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir o irinotecano e o fluorouracil em 50% Segunda ocorrência: Suspender a quimioterapia
	Síndrome mão-pé (ligação à síndrome mão-pé) (eritrodisestesia palmar-plantar)	
	Segundo Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir fluorouracil em 25% Terceira ocorrência: Reduzir fluorouracil em 50% Quarta ocorrência: Omitir fluorouracila
	Terceiro Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir o fluorouracil em 50% Segunda ocorrência: Omitir o fluorouracil
	Referência: 1. GULHATI, P.; Bevacizumab combined with capecitabine and oxaliplatin in patients with advcaned adenocarcinoma of the small bowel or ampulla of vater: a single-center, open-label, phase 2 study; CANCER; Nº. 123; Pages: 1011-1017; 2017. 2. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology; V. 2; 2021. 3. XIANG, X. J.; A phase II study of modified FOLFOX as first-line chemotherapy in advcaned small bowel adenocarcinoma; AntiCANCER Drugs; Nº. 23(5); Pages: 561-566; 2012.	

16.4.1 Cenário Curativo

Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo
FOLFIRINOX	1º.	Akynzeo 300mg/0,56mg (não SUS) Cápsula ou	1 Cápsula	V.O	N.A	D1	14 dias	12 ciclos	Alto	6:30
		Ondansetrona	16mg	E.V	15 minutos	D1				
	2º.	Dexametasona	20mg	S.F 0,9% 100mL						
	3º.	Difenidramina	50mg	E.V	30 minutos	D1				
	4º.	Cimetidina	300mg	E.V	15 minutos	D1				
	5º.	Oxaliplatina	85mg/m²	E.V	N.A	D1				
	6º.	Atropina	0,25mg	S.C						
				Pronta para uso						
	7º.	Ácido Folínico	400mg/m²	E.V	120 minutos	D1				
		Irinotecano	150mg/m²	S.G 5% 210mL						
	8º.	Fluorouracila	400mg/m²	E.V	15 minutos	D1				
				S.F 0,9% 100mL						
	9º.	S.F 0,9%	1 Frasco	E.V	10 minutos	D1				
	10º.	Fluorouracila	2400mg/m²	E.V	46 horas Contínuo	D1				
				Infusor Elastomérico Volume Final: 95mL						
11º.	Dexametasona Comprimido 4mg	4mg	V.O	N.A	D2-D4 12/12 horas					
12º.	Ondansetrona Comprimido 8mg	8mg	V.O	N.A	D2-D4 12/12 horas SUS					
Ácido Folínico Irinotecano Fluorouracila Oxaliplatina	Ajustes posológicos:									
	A dose de folinato de cálcio (Leucovorin) permanece fixa e é adiada ou omitida se o bolus de fluorouracila for adiado ou omitido.									
	Pode ser reduzida a dose do leucovorin se ele for mantido na suspensão do bolus de fluorouracila.									
	Toxicidade hematológica									
	Contagem Absoluta de Neutrófilos x 10³/L (exame de sangue pré-tratamento)									
	500 a menos de 1.000		Adiar o tratamento até a recuperação e manter a dose							
	menos de 500		Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir o irinotecano, a oxaliplatina e o fluorouracil em 25% nos ciclos subsequentes							
	Neutropenia febril		Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir o irinotecano, a oxaliplatina e o fluorouracil em 25% nos ciclos subsequentes							
	Plaquetas x 10³/L (exame de sangue pré-tratamento)									
	75 a menos de 100		O tratamento deve continuar se o paciente estiver clinicamente bem							
	50 a menos de 75		Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir o irinotecano e o fluorouracil em 25% nos ciclos subsequentes							
	menos de 50		Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir o irinotecano e o fluorouracil em 30% nos ciclos subsequentes							
	Recomendações de dosagem renal									
	CICr (mL/min/1,73m²)		Fluorouracila			Irinotecano		Oxaliplatina		
	≥60		Dose completa			Dose completa		Dose completa		
45-59		Dose completa			Dose completa		Dose completa			
30-44		Dose completa			Dose completa		Dose completa			
15-29		Dose completa			Redução 25% da dose		Dose completa			
<15 (sem terapia de substituição renal)		Redução 50% da dose			Redução 50% da dose		Redução 50% da dose			
Insuficiência hepática										
Disfunção hepática										

	Mínimo	Reduzir o irinotecano em 25%
	Leve	Reduzir o irinotecano em 50%
	Moderado	Omitir o irinotecano e reduzir o fluorouracil em 25% ou suspender a quimioterapia
	Grave	Omitir o irinotecano e reduzir o fluorouracil em 50% ou suspender a quimioterapia
	Síndrome de Gilbert	Reduzir o irinotecano em 20%
	Mucosite e estomatite	
	Segundo Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade seja resolvida para Primeiro Grau ou menos e reduzir as doses para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir o irinotecano, a oxaliplatina e o fluorouracil em 25% Terceira ocorrência: Reduzir o irinotecano, a oxaliplatina e o fluorouracil em 50% Quarta ocorrência: Suspender quimioterapia
	Terceiro ou Quarto Grau	Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir as doses para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir o irinotecano, a oxaliplatina e o fluorouracil em 50% Segunda ocorrência: Suspender a quimioterapia
Diarréia		
Segundo Grau		Atrasar o tratamento até que a toxicidade seja resolvida para Primeiro Grau ou menos e reduzir as doses para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir o irinotecano, a oxaliplatina e o fluorouracil em 25% Terceira ocorrência: Reduzir o irinotecano, a oxaliplatina e o fluorouracil em 50% Quarta ocorrência: Suspender quimioterapia
Terceiro ou Quarto Grau		Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir as doses para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir o irinotecano, a oxaliplatina e o fluorouracil em 50% Segunda ocorrência: Suspender a quimioterapia
Síndrome mão-pé (ligação à síndrome mão-pé) (eritrodisestesia palmar-plantar)		
Segundo Grau		Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir fluorouracil em 25% Terceira ocorrência: Reduzir fluorouracil em 50% Quarta ocorrência: Omitir fluorouracila
Terceiro Grau		Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir o fluorouracil em 50% Segunda ocorrência: Omitir o fluorouracil
Neuropatia periférica		
Segundo Grau que está presente no início do próximo ciclo		Reduzir a oxaliplatina em 25%; se persistir, reduzir a oxaliplatina em 50%
Terceiro ou Quarto Grau		Omitir oxaliplatina
Disestesia laringofaríngea aguda		Aumentar o tempo de infusão de oxaliplatina para 6 horas
Referência:		
1. CARTWRIGHT, T. H.; et al. Phase II stuffy of oral capecitabine in patients with advcaned or metastatic pcanreatic CANCER; Journal of Clinical Oncology; Nº. 20; Pages: 160-164; 2002.		
2. CONROY, T.; et al. Randomized phase III trial comparing FOLFIRINOX ([FU] 5-FU/leucovorin [LV], irinotecan [I], and oxaliplatin [O]) versus gemcitabine (G) as first-line treatment for metastatic pcanreatic adenocarcinoma (MPA): Preplanned interim analysis results of the PRODIGE 4/ACCORD 11 trial. Journal of Clinical Oncology; Nº. 28; Page: 15; 2010.		
3. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology; V. 2; 2021.		

Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo	
	1º.	Ondansetrona	8mg	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1, D8 D15	28 dias	6 ciclos	Baixo	3:00	
	2º.	Gemcitabina	1000mg/m²	E.V S.F 0,9% 500mL [0,1-10mg/mL]	30 minutos	D1, D8 D15					
	3º.	Capecitabina Comprimido 150mg 500mg	1660mg/m²	V.O	Tomadas 12/12 horas	D1-D21					
	4º.	S.F 0,9%	1 Frasco	E.V S.F 0,9% 100mL	10 minutos	D1, D8 D15					
	5º.	Ondansetrona Comprimido 8mg	8mg	V.O	N.A	D2-D4 D9-D11 D16-D18 12/12 horas SUS					
Ajustes posológicos:											
Gemcitabina Capecitabina	Toxicidade hematológica										
	Contagem Absoluta de Neutrófilos x 10 ⁹ /L (exame de sangue pré-tratamento)										
	1.000 a menos de 1.500		O tratamento deve continuar se o paciente estiver clinicamente bem;								
	500 a menos de 1.000		Retardar o tratamento até a recuperação e considerar a redução da cisplatina e capecitabina em 25% para os ciclos subsequentes;								
	menos de 500		Retardar o tratamento até a recuperação e reduzir a gemcitabina e capecitabina em 25% para os ciclos subsequentes e considerar a redução da cisplatina em 25% para os ciclos subsequentes;								
	Neutropenia febril ou atraso prévio para mielossupressão		Retardar o tratamento até a recuperação e reduzir a gemcitabina e capecitabina em 25% para os ciclos subsequentes;								
	Recuperação prolongada com mais de duas semanas de atraso ou três atrasos para mielossupressão		Retardar o tratamento até a recuperação e reduzir a gemcitabina em 50% para ciclos subsequentes ou cessar.								
	Plaquetas x 10 ⁹ /L (exame de sangue pré-tratamento)										
	75 a menos de 100		A recomendação geral é adiar, no entanto, se o paciente estiver clinicamente bem, pode ser apropriado continuar o tratamento								
	50 a menos de 75		Retardar o tratamento até a recuperação;								
	menos de 50		Retardar o tratamento até a recuperação e reduzir a capecitabina e a gemcitabina em 25% para os ciclos subsequentes.								
	Se o tratamento não ocorrer no dia 8, ele deve ser omitido em vez de adiado. O tratamento para o próximo ciclo deve prosseguir na data originalmente agendada e deve incorporar modificações da dose, conforme apropriado.										
	Recomendações de dosagem renal										
	Cl/Cr (mL/min/1,73m²)		Cisplatina				Capecitabina				
	≥60		100% da dose.				Dose completa				
	45-59		Reduzir a cisplatina em 25%				Dose completa				
	30-44		Reduzir a cisplatina em 50%				Considere uma redução de 25%				
	15-29		Omitir cisplatina				Considere uma redução de 50% ou omitir				
	<15 (sem terapia de substituição renal)		Omitir cisplatina				Omitir capecitabina				
	Comprometimento hepático										
	Disfunção hepática										
	Moderado			Reduzir a capecitabina e a gemcitabina em 25%;							
	Grave			Suspender tratamento							
	Mucosite e estomatite										
	Segundo Grau			Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir as doses para ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução da dose; Segunda ocorrência: Reduzir capecitabina e gemcitabina em 25%; Terceira ocorrência: Reduzir capecitabina e gemcitabina em 50%; Quarta ocorrência: Omitir capecitabina e gemcitabina.							
	Terceiro ou Quarto Grau			Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir as doses para ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir capecitabina e gemcitabina em 50%;							

		Segunda ocorrência: Omitir capecitabina e gemcitabina.
	Diarréia	
	Segundo Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir a capecitabina em 25% Terceira ocorrência: Reduzir a capecitabina em 50% Quarta ocorrência: Omitir capecitabina
	3ª ou Quarto Grau	Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir a capecitabina em 50% Segunda ocorrência: Omitir a capecitabina
	Síndrome mão-pé (ligação à síndrome mão-pé] (eritrodisestesia palmar-plantar)	
	Segundo Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir capecitabina em 25% Terceira ocorrência: Reduzir capecitabina em 50% Quarta ocorrência: Omitir capecitabina
	Terceiro Grau	Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir a capecitabina em 50% Segunda ocorrência: Omitir a capecitabina
	Cessar a gemcitabina se uma das seguintes situações se desenvolver	
	Toxicidade pulmonar ou Síndrome hemolítico-urêmica (SHU).	
	Referência: 1. BRAND, R.; et al. A phase I trial of weekly gemcitabine administered as a prolonged infusion in patients with pancreatic CANCER and other solid tumors; Invest new drugs; Nº. 15; Pages: 331-341; 1997. 2. BURRIS, H. A.; et al. Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced pancreatic CANCER: a randomized trial; Journal of Clinical Oncology; Nº. 15; Pages: 2403-2413; 1997. 3. CARTWRIGHT, T. H.; et al. Phase II study of oral capecitabine in patients with advanced or metastatic pancreatic CANCER; Journal of Clinical Oncology; Nº. 20; Pages: 160-164; 2002. 4. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology; V. 2; 2021.	

Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo	
FOLFIRINOX	1º.	Akynzeo 300mg/0,56mg (não SUS) Cápsula ou	1 Cápsula	V.O	N.A	D1	14 dias	T.L. P.D.	Alto	6:30	
		Ondansetrona	16mg	E.V	15 minutos	D1					
	2º.	Dexametasona	20mg	S.F 0,9% 100mL							
	3º.	Difenidramina	50mg	E.V S.F 0,9% 100mL	30 minutos	D1					
	4º.	Cimetidina	300mg	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1					
	5º.	Oxaliplatina	85mg/m²	E.V S.G 5% 500mL [>0,2mg/mL]	N.A	D1					
	6º.	Atropina	0,25mg	S.C Pronta para uso	15 minutos	D1					
	7º.	Ácido Folínico	400mg/m²	E.V S.G 5% 210mL	120 minutos	D1					
		Irinotecano	150mg/m²	E.V S.G 5% 250mL [0,12-2,8mg/mL]							
	8º.	Fluorouracila	400mg/m²	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1					
	9º.	S.F 0,9%	1 Frasco	E.V S.F 0,9% 100mL	10 minutos	D1					
	10º.	Fluorouracila	2400mg/m²	E.V Infusor Elastomérico Volume Final: 95mL	46 horas Contínuo	D1					
	11º.	Dexametasona Comprimido 4mg	4mg	V.O	N.A	D2-D4 12/12 horas					
	12º.	Ondansetrona Comprimido 8mg	8mg	V.O	N.A	D2-D4 12/12 horas SUS					
Ácido Folínico Irinotecano Fluorouracila Oxaliplatina	Ajustes posológicos: A dose de folinato de cálcio (Leucovorin) permanece fixa e é adiada ou omitida se o bolus de fluorouracila for adiado ou omitido. Pode ser reduzida a dose do leucovorin se ele for mantido na suspensão do bolus de fluorouracila.										
	Toxicidade hematológica										
	Contagem Absoluta de Neutrófilos x 10³/L (exame de sangue pré-tratamento)										
	500 a menos de 1.000		Adiar o tratamento até a recuperação e manter a dose								
	menos de 500		Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir o irinotecano, a oxaliplatina e o fluorouracil em 25% nos ciclos subsequentes								
	Neutropenia febril		Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir o irinotecano, a oxaliplatina e o fluorouracil em 25% nos ciclos subsequentes								
	Plaquetas x 10³/L (exame de sangue pré-tratamento)										
	75 a menos de 100		O tratamento deve continuar se o paciente estiver clinicamente bem								
	50 a menos de 75		Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir o irinotecano e o fluorouracil em 25% nos ciclos subsequentes								
	menos de 50		Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir o irinotecano e o fluorouracil em 30% nos ciclos subsequentes								
	Recomendações de dosagem renal										
	ClCr (mL/min/1,73m²)		Fluorouracila			Irinotecano		Oxaliplatina			
	≥60		Dose completa			Dose completa		Dose completa			
	45-59		Dose completa			Dose completa		Dose completa			
30-44		Dose completa			Dose completa		Dose completa				
15-29		Dose completa			Redução 25% da dose		Dose completa				
<15 (sem terapia de substituição renal)		Redução 50% da dose			Redução 50% da dose		Redução 50% da dose				
Insuficiência hepática											
Disfunção hepática											

	<table><tr><td>Mínimo</td><td>Reduzir o irinotecano em 25%</td></tr><tr><td>Leve</td><td>Reduzir o irinotecano em 50%</td></tr><tr><td>Moderado</td><td>Omitir o irinotecano e reduzir o fluorouracil em 25% ou suspender a quimioterapia</td></tr><tr><td>Grave</td><td>Omitir o irinotecano e reduzir o fluorouracil em 50% ou suspender a quimioterapia</td></tr><tr><td>Síndrome de Gilbert</td><td>Reduzir o irinotecano em 20%</td></tr></table>	Mínimo	Reduzir o irinotecano em 25%	Leve	Reduzir o irinotecano em 50%	Moderado	Omitir o irinotecano e reduzir o fluorouracil em 25% ou suspender a quimioterapia	Grave	Omitir o irinotecano e reduzir o fluorouracil em 50% ou suspender a quimioterapia	Síndrome de Gilbert	Reduzir o irinotecano em 20%				
Mínimo	Reduzir o irinotecano em 25%														
Leve	Reduzir o irinotecano em 50%														
Moderado	Omitir o irinotecano e reduzir o fluorouracil em 25% ou suspender a quimioterapia														
Grave	Omitir o irinotecano e reduzir o fluorouracil em 50% ou suspender a quimioterapia														
Síndrome de Gilbert	Reduzir o irinotecano em 20%														
<table><tr><td colspan="2">Mucosite e estomatite</td></tr><tr><td>Segundo Grau</td><td>Atrasar o tratamento até que a toxicidade seja resolvida para Primeiro Grau ou menos e reduzir as doses para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir o irinotecano, a oxaliplatina e o fluorouracil em 25% Terceira ocorrência: Reduzir o irinotecano, a oxaliplatina e o fluorouracil em 50% Quarta ocorrência: Suspender quimioterapia</td></tr><tr><td>Terceiro ou Quarto Grau</td><td>Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir as doses para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir o irinotecano, a oxaliplatina e o fluorouracil em 50% Segunda ocorrência: Suspender a quimioterapia</td></tr></table>		Mucosite e estomatite		Segundo Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade seja resolvida para Primeiro Grau ou menos e reduzir as doses para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir o irinotecano, a oxaliplatina e o fluorouracil em 25% Terceira ocorrência: Reduzir o irinotecano, a oxaliplatina e o fluorouracil em 50% Quarta ocorrência: Suspender quimioterapia	Terceiro ou Quarto Grau	Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir as doses para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir o irinotecano, a oxaliplatina e o fluorouracil em 50% Segunda ocorrência: Suspender a quimioterapia								
Mucosite e estomatite															
Segundo Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade seja resolvida para Primeiro Grau ou menos e reduzir as doses para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir o irinotecano, a oxaliplatina e o fluorouracil em 25% Terceira ocorrência: Reduzir o irinotecano, a oxaliplatina e o fluorouracil em 50% Quarta ocorrência: Suspender quimioterapia														
Terceiro ou Quarto Grau	Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir as doses para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir o irinotecano, a oxaliplatina e o fluorouracil em 50% Segunda ocorrência: Suspender a quimioterapia														
<table><tr><td colspan="2">Diarréia</td></tr><tr><td>Segundo Grau</td><td>Atrasar o tratamento até que a toxicidade seja resolvida para Primeiro Grau ou menos e reduzir as doses para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir o irinotecano, a oxaliplatina e o fluorouracil em 25% Terceira ocorrência: Reduzir o irinotecano, a oxaliplatina e o fluorouracil em 50% Quarta ocorrência: Suspender quimioterapia</td></tr><tr><td>Terceiro ou Quarto Grau</td><td>Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir as doses para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir o irinotecano, a oxaliplatina e o fluorouracil em 50% Segunda ocorrência: Suspender a quimioterapia</td></tr></table>		Diarréia		Segundo Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade seja resolvida para Primeiro Grau ou menos e reduzir as doses para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir o irinotecano, a oxaliplatina e o fluorouracil em 25% Terceira ocorrência: Reduzir o irinotecano, a oxaliplatina e o fluorouracil em 50% Quarta ocorrência: Suspender quimioterapia	Terceiro ou Quarto Grau	Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir as doses para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir o irinotecano, a oxaliplatina e o fluorouracil em 50% Segunda ocorrência: Suspender a quimioterapia								
Diarréia															
Segundo Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade seja resolvida para Primeiro Grau ou menos e reduzir as doses para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir o irinotecano, a oxaliplatina e o fluorouracil em 25% Terceira ocorrência: Reduzir o irinotecano, a oxaliplatina e o fluorouracil em 50% Quarta ocorrência: Suspender quimioterapia														
Terceiro ou Quarto Grau	Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir as doses para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir o irinotecano, a oxaliplatina e o fluorouracil em 50% Segunda ocorrência: Suspender a quimioterapia														
<table><tr><td colspan="2">Síndrome mão-pé (ligação à síndrome mão-pé) (eritrodisestesia palmar-plantar)</td></tr><tr><td>Segundo Grau</td><td>Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir fluorouracil em 25% Terceira ocorrência: Reduzir fluorouracil em 50% Quarta ocorrência: Omitir fluorouracila</td></tr><tr><td>Terceiro Grau</td><td>Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir o fluorouracil em 50% Segunda ocorrência: Omitir o fluorouracil</td></tr><tr><td colspan="2">Neuropatia periférica</td></tr><tr><td>Segundo Grau que está presente no início do próximo ciclo</td><td>Reduzir a oxaliplatina em 25%; se persistir, reduzir a oxaliplatina em 50%</td></tr><tr><td>Terceiro ou Quarto Grau</td><td>Omitir oxaliplatina</td></tr><tr><td>Disestesia laringofaríngea aguda</td><td>Aumentar o tempo de infusão de oxaliplatina para 6 horas</td></tr></table>		Síndrome mão-pé (ligação à síndrome mão-pé) (eritrodisestesia palmar-plantar)		Segundo Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir fluorouracil em 25% Terceira ocorrência: Reduzir fluorouracil em 50% Quarta ocorrência: Omitir fluorouracila	Terceiro Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir o fluorouracil em 50% Segunda ocorrência: Omitir o fluorouracil	Neuropatia periférica		Segundo Grau que está presente no início do próximo ciclo	Reduzir a oxaliplatina em 25%; se persistir, reduzir a oxaliplatina em 50%	Terceiro ou Quarto Grau	Omitir oxaliplatina	Disestesia laringofaríngea aguda	Aumentar o tempo de infusão de oxaliplatina para 6 horas
Síndrome mão-pé (ligação à síndrome mão-pé) (eritrodisestesia palmar-plantar)															
Segundo Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir fluorouracil em 25% Terceira ocorrência: Reduzir fluorouracil em 50% Quarta ocorrência: Omitir fluorouracila														
Terceiro Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir o fluorouracil em 50% Segunda ocorrência: Omitir o fluorouracil														
Neuropatia periférica															
Segundo Grau que está presente no início do próximo ciclo	Reduzir a oxaliplatina em 25%; se persistir, reduzir a oxaliplatina em 50%														
Terceiro ou Quarto Grau	Omitir oxaliplatina														
Disestesia laringofaríngea aguda	Aumentar o tempo de infusão de oxaliplatina para 6 horas														
Referência: 1. CARTWRIGHT, T. H.; et al. Phase II stuffy of oral capecitabine in patients with advcaned or metastatic pcanreatic CANCER; Journal of Clinical Oncology; Nº. 20; Pages: 160-164; 2002. 2. CONROY, T.; et al. Randomized phase III trial comparing FOLFIRINOX (F: 5FU/leucovorin [LV], irinotecan [I], and oxaliplatin [O]) versus gemcitabine (G) as first-line treatment for metastatic pcanreatic adenocarcinoma (MPA): Preplanned interim analysis results of the PRODIGE 4/ACCORD 11 trial. Journal of 3. Clinical Oncology; Nº. 28; Page: 15; 2010. 4. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology; V. 2; 2021.															

Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo	
Ácido Folínico Fluorouracila Concomitante Radioterapia	1º.	Ondansetrona	16mg	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1	Contínuo	6 Semanas	Baixo	3:00	
	2º.	Fluorouracila	225mg/m²/dia	Infusor volume final 99mL (48h cada bolsa)	Contínuo	D1-D7 Dividir em infusores de até 48h cada					
	3º.	Ondansetrona Comprimido 8mg	8mg	V.O	N.A	1x ao dia por 6 semanas					
	Ajustes posológicos:										
	Toxicidade hematológica										
	Contagem Absoluta de Neutrófilos x 10³/L (exame de sangue pré-tratamento)										
	500 a menos de 1.000			Adiar o tratamento até a recuperação e manter a dose							
	menos de 500			Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir o fluorouracil em 25% nos ciclos subsequentes							
	Neutropenia febril			Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir o fluorouracil em 25% nos ciclos subsequentes							
	Plaquetas x 10³/L (exame de sangue pré-tratamento)										
75 a menos de 100			O tratamento deve continuar se o paciente estiver clinicamente bem								
50 a menos de 75			Adiar o tratamento até a recuperação e manter a dose								
menos de 50			Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir o fluorouracil em 25% nos ciclos subsequentes								
Recomendações de dosagem renal											
ClCr (mL/min/1,73m²)			Fluorouracila				Leucovorin				
≥60			Dose completa				Dose completa				
45-59			Dose completa				Dose completa				
Mucosite e estomatite											
Segundo Grau			Atrasar o tratamento até que a toxicidade seja resolvida para Primeiro Grau ou menos e reduzir as doses para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir o fluorouracil em 25% Terceira ocorrência: Reduzir o fluorouracil em 50% Quarta ocorrência: Suspender quimioterapia								
Terceiro ou Quarto Grau			Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir as doses para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir fluorouracil em 50% Segunda ocorrência: Suspender a quimioterapia								
Diarréia											
Segundo Grau			Atrasar o tratamento até que a toxicidade seja resolvida para Primeiro Grau ou menos e reduzir as doses para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir o fluorouracil em 25% Terceira ocorrência: Reduzir o fluorouracil em 50% Quarta ocorrência: Suspender quimioterapia								
Terceiro ou Quarto Grau			Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir as doses para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir o fluorouracil em 50% Segunda ocorrência: Suspender a quimioterapia								
Síndrome mão-pé (ligação à síndrome mão-pé) (eritrodisestesia palmar-plantar)											
Segundo Grau			Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir fluorouracil em 25% Terceira ocorrência: Reduzir fluorouracil em 50% Quarta ocorrência: Omitir fluorouracila								
Terceiro Grau			Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir o fluorouracil em 50% Segunda ocorrência: Omitir o fluorouracil								
Referência:											
1. Moertel, C. G., D. S. Childs, Jr., R. J. Reitemeier, et al. 1969. "Combined 5-fluorouracil and supervoltage radiation therapy of locally unresectable gastrointestinal cancer." Lancet 2(7626):865-867.											
2. Moertel, C. G., S. Frytak, R. G. Hahn, et al. 1981. "Therapy of locally unresectable pancreatic carcinoma: a randomized comparison of high dose (6000 rads) radiation alone, moderate dose radiation (4000 rads + 5-fluorouracil), and high dose radiation + 5-fluorouracil: The Gastrointestinal Tumor Study Group." Cancer 48(8):1705-1710.											
3. Klaassen, D. J., J. M. MacIntyre, G. E. Catton, et al. 1985. "Treatment of locally unresectable cancer of the stomach and pancreas: a randomized comparison of 5-fluorouracil alone with radiation plus concurrent and maintenance 5-fluorouracil--an Eastern Cooperative Oncology Group study." J Clin Oncol 3(3):373-378. Read abstract											
4. 1988. "Treatment of locally unresectable carcinoma of the pancreas: comparison of combined-modality therapy (chemotherapy plus radiotherapy) to											

	chemotherapy alone. Gastrointestinal Tumor Study Group." J Natl Cancer Inst 80(10):751-755. 5. Loehrer, P. J., Sr., Y. Feng, H. Cardenes, et al. 2011. "Gemcitabine alone versus gemcitabine plus radiotherapy in patients with locally advanced pancreatic cancer: an Eastern Cooperative Oncology Group trial." J Clin Oncol 29(31):4105-4112. 6. Hammel, P., F. Huguet, J. Van Laethem, et al. 2013. "Comparison of chemoradiotherapy (CRT) and chemotherapy (CT) in patients with a locally advanced pancreatic cancer (LAPC) controlled after 4 months of gemcitabine with or without erlotinib: Final results of the international phase III LAP 07 study." In ASCO Annual Meeting Proceedings. 7. Yip, D., C. Karapetis, A. Strickland, et al. 2006. "Chemotherapy and radiotherapy for inoperable advanced pancreatic cancer." Cochrane Database Syst Rev(3):CD002093. 8.Sultana, A., C. Tudur Smith, D. Cunningham, et al. 2007. "Systematic review, including meta-analyses, on the management of locally advanced pancreatic cancer using radiation/combined modality therapy." Br J Cancer 96(8):1183-1190. 9. Huguet, F., T. Andre, P. Hammel, et al. 2007. "Impact of chemoradiotherapy after disease control with chemotherapy in locally advanced pancreatic adenocarcinoma in GERCOR phase II and III studies." J Clin Oncol 25(3):326-331. 10. Krishnan, S., V. Rana, N. A. Janjan, et al. 2007. "Induction chemotherapy selects patients with locally advanced, unresectable pancreatic cancer for optimal benefit from consolidative chemoradiation therapy." Cancer 110(1):47-55. 11. Mukherjee, S., C. N. Hurt, J. Bridgewater, et al. 2013. "Gemcitabine-based or capecitabine-based chemoradiotherapy for locally advanced pancreatic cancer (SCALOP): a multicentre, randomised, phase 2 trial." Lancet Oncol 14(4):317-326. 12.Cohen, S. J., R. Dobelbower, Jr., S. Lipsitz, et al. 2005. "A randomized phase III study of radiotherapy alone or with 5-fluorouracil and mitomycin-C in patients with locally advanced adenocarcinoma of the pancreas: Eastern Cooperative Oncology Group study E8282." Int J Radiat Oncol Biol Phys 62(5):1345-1350. 13. Chauffert, B., F. Mornex, F. Bonnetain, et al. 2008. "Phase III trial comparing intensive induction chemoradiotherapy (60 Gy, infusional 5-FU and intermittent cisplatin) followed by maintenance gemcitabine with gemcitabine alone for locally advanced unresectable pancreatic cancer. Definitive results of the 2000-01 FFCD/SFRO study." Ann Oncol 19(9):1592-1599. 14. Shinchì, H., S. Takao, H. Noma, et al. 2002. "Length and quality of survival after external-beam radiotherapy with concurrent continuous 5-fluorouracil infusion for locally unresectable pancreatic cancer." Int J Radiat Oncol Biol Phys 53(1):146-150. 15. Li, C. P., Y. Chao, K. H. Chi, et al. 2003. "Concurrent chemoradiotherapy treatment of locally advanced pancreatic cancer: gemcitabine versus 5-fluorouracil, a randomized controlled study." Int J Radiat Oncol Biol Phys 57(1):98-104.

Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo	
	1º.	Ondansetrona	8mg	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1, D8, D15	28 dias	T.L. P.D.	Baixo	2:30	
	2º.	Gemcitabina	1000mg/m²	E.V S.F 0,9% 500mL [0,1-10mg/mL]	30 minutos	D1, D8, D15					
	3º.	S.F 0,9%	1 Frasco	E.V S.F 0,9% 100mL	10 minutos	D1, D8, D15					
	4º.	Ondansetrona Comprimido 8mg	8mg	V.O	N.A	D2-D4 D9-D11 D16-D18 12/12 horas SUS					
Ajustes posológicos:											
Gemcitabina Monodroga	Toxicidade hematológica										
	Dia 1										
	Contagem Absoluta de Neutrófilos x 10³/L (exame de sangue pré-tratamento)										
	500 a menos de 1.000			Adiar o tratamento até a recuperação							
	menos de 500			Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir a gemcitabina em 25% nos ciclos subsequentes							
	Neutropenia febril ou atraso prévio para mielossupressão			Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir a gemcitabina em 25% nos ciclos subsequentes							
	Recuperação prolongada com atraso superior a duas semanas ou terceiro atraso para mielossupressão			Adie o tratamento até a recuperação, considere reduzir a gemcitabina em 50% nos ciclos subsequentes ou interrompa							
	Plaquetas x 10³/L (exame de sangue pré-tratamento)										
	75 a menos de 100			O tratamento deve continuar se o paciente estiver clinicamente bem							
	50 a menos de 75			Adiar o tratamento até a recuperação							
	menos de 50			Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir a gemcitabina em 25% nos ciclos subsequentes							
	Dia 8										
	Contagem Absoluta de Neutrófilos x 10³/L (exame de sangue pré-tratamento)										
	500 a menos de 1.000			Considere reduzir a gemcitabina em 25% e prossiga com o tratamento.							
	menos de 500			Omitir dose							
	Plaquetas x 10³/L (exame de sangue pré-tratamento)										
	50 a menos de 100			Considere reduzir a gemcitabina em 25% e prossiga com o tratamento.							
	menos de 50			Omitir dose							
	*Omitir a dose e prosseguir com o próximo tratamento na data agendada se estiver recuperado										
	Recomendações de dosagem renal										
	Cl/C (mL/min/1,73m²)				Gemcitabina						
	≥60				Dose completa						
	45-59				Dose completa Potencial para aumento do risco de eventos adversos						
	30-44				Dose completa Potencial para aumento do risco de eventos adversos						
	15-29				Dose completa Potencial para aumento do risco de eventos adversos						
	<15 (sem terapia de substituição renal)				Redução 25-50% da dose.						
	Insuficiência hepática										
	Disfunção hepática										
	Moderado				Reduzir a gemcitabina em 25%						
	Grave				Não há dados para gemcitabina						
	Mucosite e estomatite										
	Segundo Grau			Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir a gemcitabina em 25% Terceira ocorrência: Reduzir a gemcitabina em 50% Quarta ocorrência: Omitir gemcitabina							

	Terceiro ou Quarto Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir a gemcitabina em 50% Segunda ocorrência: Omitir a gemcitabina
	Interrompa a gemcitabina se ocorrer algum dos seguintes sintomas:	
	Toxicidade pulmonar Síndrome hemolítica urêmica	
	Referência: 1. CATIMEL, G.; et al. A phase II study of Gemcitabine (LY 188011) in patients with advcaned squamous cell carcinoma of the head and neck; Early Clinical Trials Group Ann Oncology; Nº. 5(6): Pages: 543; 1994.	



Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo
	1º.	Difenidramina	50mg	E.V S.F 0,9% 100mL	30 minutos	D1, D8, D15	28 dias	T.L. P.D.	Baixo	3:30
	2º.	Cimetidina	300mg	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1, D8, D15				
	3º.	Ondansetrona	8mg	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1, D8				
	4º.	NAB-Paclitaxel	125mg/m²	Puro S/PVC	30 minutos	D1, D8, D15				
	5º.	Gemcitabina	1000mg/m²	E.V S.F 0,9% 500mL [0,1-10mg/mL]	30 minutos	D1, D8				
	6º.	S.F 0,9%	1 Frasco	E.V S.F 0,9% 100mL	10 minutos	D1, D8, D15				
	8º.	Ondansetrona Comprimido 8mg	8mg	V.O	N.A	D2-D4 D9-D11 D16-D18 12/12 horas SUS				
Ajustes posológicos:										
Gemcitabina NAB- Paclitaxel	Toxicidade hematológica									
	Contagem Absoluta de Neutrófilos x 10³/L (exame de sangue pré-tratamento)									
	1.000 a menos de 1.500		O tratamento deve continuar se o paciente estiver clinicamente bem							
	500 a menos de 1.000		Adiar o tratamento até a recuperação e considere reduzir a gemcitabina em 25% nos ciclos subsequentes							
	menos de 0,5		Atrasar o tratamento até a recuperação e reduzir o nab-paclitaxel e a gemcitabina em 25% nos ciclos subsequentes							
	Neutropenia febril ou atraso prévio para mielossupressão		Atrasar o tratamento até a recuperação e reduzir o nab-paclitaxel em 25% e a gemcitabina em 50% nos ciclos subsequentes							
	Plaquetas x 10³/L (exame de sangue pré-tratamento)									
	75 a menos de 100		Se o paciente estiver clinicamente bem pode ser apropriado continuar o tratamento							
	50 a menos de 75		Adiar o tratamento até a recuperação							
	menos de 50		Atrasar o tratamento até a recuperação e reduzir o nab-paclitaxel e a gemcitabina em 25% nos ciclos subsequentes							
	Nota: Se o tratamento precisar ser adiado no Dia 8 ou no Dia 15, o tratamento deve ser omitido em vez de adiado e o próximo tratamento planejado para a data programada, se recuperado									
	Recomendações de dosagem renal									
	Cl/Cr (mL/min/1,73m²)		nab-Paclitaxel				Gemcitabina			
	≥60		Dose completa				Dose completa			
	45-59		Dose completa				Dose completa			
	30-44		Dose completa				Dose completa			
	15-29		Dose completa Potencial para aumento d risco de eventos adversos				Dose completa			
	<15 (sem terapia de substituição renal)		Considere uma redução de dose até 50%				Redução 25-50% da dose.			
	Insuficiência hepática									
	Disfunção hepática									
	Leve		Reduzir o nab-paclitaxel e a gemcitabina em 25%							
	Moderado		Reduzir o nab-paclitaxel e a gemcitabina em 50%*							
	Grave		Omitir nab-paclitaxel e a gemcitabina							
	Neuropatia periférica									
	Segundo Grau que está presente no início do próximo ciclo		Reduzir o nab-paclitaxel em 25%; Se persistir, reduzir o nab-paclitaxel em 50%							
	Terceiro ou Quarto Grau		Omitir nab-paclitaxel							
	Mucosite e estomatite									
	Segundo Grau		Atrasar o tratamento até que a toxicidade seja resolvida para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir nab-paclitaxel e a gemcitabina em 25% Terceira ocorrência: Reduzir nab-paclitaxel e a gemcitabina em 50% Quarta ocorrência: Omitir nab-paclitaxel e a gemcitabina							

	Terceiro ou Quarto Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir nab-paclitaxel e a gemcitabina em 50% Segunda ocorrência: Omitir nab-paclitaxel e a gemcitabina
	Interrompa a gemcitabina se ocorrer algum dos seguintes sintomas:	
	Toxicidade pulmonar Síndrome hemolítica urêmica	
	Referência: 1. CARTWRIGHT, T. H.; et al. Phase II stuffy of oral capecitabine in patients with advcaned or metastatic pcanreatic CANCER; Journal of Clinical Oncology; Nº. 20; Pages: 160-164; 2002. 2. CONROY, T.; et al. Randomized phase III trial comparing FOLFIRINOX (F: 5FU/leucovorin [LV], irinotecan [I], and oxaliplatin [O]) versus gemcitabine (G) as first-line treatment for metastatic pcanreatic adenocarcinoma (MPA): Preplanned interim analysis results of the PRODIGE 4/ACCORD 11 trial. Journal of Clinical Oncology; Nº. 28; Page: 15; 2010. 3. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology; V. 2; 2021.	



Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo	
	1º.	Akynzeo 300mg/0,56mg (não SUS) Cápsula ou	1 Cápsula	V.O	N.A	D8, D22	42 dias	T.L. P.D.	Moderado	4:30	
		Ondansetrona	16mg	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1, D8, D15, D22					
	2º.	Dexametasona	10mg								
	3º.	Difenidramina	50mg	E.V S.F 0,9% 100mL	30 minutos	D1					
	4º.	Cimetidina	300mg	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1					
	5º.	Ácido Folínico	50mg	E.V S.G 5% 210mL	15 minutos	D1, D8, D15, D22					
	6º.	Oxaliplatina	85mg/m²	E.V S.G 5% 500mL [>0,2mg/mL]	120 minutos	D8, D22					
	7º.	S.F 0,9%	1 Frasco	E.V S.F 0,9% 100mL	10 minutos	D1, D8, D15, D22					
	8º.	Fluorouracila	2000mg/m²	E.V Infusor Elastomérico Volume Final 146mL	24 horas Contínuo	D1, D8, D15, D22					
	9º.	Dexametasona Comprimido 4mg	4mg	V.O	N.A	D2-D4 D9-D11 D16-D18 D23-D25 12/12 horas					
	10º.	Ondansetrona Comprimido 8mg	8mg	V.O	N.A	D2-D4 D9-D11 D16-D18 D23-D25 12/12 horas SUS					
	OFF Ácido Folínico Fluorouracila Oxaliplatina	Ajustes posológicos:									
Toxicidade hematológica											
Contagem Absoluta de Neutrófilos x 10³/L (exame de sangue pré-tratamento)											
500 a menos de 1.000		Adiar o tratamento até a recuperação e manter a dose									
menos de 500		Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir a oxaliplatina e o fluorouracil em 25% nos ciclos subsequentes									
Neutropenia febril		Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir a oxaliplatina e o fluorouracil em 25% nos ciclos subsequentes									
Plaquetas x 10³/L (exame de sangue pré-tratamento)											
75 a menos de 100		O tratamento deve continuar se o paciente estiver clinicamente bem									
50 a menos de 75		Adiar o tratamento até a recuperação e manter a dose									
menos de 50		Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir a oxaliplatina e o fluorouracil em 25% nos ciclos subsequentes									
Recomendações de dosagem renal											
ClCr (mL/min/1,73m²)		Fluorouracila				Oxaliplatina					
≥60		Dose completa				Dose completa					
45-59		Dose completa				Dose completa					
30-44		Dose completa				Dose completa					
15-29		Dose completa				Dose completa					
<15 (sem terapia de substituição renal)		Redução 50% da dose				Redução 50% da dose					
Insuficiência hepática											
Disfunção hepática											
Leve			Não são necessárias modificações de dose								
Moderado			Reduzir o fluorouracila em 25%								
Grave			Reduzir o fluorouracila em 50%								
Neuropatia periférica											

Segundo Grau que está presente no início do próximo ciclo	Reduzir a oxaliplatina em 25%; se persistir, reduzir a oxaliplatina em 50%
Terceiro ou Quarto Grau	Omitir oxaliplatina
Disestesia laringofaríngea aguda	Aumentar o tempo de infusão de oxaliplatina para 6 horas

Mucosite e estomatite	
Segundo Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade seja resolvida para Primeiro Grau ou menos e reduzir as doses para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir a oxaliplatina e o fluorouracil em 25% Terceira ocorrência: Reduzir a oxaliplatina e o fluorouracil em 50% Quarta ocorrência: Suspender quimioterapia
Terceiro ou Quarto Grau	Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir as doses para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir a oxaliplatina e o fluorouracil em 50% Segunda ocorrência: Suspender a quimioterapia

Diarréia	
Segundo Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade seja resolvida para Primeiro Grau ou menos e reduzir as doses para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir a oxaliplatina e o fluorouracil em 25% Terceira ocorrência: Reduzir a oxaliplatina e o fluorouracil em 50% Quarta ocorrência: Suspender quimioterapia
Terceiro ou Quarto Grau	Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir as doses para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir a oxaliplatina e o fluorouracil em 50% Segunda ocorrência: Suspender a quimioterapia

Síndrome mão-pé (ligação à síndrome mão-pé (eritrodisestesia palmar-plantar)	
Segundo Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir fluorouracil em 25% Terceira ocorrência: Reduzir fluorouracil em 50% Quarta ocorrência: Omitir fluorouracila
Terceiro Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir o fluorouracil em 50% Segunda ocorrência: Omitir o fluorouracil

Referência:

1. Oettle, H., H. Riess, J. Stieler, et al. 2014. "Second-line Oxaliplatin, Folinic Acid, and Fluorouracil versus Folinic Acid and Fluorouracil alone for Gemcitabine-Refractory Pancreatic Cancer: Outcomes from the CONKO-003 Trial". J Clin Oncol 32:2423-2429

2. Gill, S. Y. Ko, C. Cripps, et al. 2016. "Pancreox: A randomised phase III study of Fluorouracil/Leucovorin with or without Oxaliplatin for Second-Line Advanced Pancreatic Cancer in Patients who have received Gemcitabine-based Chemotherapy." J Clin Oncol 34:3914-3920

Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo
	1º.	Akynzeo 300mg/0,56mg (não SUS) Cápsula ou	1 Cápsula	V.O	N.A	D1	14 dias	T.L. P.D.	Moderado	4:30
		Ondansetrona	16mg	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1				
	2º.	Dexametasona	10mg							
	3º.	Atropina	0,25mg	S.C Pronta para uso	15 minutos	D1				
	4º.	Ácido Folínico	50mg	E.V S.G 5% 210mL	15 minutos	D1				
	5º.	Irinotecano Nanolipossomal	70mg/m²	E.V S.G 5% 250mL [>0,2mg/mL]	90 minutos	D1				
	6º.	S.F 0,9%	1 Frasco	E.V S.F 0,9% 100mL	10 minutos	D1				
	7º.	Fluorouracila	2400mg/m²	E.V Infusor Elastomérico Volume Final 95mL	46 horas Contínuo	D1				
	8º.	Dexametasona Comprimido 4mg	4mg	V.O	N.A	D2-D4 12/12 horas				
	9º.	Ondansetrona Comprimido 8mg	8mg	V.O	N.A	D2-D4 12/12 horas SUS				
Irinotecano Nanolipossomal Ácido Folínico Fluorouracila	Ajustes posológicos: Para pacientes sabidamente homozigotos para o alelo UGT1A1*28, considere reduzir a dose inicial de irinotecano nanolipossomal para 50mg/m² . Se o paciente não apresentar toxicidades relacionadas ao medicamento durante as primeiras duas semanas de tratamento, considerar aumentar a dose para 70mg/m² com base na tolerância individual do paciente. O teste do alelo UGT1A1*28.									
	Toxicidade hematológica									
	Contagem Absoluta de Neutrófilos x 10³/L (exame de sangue pré-tratamento)									
	1.000 a menos de 1.500		Adiar o tratamento até a recuperação							
	menos de 1,0		Primeira ocorrência: atrasar o tratamento até a recuperação. Reduzir o irinotecano nanolipossomal para 50mg/m² e o fluorouracila em 25% para os ciclos subsequentes. Segunda ocorrência: atrasar o tratamento até a recuperação. Reduzir o nanolipossomal de irinotecano para 43mg/m² e o fluorouracila em mais 25%. Terceira ocorrência: descontinuar o tratamento.							
	Neutropenia febril		Primeira ocorrência: atrasar o tratamento até a recuperação. Reduzir o irinotecano nanolipossomal para 50mg/m² e o fluorouracila em 25% para os ciclos subsequentes. Segunda ocorrência: atrasar o tratamento até a recuperação. Reduzir o nanolipossomal de irinotecano para 43mg/m² e o fluorouracila em mais 25%. Terceira ocorrência: descontinuar o tratamento.							
	Plaquetas x 10³/L (exame de sangue pré-tratamento)									
	50 a menos de 100		Adiar o tratamento até a recuperação							
	menos de 50		Primeira ocorrência: atrasar o tratamento até a recuperação. Reduzir o irinotecano nanolipossomal para 50mg/m² e o fluorouracila em 25% para os ciclos subsequentes. Segunda ocorrência: atrasar o tratamento até a recuperação. Reduzir o nanolipossomal de irinotecano para 43mg/m² e o fluorouracila em mais 25%. Terceira ocorrência: descontinuar o tratamento.							
	Recomendações de dosagem renal									
	Cl/Cr (mL/min/1,73m²)		Fluorouracila				Irinotecano nanolipossomal*			
	≥ 60		Dose completa				Dose completa			
	45-59		Dose completa				Dose completa			
	30-44		Considere redução de 25%				Dose completa			
	15-29		Reduzir em 25%				Reduzir em 25%			
	< 15 (sem terapia de substituição renal)		Reduzir em 50%							
	Insuficiência hepática									
	Disfunção hepática no início do estudo									
	Moderado		Reduzir o fluorouracila em25%							
	Forte		Reduzir o fluorouracila em 50%							

O irinotecano nanolipossomal não foi estudado em indivíduos com insuficiência hepática. O uso não é recomendado se bilirrubina for superior a 34umol/L, aspartato aminotransferase (AST) e alanina aminotransferase (ALT) > 2,5 vezes o limite superior do normal (LSN) ou > 5 vezes o LSN se houver metástase hepática.	
Hepatotoxicidade durante o tratamento	
Terceiro ou Quarto Grau	Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: reduzir nanolipossomal de irinotecano para 50mg/m² e fluorouracila em 25% Segunda ocorrência: reduzir nanolipossomal de irinotecano para 43mg/m² e fluorouracila em mais 25% Terceira ocorrência: interrupção do tratamento
Diarréia	
Primeiro ou Segundo Grau	Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos.
Terceiro ou Quarto Grau	Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: reduzir nanolipossomal de irinotecano para 50mg/m² e fluorouracila em 25% Segunda ocorrência: reduzir nanolipossomal de irinotecano para 43mg/m² e fluorouracila em mais 25% Terceira ocorrência: interrupção do tratamento
Náuseas/vômitos	
Terceiro ou Quarto Grau apesar da terapia antiemética ideal	Adiar o tratamento até que a toxicidade seja resolvida para Primeiro Grau ou menos, otimizar a terapia antiemética e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: reduzir nanolipossomal de irinotecano para 50mg/m² Segunda ocorrência: reduzir nanolipossomal de irinotecano para 43mg/m² Terceira ocorrência: interrupção do tratamento
Referência: 1. Wang-Gillam, A., C. P. Li, G. Bodoky, et al. 2016. "Nanoliposomal irinotecan with fluorouracil and folinic acid in metastatic pancreatic cancer after previous gemcitabine-based therapy (NAPOLI-1): a global, randomised, open-label, phase 3 trial." Lancet 387(10018):545-557.	

Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo	
	1º.	Difenidramina	50mg	E.V S.F 0,9% 100mL	30 minutos	D1, D8, D15	28 dias	T.L. P.D.	Baixo	3:00	
	2º.	Cimetidina	300mg	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1, D8, D15					
	3º.	Dexametasona	10mg	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1, D8, D15					
	4º.	Paclitaxel	80mg/m²	E.V S.F 0,9% 250mL S/PVC [0,3-1,2mg/mL]	60 minutos	D1, D8, D15					
	5º.	S.F 0,9%	1 Frasco	E.V S.F 0,9% 100mL	10 minutos	D1, D8, D15					
Ajustes posológicos:											
Paclitaxel Semanal	Toxicidade hematológica										
	Contagem Absoluta de Neutrófilos x 10 ⁹ /L (exame de sangue pré-tratamento)										
	1.000 a menos de 1.500		O tratamento deve continuar se o paciente estiver clinicamente bem								
	500 a menos de 1.000		Retardar o tratamento até a recuperação								
	menos de 500		Atrasar o tratamento até a recuperação e considerar a redução do paclitaxel em 25% para os ciclos subsequentes								
	Neutropenia febril		Atrasar o tratamento até a recuperação e considerar a redução do paclitaxel em 25% para os ciclos subsequentes								
	Plaquetas x 10 ⁹ /L (exame de sangue pré-tratamento)										
	75 a menos de 100		A recomendação geral é adiar, no entanto, se o paciente estiver clinicamente bem, pode ser apropriado continuar o tratamento								
	50 a menos de 75		Retardar o tratamento até a recuperação								
	menos de 50		Atrasar o tratamento até a recuperação e considerar a redução do paclitaxel em 25% para os ciclos subsequentes								
	Recomendações de dosagem renal										
	Cl/Cr (mL/min/1,73m²)			Paclitaxel							
	≥60			Dose completa							
	45-59			Dose completa							
	30-44			Dose completa							
	15-29			Dose completa							
	<15 (sem terapia de substituição renal)			Dose completa Potencial para aumento do risco de eventos adversos							
	Comprometimento hepático										
	Disfunção hepática										
	Moderada			Reduzir o paclitaxel em 25%							
	Moderado			Reduzir o paclitaxel em 50%							
	Grave			Omitir paclitaxel							
	Neuropatia periférica										
	Segundo Grau que está presente no início do próximo ciclo			Reduzir o paclitaxel em 25% Se persistente, reduzir o paclitaxel em 50%							
	Terceiro ou Quarto Grau			Omitir paclitaxel							
	Mucosite e estomatite										
	Segundo Grau			Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução da dose Segunda ocorrência: Reduzir o paclitaxel em 25% Terceira ocorrência: Reduzir o paclitaxel em 50% Quarta ocorrência: Omitir paclitaxel							
	Terceiro ou Quarto Grau			Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir o paclitaxel em 50% Segunda ocorrência: Omitir paclitaxel							
	Referência:										
	1. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology; V. 2; 2021.										

6.5.1 Cenário Curativo

Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo	
Cisplatina Capecitabina Concomitante Radioterapia	1º.	Akynzeo 300mg/0,56mg (não SUS) Cápsula ou	1 Cápsula	V.O	N.A	D1	28 dias	2 ciclos	Alto	7:00	
		Ondansetrona	16mg	E.V	15 minutos	D1					
	2º.	Dexametasona	20mg	S.F 0,9% 100mL							
	3º.	Cloreto de Potássio 19,1%	1 Ampola	E.V	120 minutos	D1					
		Sulfato de Magnésio 10% 1000mg	1 Ampola								S.F 0,9% 1000mL
	4º.	Cisplatina	60-75mg/m²	E.V	120 minutos	D1					
	4º.	Manitol 20%	1 Frasco	250mL	120 minutos	D1					
	5º.	Capecitabina 150mg 500mg	1650mg/m²	V.O	Tomadas 12/12 horas	D1					
	6º.	Hidratação	1 Frasco	E.V	50 minutos	D1					
	7º.	Dexametasona Comprimido 4mg	4mg	V.O	N.A	D2-D4 12/12 horas					
	8º.	Ondansetrona Comprimido 8mg	8mg	V.O	N.A	D2-D4 12/12 horas SUS					
	Ajustes posológicos:										
	Toxicidade hematológica										
	Contagem Absoluta de Neutrófilos x 10 ⁹ /L (exame de sangue pré-tratamento)										
	1.000 a menos de 1.500			O tratamento deve continuar se o paciente estiver clinicamente bem.							
	500 a menos de 1.000			Adiar o tratamento até a recuperação							
	menos de 500			Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir a cisplatina e a capecitabina em 25% nos ciclos subsequentes							
	Neutropenia febril			Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir a cisplatina e a capecitabina em 25% nos ciclos subsequentes							
	Plaquetas x 10 ⁹ /L (exame de sangue pré-tratamento)										
75 a menos de 100			A recomendação geral é adiar, porém se o paciente estiver clinicamente bem pode ser apropriado continuar o tratamento								
50 a menos de 75			Adiar o tratamento até a recuperação								
menos de 50			Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir a cisplatina e a capecitabina em 25% nos ciclos subsequentes								
Insuficiência renal											
Cr/Cl (mL/min)											
maior ou igual a 70				Não são necessárias modificações de dose							
50 a menos de 70				Reduzir a cisplatina em 25%							
30 a menos de 50				Reduzir a capecitabina em 25% e a cisplatina em 50%							
menos de 30				Reter tratamento							
Insuficiência hepática											
Disfunção hepática											
Leve				Não são necessárias modificações de dose							
Moderado				Reduzir a capecitabina em 25%							
Grave				Reduzir a capecitabina em 50%							
Hiperbilirrubinemia de Terceiro Grau ou 4 relacionada ao tratamento				Adiar o tratamento até que a toxicidade passe para Segundo Grau ou menos							
Neuropatia periférica											
Segundo Grau, Terceiro ou Quarto Grau				Omitir cisplatina							
Mucosite e estomatite											

	Segundo Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir as doses para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir cisplatina e capecitabina em 25% Terceira ocorrência: Reduzir cisplatina e capecitabina em 50% Quarta ocorrência: Omitir cisplatina e capecitabina
	Terceiro ou Quarto Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir as doses para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir cisplatina e capecitabina em 50% Segunda ocorrência: Omitir cisplatina e capecitabina
	Diarréia	
	Segundo Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir capecitabina em 25% Terceira ocorrência: Reduzir capecitabina em 50% Quarta ocorrência: Omitir capecitabina
	Terceiro ou Quarto Grau	Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir a capecitabina em 50% Segunda ocorrência: Omitir a capecitabina
	Síndrome mão-pé) (ligação à síndrome mão-pé (eritrodisestesia palmar-plantar)	
	Segundo Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir capecitabina em 25% Terceira ocorrência: Reduzir capecitabina em 50% Quarta ocorrência: Omitir capecitabina
	Terceiro Grau	Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir a capecitabina em 50% Segunda ocorrência: Omitir a capecitabina
Referência: 1. DOCI, R.; et a. Primary chemoradiation therapy with fluorouracil and cisplatin for CANCER of the anus: results in 35 consecutive patients; Journal of Clinical Oncology; Nº. 12; Page: 3121; 1996. 2. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology; Anal Carcinoma; V. 2; 2021. NIGRO, N. D.; et al. Combined preoperative radiation and chemotherapy for squamous cell carcinoma of the anal canal; CANCER; Nº. 51; Pages: 1826-1829; 1983. 3. OLIVEIRA, S. C.; et al. Phase II Study of Capecitabine in Substitution of 5-FU in the Chemoradiotherapy Regimen for Patients with Localized Squamous Cell Carcinoma of the Anal Canal. Journal of Gastrointestinal CANCER; Nº. 47; Pages: 75-81; 2016.		

Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo	
Cisplatina Fluorouracila Concomitante Radioterapia	1º.	Akynzeo 300mg/0,56mg (não SUS) Cápsula ou	1 Cápsula	V.O	N.A	D1	28 dias	2 ciclos	Alto	D1: 7:00 D3: 2:00	
		Ondansetrona	16mg	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1					
	2º.	Dexametasona	20mg	E.V S.F 0,9% 1000mL	90-180 minutos	D1					
		3º.	Cloreto de Potássio 19,1%								1-2 Ampolas
	Sulfato de Magnésio 10% 1000mg		1 Ampola								
	4º.	Cisplatina	75-100mg/m²	E.V S.F 0,9% 500mL	120-180 minutos	D1					
	4º.	Manitol 20%	1 Frasco	250mL	120-180 minutos	D1					
	5º.	Fluorouracila	750mg/m²	E.V Infusor Elastomérico Volume Final 99mL	2 bolsas de 48 horas	D1-D4					
	6º.	Hidratação	1 Frasco	E.V S.F 0,9% 1000mL	50 minutos	D1					
	7º.	Dexametasona Comprimido 4mg	4mg	V.O	N.A	D2-D4 12/12 horas					
	8º.	Ondansetrona Comprimido 8mg	8mg	V.O	N.A	D2-D4 12/12 horas SUS					
	Ajustes posológicos:										
	Toxicidade hematológica										
	Contagem Absoluta de Neutrófilos x 10º/L (exame de sangue pré-tratamento)										
	1.000 a menos de 1.500			O tratamento deve continuar se o paciente estiver clinicamente bem							
	500 a menos de 1.000			Adiar o tratamento até a recuperação							
	menos de 500			Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir a cisplatina e o fluorouracil em 25% nos ciclos subsequentes							
	Neutropenia febril			Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir a cisplatina e o fluorouracil em 25% nos ciclos subsequentes							
	Plaquetas x 10º/L (exame de sangue pré-tratamento)										
	75 a menos de 100			A recomendação geral é adiar, porém se o paciente estiver clinicamente bem pode ser apropriado continuar o tratamento							
50 a menos de 75			Adiar o tratamento até a recuperação								
menos de 50			Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir a cisplatina e o fluorouracil em 25% nos ciclos subsequentes								
Insuficiência renal											
Cr/Cl (mL/min)											
maior ou igual a 70			Não são necessárias modificações de dose								
50 a menos de 70			Reduzir a cisplatina em 25%								
30 a menos de 50			Reduzir o fluorouracila em 25% e omitir a cisplatina e considerar a substituição da cisplatina pela carboplatina								
menos de 30			Reduzir o fluorouracila em 50% e omitir a cisplatina e considerar a substituição da cisplatina pela carboplatina								
Insuficiência hepática											
Disfunção hepática											
Leve			Não são necessárias modificações de dose								
Moderado			Reduzir o fluorouracila em 25%								
Grave			Reduzir o fluorouracila em 50%								
Neuropatia periférica											
Segundo, Terceiro ou Quarto Grau			Omitir a cisplatina e considerar substituir a cisplatina por carboplatina								
Mucosite e estomatite											

	Segundo Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir o fluorouracila em 25% Terceira ocorrência: Reduzir o fluorouracila em 50% Quarta ocorrência: Omitir fluorouracila
	Terceiro ou Quarto Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir o fluorouracil em 50% Segunda ocorrência: Omitir o fluorouracil
Diarréia		
	Segundo Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir fluorouracil em 25% Terceira ocorrência: Reduzir fluorouracil em 50% Quarta ocorrência: Omitir fluorouracila
	Terceiro ou Quarto Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir o fluorouracil em 50% Segunda ocorrência: Omitir o fluorouracil
Síndrome mão-pé (ligação à síndrome mão-pé) (eritrodisestesia palmar-plantar)		
	Segundo Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir fluorouracil em 25% Terceira ocorrência: Reduzir fluorouracil em 50% Quarta ocorrência: Omitir fluorouracila
	Terceiro Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir o fluorouracil em 50% Segunda ocorrência: Omitir o fluorouracil
Referência:		
1. DOCI, R.; et a. Primary chemoradiation therapy with fluorouracil and cisplatin for CANCER of the anus: results in 35 consecutive patients; Journal of Clinical Oncology; Nº. 12; Page: 3121; 1996.		
2. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology; Anal Carcinoma; V. 2; 2021.		
3. NIGRO, N. D.; et al. Combined preoperative radiation and chemotherapy for squamous cell carcinoma of the anal canal; CANCER; Nº. 51; Pages: 1826-1829; 1983.		

Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo																																																																																																														
Cisplatina Fluorouracila Concomitante Radioterapia (ACT-II TRIAL)	1º.	Akynzeo 300mg/0,56mg (não SUS) Cápsula ou	1 Cápsula	V.O	N.A	D1, D29	28 dias	2 ciclos	Alto	D1; D29: 8:00 D3; D31: 2:30																																																																																																														
		Ondansetrona	16mg	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1, D29																																																																																																																		
	2º.	Dexametasona	20mg																																																																																																																					
	3º.	Cloreto de Potássio 19,1%	1 Ampola	E.V S.F 0,9% 1000mL	90 minutos	D1, D29																																																																																																																		
		Sulfato de Magnésio 10% 1000mg	1 Ampola																																																																																																																					
	4º.	Cisplatina	60mg/m²	E.V S.F 0,9% 500mL	120 minutos	D1, D29																																																																																																																		
	4º.	Manitol 20%	1 Frasco	250mL	120 minutos	D1, D29																																																																																																																		
	5º.	Fluorouracila	1000mg/m²	E.V Infusor Elastomérico Volume Final 99mL	2 bolsas de 48 horas	D1-D4 D29-D32																																																																																																																		
	6º.	Hidratação	1 Frasco	E.V S.F 0,9% 1000mL	50 minutos	D1																																																																																																																		
	7º.	Dexametasona Comprimido 4mg	4mg	V.O	N.A	D2-D4 12/12 horas																																																																																																																		
	8º.	Ondansetrona Comprimido 8mg	8mg	V.O	N.A	D2-D4 12/12 horas SUS																																																																																																																		
	Observações: O esquema pode ser utilizado Mitomicina 10-12mg/m² no dia 1, e no D29.																																																																																																																							
	Ajustes posológicos:																																																																																																																							
<table><tr><td colspan="11">Toxicidade hematológica</td></tr><tr><td colspan="11">Contagem Absoluta de Neutrófilos x 10⁹/L (exame de sangue pré-tratamento)</td></tr><tr><td colspan="2">1.000 a menos de 1.500</td><td colspan="9">O tratamento deve continuar se o paciente estiver clinicamente bem</td></tr><tr><td colspan="2">500 a menos de 1.000</td><td colspan="9">Adiar o tratamento até a recuperação</td></tr><tr><td colspan="2">menos de 500</td><td colspan="9">Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir a cisplatina e o fluorouracil em 25% nos ciclos subsequentes</td></tr><tr><td colspan="2">Neutropenia febril</td><td colspan="9">Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir a cisplatina e o fluorouracil em 25% nos ciclos subsequentes</td></tr><tr><td colspan="11">Plaquetas x 10⁹/L (exame de sangue pré-tratamento)</td></tr><tr><td colspan="2">75 a menos de 100</td><td colspan="9">A recomendação geral é adiar, porém se o paciente estiver clinicamente bem pode ser apropriado continuar o tratamento</td></tr><tr><td colspan="2">50 a menos de 75</td><td colspan="9">Adiar o tratamento até a recuperação</td></tr><tr><td colspan="2">menos de 50</td><td colspan="9">Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir a cisplatina e o fluorouracil em 25% nos ciclos subsequentes</td></tr></table>											Toxicidade hematológica											Contagem Absoluta de Neutrófilos x 10 ⁹ /L (exame de sangue pré-tratamento)											1.000 a menos de 1.500		O tratamento deve continuar se o paciente estiver clinicamente bem									500 a menos de 1.000		Adiar o tratamento até a recuperação									menos de 500		Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir a cisplatina e o fluorouracil em 25% nos ciclos subsequentes									Neutropenia febril		Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir a cisplatina e o fluorouracil em 25% nos ciclos subsequentes									Plaquetas x 10 ⁹ /L (exame de sangue pré-tratamento)											75 a menos de 100		A recomendação geral é adiar, porém se o paciente estiver clinicamente bem pode ser apropriado continuar o tratamento									50 a menos de 75		Adiar o tratamento até a recuperação									menos de 50		Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir a cisplatina e o fluorouracil em 25% nos ciclos subsequentes								
Toxicidade hematológica																																																																																																																								
Contagem Absoluta de Neutrófilos x 10 ⁹ /L (exame de sangue pré-tratamento)																																																																																																																								
1.000 a menos de 1.500		O tratamento deve continuar se o paciente estiver clinicamente bem																																																																																																																						
500 a menos de 1.000		Adiar o tratamento até a recuperação																																																																																																																						
menos de 500		Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir a cisplatina e o fluorouracil em 25% nos ciclos subsequentes																																																																																																																						
Neutropenia febril		Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir a cisplatina e o fluorouracil em 25% nos ciclos subsequentes																																																																																																																						
Plaquetas x 10 ⁹ /L (exame de sangue pré-tratamento)																																																																																																																								
75 a menos de 100		A recomendação geral é adiar, porém se o paciente estiver clinicamente bem pode ser apropriado continuar o tratamento																																																																																																																						
50 a menos de 75		Adiar o tratamento até a recuperação																																																																																																																						
menos de 50		Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir a cisplatina e o fluorouracil em 25% nos ciclos subsequentes																																																																																																																						
<table><tr><td colspan="11">Insuficiência renal</td></tr><tr><td colspan="11">Cr/Cl (mL/min)</td></tr><tr><td colspan="3">maior ou igual a 70</td><td colspan="8">Não são necessárias modificações de dose</td></tr><tr><td colspan="3">50 a menos de 70</td><td colspan="8">Reduzir a cisplatina em 25%</td></tr><tr><td colspan="3">30 a menos de 50</td><td colspan="8">Reduzir o fluorouracila em 25% e omitir a cisplatina e considerar a substituição da cisplatina pela carboplatina</td></tr><tr><td colspan="3">menos de 30</td><td colspan="8">Reduzir o fluorouracila em 50% e omitir a cisplatina e considerar a substituição da cisplatina pela carboplatina</td></tr></table>											Insuficiência renal											Cr/Cl (mL/min)											maior ou igual a 70			Não são necessárias modificações de dose								50 a menos de 70			Reduzir a cisplatina em 25%								30 a menos de 50			Reduzir o fluorouracila em 25% e omitir a cisplatina e considerar a substituição da cisplatina pela carboplatina								menos de 30			Reduzir o fluorouracila em 50% e omitir a cisplatina e considerar a substituição da cisplatina pela carboplatina																																																			
Insuficiência renal																																																																																																																								
Cr/Cl (mL/min)																																																																																																																								
maior ou igual a 70			Não são necessárias modificações de dose																																																																																																																					
50 a menos de 70			Reduzir a cisplatina em 25%																																																																																																																					
30 a menos de 50			Reduzir o fluorouracila em 25% e omitir a cisplatina e considerar a substituição da cisplatina pela carboplatina																																																																																																																					
menos de 30			Reduzir o fluorouracila em 50% e omitir a cisplatina e considerar a substituição da cisplatina pela carboplatina																																																																																																																					
<table><tr><td colspan="11">Insuficiência hepática</td></tr><tr><td colspan="11">Disfunção hepática</td></tr><tr><td colspan="3">Leve</td><td colspan="8">Não são necessárias modificações de dose</td></tr><tr><td colspan="3">Moderado</td><td colspan="8">Reduzir o fluorouracila em 25%</td></tr><tr><td colspan="3">Grave</td><td colspan="8">Reduzir o fluorouracila em 50%</td></tr></table>											Insuficiência hepática											Disfunção hepática											Leve			Não são necessárias modificações de dose								Moderado			Reduzir o fluorouracila em 25%								Grave			Reduzir o fluorouracila em 50%																																																														
Insuficiência hepática																																																																																																																								
Disfunção hepática																																																																																																																								
Leve			Não são necessárias modificações de dose																																																																																																																					
Moderado			Reduzir o fluorouracila em 25%																																																																																																																					
Grave			Reduzir o fluorouracila em 50%																																																																																																																					
<table><tr><td colspan="11">Neuropatia periférica</td></tr><tr><td colspan="3">Segundo, Terceiro ou Quarto Grau</td><td colspan="8">Omitir a cisplatina e considerar substituir a cisplatina por carboplatina</td></tr></table>											Neuropatia periférica											Segundo, Terceiro ou Quarto Grau			Omitir a cisplatina e considerar substituir a cisplatina por carboplatina																																																																																															
Neuropatia periférica																																																																																																																								
Segundo, Terceiro ou Quarto Grau			Omitir a cisplatina e considerar substituir a cisplatina por carboplatina																																																																																																																					

Mucosite e estomatite	
Segundo Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir o fluorouracila em 25% Terceira ocorrência: Reduzir o fluorouracila em 50% Quarta ocorrência: Omitir fluorouracila
Terceiro ou Quarto Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir o fluorouracil em 50% Segunda ocorrência: Omitir o fluorouracil
Diarréia	
Segundo Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir fluorouracil em 25% Terceira ocorrência: Reduzir fluorouracil em 50% Quarta ocorrência: Omitir fluorouracila
Terceiro ou Quarto Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir o fluorouracil em 50% Segunda ocorrência: Omitir o fluorouracil
Síndrome mão-pé (ligação à síndrome mão-pé) (eritrodisestesia palmar-plantar)	
Segundo Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir fluorouracil em 25% Terceira ocorrência: Reduzir fluorouracil em 50% Quarta ocorrência: Omitir fluorouracila
Terceiro Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir o fluorouracil em 50% Segunda ocorrência: Omitir o fluorouracil
Referência: 1. JAMES, R. D.; Mitomycin or cisplatin chemoradiation with or without maintencane chemotherapy for treatment of squamous-cell carcinoma of the anus (ACT II): a randomised, phase 3, open-label, 2×2 factorial trial; The Lancet Oncology; Vol. 14; Pages: 516-524; 2013.	

Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo																																															
FLOX	1º.	Akynzeo 300mg/0,56mg (não SUS) Cápsula ou	1 Cápsula	V.O	N.A	CONV-PART: D1, D15, D29	8 Semanas 7 dias	3 ciclos	D1, D15, D29: Alto D8, D22, D36: Moderado	4:00																																															
		Dexametasona	20mg	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos																																																				
	2º.	Ondansetrona	D1, D15, D29: 16mg D8, D22, D36: 8mg	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	CONV-PART: D8, D22, D36																																																			
		Dexametasona	D1, D15, D29: 20mg D8, D22, D36: 10mg			SUS: D1, D8, D15, D22, D29, D36																																																			
	3º.	Difenidramina	50mg	E.V S.F 0,9% 100mL	30 minutos	D1, D15, D29																																																			
	4º.	Cimetidina	300mg	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1, D15, D29																																																			
	5º.	Ácido Folínico	400mg/m²	E.V S.G 5% 210mL	120 minutos	D1, D8, D15, D22, D29, 36																																																			
	6º.	Oxaliplatina	85mg/m²	E.V S.G 5% 500mL [>0,2mg/mL]	120 minutos	D1, D15, D29																																																			
	7º.	Fluorouracila	500mg/m²	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1, D8, D15, D22, D29, 36																																																			
	8º.	S.F 0,9%	1 Frasco	E.V S.F 0,9% 100mL	10 minutos	D1																																																			
9º.	Dexametasona Comprimido 4mg	4mg	V.O	N.A	D2-D4 D16-D18 D30-D32 12/12 horas																																																				
	Ondansetrona Comprimido 8mg	8mg	V.O	N.A	D2-D4 D9-D11 D16-D18 D23-D25 D30-D32 D37-D39 12/12 horas SUS																																																				
Ácido Folínico Fluorouracila Oxaliplatina	Ajustes posológicos: A dose de folinato de cálcio (Leucovorin) permanece fixa e é adiada ou omitida fluorouracila for adiado ou omitido. Pode ser reduzida a dose do leucovorin se o mesmo.																																																								
	<table><tr><th colspan="3">Toxicidade hematológica</th></tr><tr><th colspan="3">Contagem Absoluta de Neutrófilos x 10³/L (exame de sangue pré-tratamento)</th></tr><tr><td>500 a menos de 1.000</td><td colspan="2">Adiar o tratamento até a recuperação e manter a dose</td></tr><tr><td>menos de 500</td><td colspan="2">Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir a oxaliplatina e o fluorouracil em 25% nos ciclos subsequentes</td></tr><tr><td>Neutropenia febril</td><td colspan="2">Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir a oxaliplatina e o fluorouracil em 25% nos ciclos subsequentes</td></tr><tr><th colspan="3">Plaquetas x 10³/L (exame de sangue pré-tratamento)</th></tr><tr><td>75 a menos de 100</td><td colspan="2">O tratamento deve continuar se o paciente estiver clinicamente bem</td></tr><tr><td>50 a menos de 75</td><td colspan="2">Adiar o tratamento até a recuperação e manter a dose</td></tr><tr><td>menos de 50</td><td colspan="2">Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir a oxaliplatina e o fluorouracil em 25% nos ciclos subsequentes</td></tr><tr><th colspan="3">Recomendações de dosagem renal</th></tr><tr><th>CICr (mL/min/1,73m²)</th><th>Fluorouracila</th><th>Oxaliplatina</th></tr><tr><td>≥60</td><td>Dose completa</td><td>Dose completa</td></tr><tr><td>45-59</td><td>Dose completa</td><td>Dose completa</td></tr><tr><td>30-44</td><td>Dose completa</td><td>Dose completa</td></tr><tr><td>15-29</td><td>Dose completa</td><td>Dose completa</td></tr><tr><td><15 (sem terapia de substituição renal)</td><td colspan="2">Redução 50% da dose</td></tr></table>										Toxicidade hematológica			Contagem Absoluta de Neutrófilos x 10³/L (exame de sangue pré-tratamento)			500 a menos de 1.000	Adiar o tratamento até a recuperação e manter a dose		menos de 500	Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir a oxaliplatina e o fluorouracil em 25% nos ciclos subsequentes		Neutropenia febril	Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir a oxaliplatina e o fluorouracil em 25% nos ciclos subsequentes		Plaquetas x 10³/L (exame de sangue pré-tratamento)			75 a menos de 100	O tratamento deve continuar se o paciente estiver clinicamente bem		50 a menos de 75	Adiar o tratamento até a recuperação e manter a dose		menos de 50	Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir a oxaliplatina e o fluorouracil em 25% nos ciclos subsequentes		Recomendações de dosagem renal			CICr (mL/min/1,73m²)	Fluorouracila	Oxaliplatina	≥60	Dose completa	Dose completa	45-59	Dose completa	Dose completa	30-44	Dose completa	Dose completa	15-29	Dose completa	Dose completa	<15 (sem terapia de substituição renal)	Redução 50% da dose
Toxicidade hematológica																																																									
Contagem Absoluta de Neutrófilos x 10³/L (exame de sangue pré-tratamento)																																																									
500 a menos de 1.000	Adiar o tratamento até a recuperação e manter a dose																																																								
menos de 500	Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir a oxaliplatina e o fluorouracil em 25% nos ciclos subsequentes																																																								
Neutropenia febril	Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir a oxaliplatina e o fluorouracil em 25% nos ciclos subsequentes																																																								
Plaquetas x 10³/L (exame de sangue pré-tratamento)																																																									
75 a menos de 100	O tratamento deve continuar se o paciente estiver clinicamente bem																																																								
50 a menos de 75	Adiar o tratamento até a recuperação e manter a dose																																																								
menos de 50	Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir a oxaliplatina e o fluorouracil em 25% nos ciclos subsequentes																																																								
Recomendações de dosagem renal																																																									
CICr (mL/min/1,73m²)	Fluorouracila	Oxaliplatina																																																							
≥60	Dose completa	Dose completa																																																							
45-59	Dose completa	Dose completa																																																							
30-44	Dose completa	Dose completa																																																							
15-29	Dose completa	Dose completa																																																							
<15 (sem terapia de substituição renal)	Redução 50% da dose																																																								
	Insuficiência hepática																																																								
	Disfunção hepática																																																								
	Leve			Não são necessárias modificações de dose																																																					

Moderado	Reduzir o fluorouracila em 25%
Grave	Reduzir o fluorouracila em 50%

Neuropatia periférica	
Segundo Grau que está presente no início do próximo ciclo	Reduzir a oxaliplatina em 25%; se persistir, reduzir a oxaliplatina em 50%
Terceiro ou Quarto Grau	Omitir oxaliplatina
Disestesia laringofaríngea aguda	Aumentar o tempo de infusão de oxaliplatina para 6 horas

Mucosite e estomatite	
Segundo Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade seja resolvida para Primeiro Grau ou menos e reduzir as doses para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir a oxaliplatina e o fluorouracil em 25% Terceira ocorrência: Reduzir a oxaliplatina e o fluorouracil em 50% Quarta ocorrência: Suspender quimioterapia
Terceiro ou Quarto Grau	Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir as doses para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir a oxaliplatina e o fluorouracil em 50% Segunda ocorrência: Suspender a quimioterapia

Diarréia	
Segundo Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade seja resolvida para Primeiro Grau ou menos e reduzir as doses para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir a oxaliplatina e o fluorouracil em 25% Terceira ocorrência: Reduzir a oxaliplatina e o fluorouracil em 50% Quarta ocorrência: Suspender quimioterapia
Terceiro ou Quarto Grau	Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir as doses para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir a oxaliplatina e o fluorouracil em 50% Segunda ocorrência: Suspender a quimioterapia

Síndrome mão-pé (ligação à síndrome mão-pé (eritrodisestesia palmar-plantar)	
Segundo Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir fluorouracil em 25% Terceira ocorrência: Reduzir fluorouracil em 50% Quarta ocorrência: Omitir fluorouracila
Terceiro Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir o fluorouracil em 50% Segunda ocorrência: Omitir o fluorouracil

Referência:
1. NEBULONI, D. R.; et al. Modified FLOX as first-line chemotherapy for metastatic colorectal CANCER patients in the public health system in Brazil: Effectiveness and cost-utility analysis; Molecular and Clinical Oncology; Nº. 1; Pages: 175-179; 2013.

Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo	
	1º.	Ondansetrona	8mg	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1, D3	28 dias	2 ciclos	Baixo	D1: 3:00 D3: 2:30	
	2º.	Mitomicina	10mg/m²	E.V S.F 0,9% 100mL [0,2-0,4mg/mL]	15 minutos	D1					
	3º.	S.F 0,9%	1 Frasco	E.V S.F 0,9% 100mL	10 minutos	D1					
	4º.	Fluorouracila	1000mg/m²	E.V Infusor Elastomérico Volume Final 99mL	2 bolsas de 48 horas 2000mg/m²/dia	D1-D4					
	5º.	Ondansetrona Comprimido 8mg	8mg	V.O	N.A	D2-D4 12/12 horas SUS					
Ajustes posológicos:											
A dose de folinato de cálcio (Leucovorin) permanece fixa e é adiada ou omitida se o bolus de fluorouracila for adiado ou omitido.											
Pode ser reduzida a dose do leucovorin se ele for mantido na suspensão do bolus de fluorouracila.											
NIGRO MODIFICADO Concomitante Radioterapia Mitomicina Fluorouracila	Insuficiência hepática										
	Disfunção hepática										
	Leve			Não são necessárias modificações de dose							
	Moderado			Reduzir o fluorouracila em 25%							
	Grave			Reduzir o fluorouracila em 50%							
	Toxicidade hematológica										
	Contagem Absoluta de Neutrófilos x 10³/L (exame de sangue pré-tratamento)										
	Síndrome mão-pé (ligação à síndrome mão-pé) (eritrodisestesia palmar-plantar)										
	Segundo Grau			Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir fluorouracil em 25% Terceira ocorrência: Reduzir fluorouracil em 50% Quarta ocorrência: Omitir fluorouracila							
	Terceiro Grau			Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir o fluorouracil em 50% Segunda ocorrência: Omitir o fluorouracil							
	500 a menos de 1.000			Adiar o tratamento até a recuperação e manter a dose							
	menos de 500			Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir o fluorouracil em 25% nos ciclos subseque tes							
	Neutropenia febril			Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir o fluorouracil em 25% nos ciclos subsequentes							
	Plaquetas x 10³/L (exame de sangue pré-tratamento)										
	75 a menos de 100			O tratamento deve continuar se o paciente estiver clinicam nte bem							
	50 a menos de 75			Adiar o tratamento até a recuperação e manter a dose							
	menos de 50			Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir o fluorouracil em 25% nos ciclos subsequentes							
	Recomendações de dosagem renal										
	ClCr (mL/min/1,73m²)			Fluorouracila				Mitomicina			
	≥60			Dose completa				Dose completa			
	45-59			Dose completa				Dose completa			
	30-44			Dose completa				Dose completa			
	15-29			Dose completa				Dose completa			
	<15 (sem terapia de substituição renal)			Redução 50% da dose				Redução 50% da dose			

	Mucosite e estomatite	
	Segundo Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade seja resolvida para Primeiro Grau ou menos e reduzir as doses para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir o fluorouracil em 25% Terceira ocorrência: Reduzir o fluorouracil em 50% Quarta ocorrência: Suspender quimioterapia
	Terceiro ou Quarto Grau	Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir as doses para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir fluorouracil em 50% Segunda ocorrência: Suspender a quimioterapia
	Diarréia	
	Segundo Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade seja resolvida para Primeiro Grau ou menos e reduzir as doses para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir o fluorouracil em 25% Terceira ocorrência: Reduzir o fluorouracil em 50% Quarta ocorrência: Suspender quimioterapia
	Terceiro ou Quarto Grau	Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir as doses para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir o fluorouracil em 50% Segunda ocorrência: Suspender a quimioterapia
	Referência: 1. BRAND, R.; et al. A phase I trial of weekly gemcitabine administered as a prolonged infusion in patients with pcanreatic CANCER and other solid tumors; Invest new drugs; Nº. 15; Pages: 331-341; 1997. 2. JAMES, R. D; et al. Mitomycin or cisplatin chemoradiation with or without mainten Kane chemotherapy for treatment of squamous-cell carcinoma of the anus (ACT II): A randomised, phase 3, open-label, 2 × 2 factorial trial; Lancet Oncology; Nº. 14; Pages: 516-524; 2013. 3. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology; V. 2; 2021.	

Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo
CF Cisplatina Fluorouracila	1º.	Akynzeo 300mg/0,56mg (não SUS) Cápsula ou	1 Cápsula	V.O	N.A	D1	21 dias	T.L. P.D.	Alto	D1: 7:00 D3: 2:00
		Ondansetrona	16mg	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1				
	2º.	Dexametasona	20mg							
	3º.	Cloreto de Potássio 19,1%	2 Ampolas	E.V S.F 0,9% 1000mL	180 minutos	D1				
		Sulfato de Magnésio 10% 1000mg	1 Ampola							
	4º.	Cisplatina	100mg/m²	E.V S.F 0,9% 500mL	180 minutos	D1				
	4º.	Manitol 20%	1 Frasco	250mL	180 minutos	D1				
	5º.	Fluorouracila	1000mg/m²	E.V Infusor Elastomérico Volume Final: 99mL	2 bolsas de 48 horas	D1-D4				
	6º.	Hidratação	1 Frasco	E.V S.F 0,9% 1000mL	50 minutos	D1				
	7º.	Dexametasona Comprimido 4mg	4mg	V.O	N.A	D2-D4 12/12 horas				
	8º.	Ondansetrona Comprimido 8mg	8mg	V.O	N.A	D2-D4 12/12 horas SUS				
	Ajustes posológicos:									
	Toxicidade hematológica									
	Contagem Absoluta de Neutrófilos x 10³/L (exame de sangue pré-tratamento)									
	1.000 a menos de 1.500			O tratamento deve continuar se o paciente estiver clinicamente bem						
	500 a menos de 1.000			Adiar o tratamento até a recuperação						
	menos de 500			Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir a cisplatina e o fluorouracil em 25% nos ciclos subsequentes						
Neutropenia febril			Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir a cisplatina e o fluorouracil em 25% nos ciclos subsequentes							
Plaquetas x 10³/L (exame de sangue pré-tratamento)										
75 a menos de 100			A recomendação geral é adiar, porém se o paciente estiver clinicamente bem pode ser apropriado continuar o tratamento							
50 a menos de 75			Adiar o tratamento até a recuperação							
menos de 50			Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir a cisplatina e o fluorouracil em 25% nos ciclos subsequentes							
Insuficiência renal										
Cr/Cl (mL/min)										
maior ou igual a 70				Não são necessárias modificações de dose						
50 a menos de 70				Reduzir a cisplatina em 25%						
30 a menos de 50				Reduzir o fluorouracila em 25% e omitir a cisplatina e considerar a substituição da cisplatina pela carboplatina						
menos de 30				Reduzir o fluorouracila em 50% e omitir a cisplatina e considerar a substituição da cisplatina pela carboplatina						
Insuficiência hepática										
Disfunção hepática										
Leve				Não são necessárias modificações de dose						
Moderado				Reduzir o fluorouracila em 25%						
Grave				Reduzir o fluorouracila em 50%						
Neuropatia periférica										
Segundo, Terceiro ou Quarto Grau				Omitir a cisplatina e considerar substituir a cisplatina por carboplatina						

	Mucosite e estomatite	
	Segundo Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir o fluorouracila em 25% Terceira ocorrência: Reduzir o fluorouracila em 50% Quarta ocorrência: Omitir fluorouracila
	Terceiro ou Quarto Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir o fluorouracil em 50% Segunda ocorrência: Omitir o fluorouracil
	Diarréia	
	Segundo Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir fluorouracil em 25% Terceira ocorrência: Reduzir fluorouracil em 50% Quarta ocorrência: Omitir fluorouracila
	Terceiro ou Quarto Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir o fluorouracil em 50% Segunda ocorrência: Omitir o fluorouracil
	Síndrome mão-pé (ligação à síndrome mão-pé) (eritrodisestesia palmar-plantar)	
	Segundo Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir fluorouracil em 25% Terceira ocorrência: Reduzir fluorouracil em 50% Quarta ocorrência: Omitir fluorouracila
	Terceiro Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir o fluorouracil em 50% Segunda ocorrência: Omitir o fluorouracil
	Referência: 1. FLAM, M. S.; et al. Role of mitomicyn in combination with fluorouracil and radiotherapy, and of salvage chemoradiation in the definitive nonsurgical treatment of epidermoid carcinoma of the anal canal: results of a phase III randomized intergroup study; Journal of Clinical Oncology; Nº. 16; Pages: 227-253; 1996.	

Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo
INTERAACT Carboplatina Paclitaxel	1º.	Akynzeo 300mg/0,56mg (não SUS) Cápsula ou	1 Cápsula	V.O	N.A	D1, D8, D15	28 dias	T.L. P.D.	Alto	D1: 5:30 D8, D15: 3:00
		Ondansetrona	16mg	E.V	30 minutos	D1, D8, D15				
	2º.	Dexametasona	10mg	S.F 0,9% 100mL						
	3º.	Difenidramina	50mg	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1, D8, D15				
	4º.	Cimetidina	300mg	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1, D8, D15				
	5º.	Paclitaxel	80mg/m²	E.V S.F 0,9% 250mL-S/PVC [0,3-1,2mg/mL]	60 minutos	D1, D8, D15				
	6º.	Carboplatina	AUC 5-6	E.V S.G 5% 500mL [0,5-2mg/m]	60 minutos	D1				
	7º.	S.F 0,9%	1 Frasco	E.V S.F 0,9% 100mL	10 minutos	D1, D8, D15				
	8º.	Dexametasona Comprimido 4mg	4mg	V.O	N.A	D2-D4 D9-D11 D16-D18 12/12 horas				
	9º.	Ondansetrona Comprimido 8mg	8mg	V.O	N.A	D2-D4 D9-D11 D16-D18 12/12 horas SUS				
	Ajustes posológicos:									
	Toxicidade hematológica									
	Contagem Absoluta de Neutrófilos x 10 ⁹ /L (exame de sangue pré-tratamento)									
	1.000 a menos de 1.500*		O tratamento deve continuar se o paciente estiver clinicamente bem							
	500 a menos de 1.000		Adiar o tratamento até a recuperação							
	menos de 500		Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir o paclitaxel e a carboplatina em 25% nos ciclos subsequentes							
	Neutropenia febril ou atraso prévio para mielossupressão		Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir o paclitaxel e a carboplatina em 25% nos ciclos subsequentes							
	Recuperação prolongada com atraso superior a duas semanas ou terceiro atraso para mielossupressão		Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir o paclitaxel e a carboplatina em 50% nos ciclos subsequentes ou interrompa							
	Plaquetas x 10 ⁹ /L (exame de sangue pré-tratamento)									
	75 a menos de 100		A recomendação geral é adiar, porém se o paciente estiver clinicamente bem pode ser apropriado continuar o tratamento							
	50 a menos de 75		Adiar o tratamento até a recuperação							
	menos de 50		Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir o paclitaxel e a carboplatina em 25% nos ciclos subsequentes							
	* Para pacientes muito pré-tratados ou pacientes tratados com intenção paliativa, considerar adiar o tratamento se a Contagem Absoluta de Neutrófilos for inferior a 1.500 (1,5 x 10 ⁹ /L).									
	Cl/Cr (mL/min/1,73m²)		Carboplatina				Paclitaxel			
	≥60		Recalcular a dose usando a fórmula de Calvert				Dose completa			
	45-59		Recalcular a dose usando a fórmula de Calvert				Dose completa			
	30-44		Recalcular a dose usando a fórmula de Calvert				Dose completa			
	15-29		Recalcular a dose usando a fórmula de Calvert				Dose completa			
	<15 (sem terapia de substituição renal)		Redução 25%				Dose completa Potencial para aumento do risco de eventos adversos			
	* Aumento do risco de eventos adversos hematológicos, especialmente em pacientes com baixo desempenho, tratamento anticâncer prévio extenso ou exposição concomitante a medicamentos nefrotóxicos.									
	Insuficiência hepática									
	Disfunção hepática									
	Leve			Reduzir o paclitaxel em 25%						
	Moderado			Reduzir o paclitaxel em 50%						

Grave	Omitir paclitaxel
Neuropatia periférica	
Segundo Grau que está presente no início do próximo ciclo	Reduzir o paclitaxel em 25%; Se persistir, reduzir o paclitaxel em 50%
Terceiro ou Quarto Grau	Omitir paclitaxel
Mucosite e estomatite	
Segundo Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade seja resolvida para Primeiro Grau ou menos e reduzir as doses para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir paclitaxel e carboplatina em 25% Terceira ocorrência: Reduzir paclitaxel e carboplatina em 50% Quarta ocorrência: Omitir paclitaxel e carboplatina
Terceiro ou Quarto Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir as doses para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir paclitaxel e carboplatina em 50% Segunda ocorrência: Omitir paclitaxel e carboplatina
Referência:	
1. RAO, S.; et al. International rare CANCERs initiative multicenter randomized phase II trial of cisplatin and 5-fluorouracil versus carboplatin and paclitaxel in advcaned anal CANCER: InterAAct; Journal of Clinical Oncology; N°. 38; Pages: 2510-2518; 2020.	

16.6.1 Cenário Curativo

Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo
Capecitabina Adjuvante	1º.	Capecitabina Comprimido 150mg 500mg	2500mg/m²	V.O	Tomadas 12/12 horas	D1-D14	21 dias	8 ciclos	Mínimo	Retirada 30 minutos
	Ajustes posológicos:									
	Ajustes posológicos:									
	Toxicidade hematológica									
	Contagem Absoluta de Neutrófilos x 10º/L (exame de sangue pré-tratamento)									
	500 a menos de 1.000			Adie o tratamento até a recuperação.						
	menos de 500			Adie o tratamento até a recuperação e reduza a capecitabina em 25% nos ciclos subsequentes.						
	Neutropenia febril			Adie o tratamento até a recuperação e reduza a capecitabina em 25% nos ciclos subsequentes.						
	Plaquetas x 10º/L (exame de sangue pré-tratamento)									
	75 a menos de 100			O tratamento deve continuar se o paciente estiver clinicamente bem						
	50 a menos de 75			Adiar o tratamento até a recuperação						
	Menos de 50			Atrasar o tratamento até a recuperação e reduzir a capecitabina em 25% nos ciclos subsequentes						
	Toxicidade renal									
	Cl/Cr (mL/min/1,73m²)			Capecitabina						
	≥60			Dose completa						
	45-59			Dose completa Aumento do risco de eventos adversos						
	30-44			Considere uma redução de 25% Aumento do risco de eventos adversos						
	15-29			Evitar não recomendado						
	<15 (sem terapia de substituição renal)			Evitar não recomendado						
	Insuficiência hepática									
	Disfunção hepática									
	Leve			Não são necessárias modificações de dose						
	Moderado			Reduzir a capecitabina em 25%						
	Grave			Reduzir a capecitabina em 50%						
	Hiperbilirrubinemia de Terceiro Grau ou 4 relacionada ao tratamento			Adiar o tratamento até que a toxicidade passe para Segundo Grau ou menos						
	Mucosite e estomatite									
	Segundo Grau			Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir a capecitabina em 25% Terceira ocorrência: Reduzir a capecitabina em 50% Quarta ocorrência: Omitir capecitabina						
	Terceiro ou Quarto Grau			Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir a capecitabina em 50% Segunda ocorrência: Omitir a capecitabina						
	Diarréia									
	Segundo Grau			Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir a capecitabina em 25% Terceira ocorrência: Reduzir a capecitabina em 50% Quarta ocorrência: Omitir capecitabina						
	Terceiro ou Quarto Grau			Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir a capecitabina em 50% Segunda ocorrência: Omitir a capecitabina						
	Síndrome mão-pé (ligação à síndrome mão-pé) (eritrodisestesia palmar-plantar)									
	Segundo Grau			Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma:						

		Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir capecitabina em 25% Terceira ocorrência: Reduzir capecitabina em 50% Quarta ocorrência: Omitir capecitabina
	Terceiro Grau	Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir a capecitabina em 50% Segunda ocorrência: Omitir a capecitabina

Referência:

1. BORGHERO, Y.; et al. Extrahepatic Bile Duct Adenocarcinoma: Patients at High-Risk for Local Recurrence Treated with Surgery and Adjuvant Chemoradiation Have an Equivalent Overall Survival to Patients with Standard-Risk Treated with Surgery Alone; Annals of Surgical Oncology; Nº. 15(11); Pages: 3147-3156; 2008.

Capecitabine compared with observation in resected biliary tract CANCER (BILCAP): a randomised, controlled, multicentre, phase 3 study; Lancet Oncology; 2019.

2. KRESL, J. J.; et al. Adjuvant external beam radiation therapy with concurrent chemotherapy in the management of gallbladder carcinoma; International Journal of Radiation Oncology-Biology-Physics (IJROBP); Nº. 52; Page: 167; 2002.

3. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology; V.2; 2021.



Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo	
	1º.	Ondansetrona	10mg	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1, D4	28 dias	Semana 01 Semana 05 da Radioterapia	Baixo	3:00	
	2º.	Ácido Folínico	20mg/m²	E.V S.G 5% 100mL	120 minutos	D1-D5					
	3º.	Fluorouracila	350mg/m²	E.V S.F 0,9% 100mL	10 minutos	D1-D5					
	4º.	S.F 0,9%	1 Frasco	E.V S.F 0,9% 100mL	10 minutos	D1-D5					
	5º.	Ondansetrona Comprimido 8mg	8mg	V.O	N.A	D6-D8 12/12 horas SUS					
Ajustes posológicos:											
A dose de folinato de cálcio (Leucovorin) permanece fixa e é adiada ou omitida se o bolus de fluorouracila for adiado ou omitido.											
Pode ser reduzida a dose do leucovorin se ele for mantido na suspensão do bolus de fluorouracila.											
Fluorouracila Ácido Folínico Concomitante Radioterapia	Toxicidade hematológica										
	Contagem Absoluta de Neutrófilos x 10º/L (exame de sangue pré-tratamento)										
	500 a menos de 1.000		Adiar o tratamento até a recuperação e manter a dose								
	menos de 500		Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir o fluorouracil em 25% nos ciclos subsequentes								
	Neutropenia febril		Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir o fluorouracil em 25% nos ciclos subsequentes								
	Plaquetas x 10º/L (exame de sangue pré-tratamento)										
	75 a menos de 100		O tratamento deve continuar se o paciente estiver clinicamente bem								
	50 a menos de 75		A iar o tratamento até a recuperação e manter a dose								
	menos de 50		Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir o fluorouracil em 25% nos ciclos subsequentes								
	Recomendações de dosagem renal										
	CICr (mL/min/1,73m²)		Fluorouracila				Leucovorin				
	≥60		Dose Completa				Dose completa				
	45-59		Dose completa				Dose completa				
	Mucosite e estomatite										
	Segundo Grau		Atrasar o tratamento até que a toxicidade seja resolvida para Primeiro Grau ou menos e reduzir as doses para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir o fluorouracil em 25% Terceira ocorrência: Reduzir o fluorouracil em 50% Quarta ocorrência: Suspender quimioterapia								
	Terceiro ou Quarto Grau		Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir as doses para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir fluorouracil em 50% Segunda ocorrência: Suspender a quimioterapia								
	Diarréia										
	Segundo Grau		Atrasar o tratamento até que a toxicidade seja resolvida para Primeiro Grau ou menos e reduzir as doses para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir o fluorouracil em 25% Terceira ocorrência: Reduzir o fluorouracil em 50% Quarta ocorrência: Suspender quimioterapia								
	Terceiro ou Quarto Grau		Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir as doses para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir o fluorouracil em 50% Segunda ocorrência: Suspender a quimioterapia								
	Síndrome mão-pé (ligação à síndrome mão-pé) (eritrodisestesia palmar-plantar)										
	Segundo Grau		Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir fluorouracil em 25% Terceira ocorrência: Reduzir fluorouracil em 50% Quarta ocorrência: Omitir fluorouracila								
	Terceiro Grau		Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir o fluorouracil em 50% Segunda ocorrência: Omitir o fluorouracil								
	Referência: 1. BORGHERO, Y.; et al. Extrahepatic Bile Duct Adenocarcinoma: Patients at High-Risk for Local Recurrence Treated with Surgery and Adjuvant Chemoradiation Have an Equivalent Overall Survival to Patients with Standard-Risk Treated with Surgery Alone; Annals of Surgical Oncology; Nº. 15(11); Pages: 3147-3156; 2008.										
	2. KRESL, J. J.; et al. Adjuvant external beam radiation therapy with concurrent chemotherapy in the management of gallbladder carcinoma; International Journal of Radiation Oncology-Biology-Physics (IJROBP); Nº. 52; Page: 167; 2002.										
	3. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology; V.2; 2021.										

Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo
CAPOX XELOX Capecitabina Oxaliplatina	1º.	Akynzeo 300mg/0,56mg (não SUS) Cápsula ou	1 Cápsula	V.O	N.A	D1	21 dias	T.L. P.D.	Moderado	4:00
		Ondansetrona	16mg	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1				
	2º.	Dexametasona	10mg							
	3º.	Difenidramina	50mg	E.V S.F 0,9% 100mL	30 minutos	D1				
	4º.	Cimetidina	300mg	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1				
	5º.	Oxaliplatina	130mg/m²	E.V S.G 5% 500mL [>0,2mg/mL]	120 minutos	D1				
	6º.	S.F 0,9%	1 Frasco	E.V S.F 0,9% 100mL	10 minutos	D1				
	7º.	Capecitabina 150mg 500mg	2000mg/m²	V.O	Tomadas 12/12 horas	D1-D14				
	8º.	Dexametasona Comprimido 4mg	4mg	V.O	N.A	D2-D4 12/12 horas				
	9º.	Ondansetrona Comprimido 8mg	8mg	V.O	N.A	D2-D4 12/12 horas SUS				
Ajustes posológicos:										
Toxicidade hematológica										
Contagem Absoluta de Neutrófilos x 10³/L (exame de sangue pré-tratamento)										
500 a menos de 1.000			Adiar o tratamento até a recuperação							
menos de 500			Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir a oxaliplatina e a capecitabina em 25% nos ciclos subsequentes							
Neutropenia febril			Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir a oxaliplatina e a capecitabina em 25% nos ciclos subsequentes							
Plaquetas x 10³/L (exame de sangue pré-tratamento)										
75 a menos de 100			O tratamento deve continuar se o paciente estiver clinicamente bem							
5 a menos de 75			Adiar o tratamento até a recuperação							
menos de 50			Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir a oxaliplatina e a capecitabina em 25% nos ciclos subsequentes							
Recomendações de dosagem renal										
Cl/Cr (mL/min/1,73m²)			Capecitabina				Oxaliplatina			
≥60			Dose completa				Dose completa			
45-59			Dose completa				Dose completa			
30-44			Considere redução de 25%				Dose completa			
15-29			Protocolo alternativo				Protocolo alternativo			
<15 (sem terapia de substituição renal)			Protocolo alternativo				Protocolo alternativo			
Insuficiência hepática										
Disfunção hepática										
Leve			Não são necessárias modificações de dose							
Moderado			Reduzir a capecitabina em 25%							
Grave			Reduzir a capecitabina em 50%							
Hiperbilirrubinemia de Terceiro ou Quarto Grau relacionada ao tratamento			Adiar o tratamento até que a toxicidade passe para Segundo Grau ou menos e reduzir a dose de capecitabina para ciclos subsequentes conforme recomendado acima							
Disestesia laringofaríngea aguda										
Não são necessárias reduções de dose. Os pacientes devem ser aconselhados a evitar a exposição ao frio e a evitar a ingestão de alimentos e/ou bebidas frias durante e por pelo menos 48 horas após a administração de oxaliplatina. Se os sintomas forem graves e/ou angustiantes, as perfusões subsequentes devem ser administradas durante um período mais longo (por exemplo, 6 horas).										

Página 706 de 829

Neuropatia periférica	
Segundo Grau que está presente no início do próximo ciclo	Reduzir a oxaliplatina em 25%; se persistir, considere omitir a oxaliplatina
Terceiro ou Quarto Grau	Omitir oxaliplatina
Mucosite e estomatite	
Segundo Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade seja resolvida para Primeiro Grau ou menos e reduzir as doses para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir a oxaliplatina e a capecitabina em 25% Terceira ocorrência: Reduzir a oxaliplatina e a capecitabina em 50% Quarta ocorrência: Suspender quimioterapia
Terceiro ou Quarto Grau	Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir as doses para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir a oxaliplatina e a capecitabina em 50% Segunda ocorrência: Suspender a quimioterapia
Diarréia	
Segundo Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade seja resolvida para Primeiro Grau ou menos e reduzir as doses para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir a oxaliplatina e a capecitabina em 25% Terceira ocorrência: Reduzir a oxaliplatina e a capecitabina em 50% Quarta ocorrência: Suspender quimioterapia
Terceiro ou Quarto Grau	Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir as doses para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir a oxaliplatina e a capecitabina em 50% Segunda ocorrência: Suspender a quimioterapia
Síndrome mão-pé (ligação à síndrome mão-pé) (eritrodisestesia palmar-plantar)	
Segundo Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir capecitabina em 25% Terceira ocorrência: Reduzir capecitabina em 50% Quarta ocorrência: Omitir capecitabina
Terceiro Grau	Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir a capecitabina em 50% Segunda ocorrência: Omitir a capecitabina
Referência: 1. NEHLS, O; et al. Capecitabine plus oxaliplatin as First-line treatment in patients with advcaned biliary system adenocarcinoma: a prospective multicentre phase II trial. Brazilian Journal CANCER; Nº. 98; Pages: 309-315; 2008. 2. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology; Hepatobiliary CANCER; V.2; 2021. 3. PATT, Y. Z.; et al. Oral capecitabine for the treatment of hepatocellular carcinoma; CANCER; Nº. 101; Pages: 578-586; 2004.	

Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo
	1º.	Akynzeo 300mg/0,56mg (não SUS) Cápsula ou	1 Cápsula	V.O	N.A	D1	21 dias	4-8 ciclos	Moderado	4:00
		Ondansetrona	16mg	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1				
	2º.	Dexametasona	10mg							
	3º.	Cimetidina	300mg	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1				
	4º.	Atropina	0,25mg	S.C Pronto para uso	N.A	D1				
	5º.	Irinotecano	240mg/m²	E.V S.G 5% 250mL [0,12-2,8mg/mL]	90 minutos	D1				
	6º.	S.F 0,9%	1 Frasco	E.V S.F 0,9% 100mL	10 minutos	D1				
	7º.	Capecitabina 150mg 500mg	2000mg/m²	V.O	N.A	D1-D14 12/12 horas				
	8º.	Dexametasona 4mg	4mg	V.O	N.A	D2-D4 12/12 horas				
	9º.	Ondansetrona Comprimido 8mg	8mg	V.O	N.A	D2-D4 12/12 horas SUS				
CAPIRI XELIRI Capecitabina Irinotecano	Notas: Precaução: deve ser considerada uma redução antecipada de 20% da dose de irinotecano e capecitabina (com a dose de capecitabina arredondada para os 500mg mais próximos) em doentes com risco de diarreia grave (por exemplo, idade superior a 65 anos, radiação pélvica prévia, compromisso renal ou performance status inferior). A dose de irinotecano foi modificada neste protocolo a partir da dose original do ensaio clínico de 250mg/m², para 240mg/m². A dosagem pode exigir arredondamento para a dose do comprimido mais próxima para permitir a administração de uma dose mensurável. Ajustes posológicos:									
	Toxicidade hematológica									
	Contagem Absoluta de Neutrófilos x 10³/L (exame de Sangue pré-tratamento)									
	1.000 a menos de 1.500		O tratamento deve continuar se o paciente estiver clinicamente bem							
	500 a menos de 1.000		Retardar o tratamento até a recuperação							
	menos de 500		Retardar o tratamento até a recuperação e reduzir o irinotecano e a capecitabina em 25% para ciclos subsequentes							
	Neutropenia febril		Retardar o tratamento até a recuperação e reduzir o irinotecano e a capecitabina em 25% para ciclos subsequentes							
	Plaquetas x 10³/L (exame de sangue pré-tratamento)									
	75 a menos de 100		A recomendação geral é adiar, no entanto, se o paciente estiver clinicamente bem, pode ser apropriado continuar o tratamento;							
	50 a menos de 75		Retardar o tratamento até a recuperação							
menos de 50		Retardar o tratamento até a recuperação e reduzir o irinotecano e a capecitabina em 25% para ciclos subsequentes								
Recomendações de dosagem renal										
Cl/Cr (mL/min/1,73m²)		Capecitabina				Irinotecano				
≥60		Dose completa				Dose completa				
45-59		Dose completa				Dose completa				
30-44		Considere redução de 25%				Dose completa				
15-29		Protocolo alternativo				Protocolo alternativo				
<15 (sem terapia de substituição renal)		Protocolo alternativo				Protocolo alternativo				
Insuficiência hepática										
Disfunção hepática										
ínimo		Reduzir o irinotecano em 25%								
Moderada		Reduzir o irinotecano em 50%								
Moderado		Omitir irinotecano e reduzir capecitabina em 25%								

Grave	Omitir irinotecano e reduzir capecitabina em 50%
Síndrome de Gilbert	Reduzir o irinotecano em 20%
Hiperbilirrubinemia de Terceiro Grau ou quarto Grau relacionada ao tratamento	Adiar o tratamento até que a toxicidade se resolva para Segundo Grau ou menos e reduzir a dose de capecitabina para ciclos subsequentes, conforme recomendado acima
Diarréia	
Segundo Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade seja resolvida para primeiro grau ou menos e reduzir as doses para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir o irinotecano e a capecitabina em 25% Terceira ocorrência: Reduzir o irinotecano e a capecitabina em 50% Quarta ocorrência: Suspender quimioterapia
Terceiro ou Quarto Grau	Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para primeiro ou menos e reduzir as doses para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir o irinotecano e a capecitabina em 50% Segunda ocorrência: Suspender a quimioterapia
Síndrome mão-pé (ligação à síndrome mão-pé) (eritrodisestesia palmar-plantar)	
Segundo Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para primeiro grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir capecitabina em 25% Terceira ocorrência: Reduzir capecitabina em 50% Quarta ocorrência: Omitir capecitabina
Terceiro Grau	Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para primeiro grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir a capecitabina em 50% Segunda ocorrência: Omitir a capecitabina
Mucosite e estomatite	
Segundo Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade seja resolvida para Primeiro Grau ou menos e reduzir as doses para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir o irinotecano a capecitabina em 25% Terceira ocorrência: Reduzir o irinotecano e a capecitabina em 50% Quarta ocorrência: Suspender quimioterapia
Terceiro ou Quarto Grau	Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir as doses para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir o irinotecano e a capecitabina em 50% Segunda ocorrência: Suspender a quimioterapia

Referência:

1. Fuchs, C. S., J. Marshall, E. Mitchell, et al. 2007. "Randomized, controlled trial of irinotecan plus infusional, bolus, or oral fluoropyrimidines in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: results from the BICC-C Study." J Clin Oncol 25(30):4779-4786.
2. Kohne, C. H., J. De Greve, J. T. Hartmann, et al. 2008. "Irinotecan combined with infusional 5-fluorouracil/folinic acid or capecitabine plus celecoxib or placebo in the first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer. EORTC study 40015." Ann Oncol 19(5):920-926.
3. Koopman, M., N. F. Antonini, J. Douma, et al. 2007. "Sequential versus combination chemotherapy with capecitabine, irinotecan, and oxaliplatin in advanced colorectal cancer (CAIRO): a phase III randomised controlled trial." Lancet 370(9582):135-142.

Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo
	1º.	Akynzeo 300mg/0,56mg (não SUS) Cápsula ou	1 Cápsula	V.O	N.A	D1	21 dias	T.L. P.D.	D1 Alto D8 Baixo	3:00
		Ondansetrona	16mg	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1				
	2º.	Dexametasona	20mg							
	3º.	Ondansetrona	8mg	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D8				
	4º.	Gemcitabina	1000mg/m²	E.V S.F 0,9% 500mL [0,1-10mg/mL]	30 minutos	D1, D8				
	5º.	Carboplatina	AUC 5	E.V S.G 5% 500mL [0,5-2mg/m]	60 minutos	D1				
	6º.	S.F 0,9%	1 Frasco	E.V S.F 0,9% 100mL	10 minutos	D1, D8				
	7º.	Dexametasona Comprimido 4mg	4mg	V.O	N.A	D2-D4 12/12 horas				
	8º.	Ondansetrona Comprimido 8mg	8mg	V.O	N.A	D2-D4 D9-D11 12/12 horas SUS				
	Carboplatina Gemcitabina	Ajustes posológicos:								
Toxicidade hematológica										
Contagem Absoluta de Neutrófilos x 10 ⁹ /L (exame de sangue pré-tratamento)										
1.000 a menos de 1.500		O tratamento deve continuar se o paciente estiver clinicamente bem								
500 a menos de 1.000		Retardar o tratamento até a recuperação								
menos de 500		Retardar o tratamento até a recuperação e reduzir a carboplatina e a gemcitabina em 25% para os ciclos subsequentes								
Neutropenia febril ou atraso prévio para mielossupressão		Retardar o tratamento até a recuperação e reduzir a carboplatina e a gemcitabina em 25% para os ciclos subsequentes								
Recuperação prolongada com mais de duas semanas de atraso ou três atrasos para mielossupressão		Retardar o tratamento até a recuperação e reduzir a carboplatina e a gemcitabina em 50% para ciclos subsequentes ou cessar								
Plaquetas x 10 ⁹ /L (exame de sangue pré-tratamento)										
75 a menos de 100		A recomendação geral é adiar, no entanto, se o paciente estiver clinicamente bem, pode ser apropriado continuar o tratamento;								
50 a menos de 75		Retardar o tratamento até a recuperação								
menos de 50		Retardar o tratamento até a recuperação e reduzir a carboplatina e a gemcitabina em 25% para os ciclos subsequentes								
Se o tratamento não ocorrer no dia 8, ele deve ser omitido em vez de adiado. O tratamento para o próximo ciclo deve prosseguir na data originalmente agendada e deve incorporar modificações da dose, conforme apropriado.										
Recomendações de dosagem renal										
Cl/Cr (mL/min/1,73m²)		Carboplatina				Gemcitabina				
≥60		AUC de destino usando a fórmula de Calvert				Dose completa				
45-59		AUC de destino usando a fórmula de Calvert				Dose completa				
30-44		Reduzir AUC de destino e recalcular dose usando a fórmula de Calvert				Dose completa				
15-29		Reduzir AUC de destino e recalcular dose usando a fórmula de Calvert Usualmente reduzir 25%				Dose completa				
<15 (sem terapia de substituição renal)		Fazer a menor AUC e avaliar tolerância. Usualmente reduzir 50%				Avaliar a tolerância				
Hemodiálise		Dose na hemodiálise: droga removida na HD. Existe a necessidade de doses suplementares. Em pacientes anúricos, a dose não deve exceder a 150mg/m² EV seguido por diálise dentro de 24-48 h de tratamento; HD: 150mg/m² IV; CAPD 75mg/m²; CRRT 200mg/m². HD: dose de carboplatina em mg = target AUC x 25; a hemodiálise deve ocorrer entre 12-24 h após a dose de carboplatina								
Comprometimento hepático										
Disfunção hepática										

	Moderado	Reduzir a gemcitabina em 25%
	Grave	Não existem dados para a gemcitabina
	Mucosite e estomatite	
	Segundo Grau	Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir as doses para ciclos subsequentes da seguinte forma Primeira ocorrência: Sem redução da dose Segunda ocorrência: Reduzir carboplatina e gemcitabina em 25% Terceira ocorrência: Reduzir carboplatina e gemcitabina em 50% Quarta ocorrência: Omitir carboplatina e gemcitabina
	Terceiro ou Quarto Grau	Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir as doses para ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir carboplatina e gemcitabina em 50%; Segunda ocorrência: Omitir carboplatina e gemcitabina.
	Cessar a gemcitabina se uma das seguintes situações se desenvolver	
	Toxicidade pulmonar ou Síndrome hemolítico-urêmica (SHU).	
	Referência: 1. Williams, K. J., J. Picus, K. Trinkhaus, et al. 2010. "Gemcitabine with carboplatin for advanced biliary tract cancers: a phase II single institution study." HPB (Oxford) 12(6):418-426.	

Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo
	1º.	Akynzeo 300mg/0,56mg (não SUS) Cápsula ou	1 Cápsula	V.O	N.A	D1, D8	21 dias	T.L. P.D.	Alto	D1, D8: 5:00
		Ondansetrona	16mg	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1, D8				
	2º.	Dexametasona	10mg	E.V S.F 0,9% 500mL [0,1-10mg/mL]	30 minutos	D1, D8				
	3º.	Gemcitabina	1000mg/m²	E.V S.F 0,9% 500mL [0,1-10mg/mL]	30 minutos	D1, D8				
	4º.	Sulfato de Magnésio 10% 1000mg	1 Ampola	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1, D8				
	5º.	Cisplatina	25-35mg/m²	E.V S.F 0,9% 500mL	60 minutos	D1, D8				
	6º.	Hidratação	1 Frasco	E.V S.F 0,9% 500mL	30 minutos	D1, D8				
	7º.	Dexametasona Comprimido 4mg	4mg	V.O	N.A	D2-D4 12/12 horas				
	8º.	Ondansetrona Comprimido 8mg	8mg	V.O	N.A	D2-D4 D9-D11 12/12 horas SUS				
	Ajustes posológicos:									
Cisplatina Gemcitabina	Toxicidade hematológica									
	Contagem Absoluta de Neutrófilos x 10 ⁹ /L (exame de sangue pré-tratamento)									
	1.000 a menos de 1.500		O tratamento deve continuar se o paciente estiver clinicamente bem							
	500 a menos de 1.000		Retardar o tratamento até a recuperação e considerar a redução da cisplatina em 25% para os ciclos subsequentes							
	menos de 500		Retardar o tratamento até a recuperação e reduzir a gemcitabina em 25% para os ciclos subsequentes e considerar a redução da cisplatina em 25% para os ciclos subsequentes							
	Neutropenia febril ou atraso prévio para mielossupressão		Retardar o tratamento até a recuperação e reduzir a cisplatina e a gemcitabina em 25% para os ciclos subsequentes							
	Recuperação prolongada com mais de duas semanas de atraso ou três atrasos para mielossupressão		Retardar o tratamento até a recuperação e reduzir a cisplatina e a gemcitabina em 50% para ciclos subsequentes ou cessar							
	Plaquetas x 10 ⁹ /L (exame de sangue pré-tratamento)									
	75 a menos de 100		A recomendação geral é adiar, no entanto, se o paciente estiver clinicamente bem, pode ser apropriado continuar o tratamento							
	50 a menos de 75		Retardar o tratamento até a recuperação							
	menos de 50		Retardar o tratamento até a recuperação e reduzir a cisplatina e a gemcitabina em 25% para os ciclos subsequentes							
	Se o tratamento não ocorrer no dia 8, ele deve ser omitido em vez de adiado. O tratamento para o próximo ciclo deve prosseguir na data originalmente agendada e deve incorporar modificações da dose, conforme apropriado.									
	Recomendações de dosagem renal									
	Cl/Cr (mL/min/1,73m²)		Cisplatina				Gemcitabina			
	≥60		100% da dose.				Dose completa			
	45-59		Reduzir a cisplatina em 25%				Dose completa			
	30-44		Reduzir a cisplatina em 50%				Dose completa			
	15-29		Omitir cisplatina				Dose completa			
	<15 (sem terapia de substituição renal)		Omitir cisplatina				Avaliar a tolerância			
	Hemodálise		HDI: dialisável; administrar 50% da dose após HD nos dias de diálise; DP: administrar 50% da dose; CRRT: administrar 75% da dose normal; HD: 37,5-50mg/m² a cada 3-4 semanas (50% de redução na dose); CAPD: 37,5-50mg/m² a cada 3-4 semanas (50% de redução na dose); CRRT: 60-75mg/m² a cada 3-4 semanas (25% de redução na dose)							
Comprometimento hepático										
Disfunção hepática										
Moderado			Reduzir a gemcitabina em 25%							
Grave			Não existem dados para a gemcitabina							

	Mucosite e estomatite	
	Segundo Grau	Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir as doses para ciclos subsequentes da seguinte forma Primeira ocorrência: Sem redução da dose Segunda ocorrência: Reduzir cisplatina e gemcitabina em 25% Terceira ocorrência: Reduzir cisplatina e gemcitabina em 50% Quarta ocorrência: Omitir cisplatina e gemcitabina
	Terceiro ou Quarto Grau	Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir as doses para ciclos subsequentes da seguinte forma Primeira ocorrência: Reduzir cisplatina e gemcitabina em 50% Segunda ocorrência: Omitir cisplatina e gemcitabina
	Cessar a gemcitabina se uma das seguintes situações se desenvolver	
	Toxicidade pulmonar ou Síndrome hemolítico-urêmica (SHU)	
Referência: 1. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology; Hepatobiliary CANCER; V.2; 2021. 2. THONGPRASET, S.; et al. Phase II study of gemcitabine and cisplatin as first-line chemotherapy in inoperable biliary tract carcinoma. Ann Oncology; Nº. 16; Pages: 279-281; 2005.		

Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo
	1º.	Durvalumabe	1500mg	E.V S.F 0,9% 100mL [1-15mg/mL]	60 minutos	D1	28 dias	8 Ciclos Seguido de manutenção com Durvalumabe	Alto	D1, D8: 5:00
	2º.	Akynzeo 300mg/0,56mg (não SUS) Cápsula ou	1 Cápsula	V.O	N.A	D1, D8				
		Ondansetrona	16mg	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1, D8				
	3º.	Dexametasona	10mg							
	4º.	Gemcitabina	1000mg/m²	E.V S.F 0,9% 500mL [0,1-10mg/mL]	30 minutos	D1, D8				
	5º.	Sulfato de Magnésio 10% 1000mg	1 Ampola	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1, D8				
	6º.	Cisplatina	25mg/m²	E.V S.F 0,9% 500mL	60 minutos	D1, D8				
	7º.	Hidratação	1 Frasco	E.V S.F 0,9% 500mL	30 minutos	D1, D8				
	8º.	Dexametasona Comprimido 4mg	4mg	V.O	N.A	D2-D4 12/12 horas				
	9º.	Ondansetrona Comprimido 8mg	8mg	V.O	N.A	D2-D4 D9-D11 12/12 horas SUS				
Cisplatina Gemcitabina Durvalumabe	Ajustes posológicos:									
	Toxicidade hematológica									
	Contagem Absoluta de Neutrófilos x 10 ⁹ /L (exame de sangue pré-tratamento)									
	1.000 a menos de 1.500		O tratamento deve continuar se o paciente estiver clinicamente bem							
	500 a menos de 1.000		Retardar o tratamento até a recuperação e considerar a redução da cisplatina em 25% para os ciclos subsequentes							
	menos de 500		Retardar o tratamento até a recuperação e reduzir a gemcitabina em 25% para os ciclos subsequentes e considerar a redução da cisplatina em 25% para os ciclos subsequentes							
	Neutropenia febril ou atraso prévio para mielossupressão		Retardar o tratamento até a recuperação e reduzir a cisplatina e a gemcitabina em 25% para os ciclos subsequentes							
	Recuperação prolongada com mais de duas semanas de atraso ou três atrasos para mielossupressão		Retardar o tratamento até a recuperação e reduzir a cisplatina e a gemcitabina em 50% para ciclos subsequentes ou cessar							
	Plaquetas x 10 ⁹ /L (exame de sangue pré-tratamento)									
	75 a menos de 100		A recomendação geral é adiar, no entanto, se o paciente estiver clinicamente bem, pode ser apropriado continuar o tratamento							
	50 a menos de 75		Retardar o tratamento até a recuperação							
	menos de 50		Retardar o tratamento até a recuperação e reduzir a cisplatina e a gemcitabina em 25% para os ciclos subsequentes							
	Se o tratamento não ocorrer no dia 8, ele deve ser omitido em vez de adiado. O tratamento para o próximo ciclo deve prosseguir na data originalmente agendada e deve incorporar modificações da dose, conforme apropriado.									
	Recomendações de dosagem renal									
	Cl/Cr (mL/min/1,73m²)		Cisplatina				Gemcitabina			
	≥60		100% da dose.				Dose completa			
	45-59		Reduzir a cisplatina em 25%				Dose completa			
	30-44		Reduzir a cisplatina em 50%				Dose completa			
	15-29		Omitir cisplatina				Dose completa			
	<15 (sem terapia de substituição renal)		Omitir cisplatina				Avaliar a tolerância			
	Hemodálise		HDI: dialisável; administrar 50% da dose após HD nos dias de diálise; DP: administrar 50% da dose; CRRT: administrar 75% da dose normal; HD: 37,5-50mg/m² a cada 3-4 semanas (50% de redução na dose); CAPD: 37,5-50mg/m² a cada 3-4 semanas (50% de redução na dose); CRRT: 60-75mg/m² a cada 3-4 semanas (25% de redução na dose)							
	Comprometimento hepático									
	Disfunção hepática									
	Moderado			Reduzir a gemcitabina em 25%						

	Grave	Não existem dados para a gemcitabina
Mucosite e estomatite		
Segundo Grau	Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir as doses para ciclos subsequentes da seguinte forma Primeira ocorrência: Sem redução da dose Segunda ocorrência: Reduzir cisplatina e gemcitabina em 25% Terceira ocorrência: Reduzir cisplatina e gemcitabina em 50% Quarta ocorrência: Omitir cisplatina e gemcitabina	
Terceiro ou Quarto Grau	Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir as doses para ciclos subsequentes da seguinte forma Primeira ocorrência: Reduzir cisplatina e gemcitabina em 50% Segunda ocorrência: Omitir cisplatina e gemcitabina	
Cessar a gemcitabina se uma das seguintes situações se desenvolver		
Toxicidade pulmonar ou Síndrome hemolítico-urêmica (SHU)		
Durvalumabe: Pneumonite/doença pulmonar intersticial imunomediada: Segundo Grau Suspende dose iniciar 1 a 2mg/kg/dia de prednisona ou equivalente seguido de uma redução gradual Terceiro ou Quarto Grau Descontinuar 1 a 4mg/kg/dia de prednisona ou equivalente seguido de uma redução gradual.		
Colite ou diarreia imunomediada: Segundo Grau Suspende dose iniciar 1 a 2mg/kg/dia de prednisona ou equivalente seguido de uma redução gradual Terceiro ou Quarto Grau Descontinuar Outras reações adversas imunomediadas Terceiro Grau Suspende dose 1 a 4mg/kg/dia de prednisona ou equivalente seguido de uma redução gradual Quarto Grau Descontinuar.		
Miosite/polimiosite imunomediada: Segundo Ou Terceiro Grau Suspende dose 1 a 4mg/kg/dia de prednisona ou equivalente seguido de uma redução gradual Quarto Grau Descontinuar Reações relacionadas com a perfusão: Primeiro ou Segundo Grau Interromper ou diminuir a taxa de perfusão. Pode ser considerada terapêutica prévia para profilaxia de reações subsequentes à infusão Terceiro ou Quarto Grau Descontinuar.		
Miocardite imunomediada: Segundo Grau Suspende dose iniciar 2 a 4mg/kg/dia de prednisona ou equivalente seguido de uma redução gradual Terceiro ou Quarto Grau Descontinuar Infecção Terceiro ou Quarto Grau Suspende dose até clinicamente estável.		
Diabetes mellitus tipo 1 imunomediada: Segundo Grau-4 Sem alterações Iniciar tratamento com insulina conforme indicação clínica Insuficiência suprarrenal ou hipofisite/hiperfunção hipofisária imunomediada Segundo Grau-4 Suspende dose até clinicamente estável Iniciar 1 a 2mg/kg/dia de prednisona ou equivalente seguido de uma redução gradual e terapêutica hormonal de substituição conforme indicação clínica Nefrite imunomediada: Segundo Grau com creatinina sérica >1,5-3 x (LSN ou valor inicial) Suspende dose Iniciar 1 a 2mg/kg/dia de prednisona ou equivalente seguido de uma redução gradual Terceiro Grau com creatinina sérica >3 x valor inicial ou >3-6 x LSN; Quarto Grau com creatinina sérica >6 x LSN Descontinua.		
Erupção cutânea ou dermatite imunomediada: Segundo Grau durante >7 dias Suspende dose Iniciar 1 a 2mg/kg/dia de prednisona ou equivalente seguido de uma redução gradual Terceiro Grau Quarto Grau Descontinuar		
Hepatite imunomediada: Segundo Grau com ALT ou AST >3-5 x LSN e/ou bilirrubina total >1,5-3 x LSN Suspende dose iniciar 1 a 2mg/kg/dia de prednisona ou equivalente seguido de uma redução gradual Terceiro Grau com AST ou ALT >5-≤8 x LSN ou bilirrubina total >3-≤5 x LSN Terceiro Grau com AST ou ALT >8 x LSN ou bilirrubina total >5 x LSN Descontinuar ALT ou AST simultaneamente >3 x LSN e bilirrubina total >2 x LSN sem outra causa.		
Referência:		
1. Oh, D., A. R. He, S. Qin, et al. 2022. "Durvalumab plus Gemcitabine and Cisplatin in Advanced Biliary Tract Cancer." N Engl J Med Evidence 1(8):EVIDoa2200015.		
2. Burris, H.A., T. Okusaka, A. Vogel, et al. 2022. "Patient-reported outcomes for the phase 3 TOPAZ-1 study of durvalumab plus gemcitabine and cisplatin in advanced biliary tract cancer." J Clin Oncol 40:4070-4070.		

Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo
	1º.	Akynzeo 300mg/0,56mg (não SUS) Cápsula ou	1 Cápsula	V.O	N.A	D1	14 dias	Total: 6 ciclos	Moderado	4:30
		Ondansetrona	16mg	E.V	15 minutos	D1				
	2º.	Dexametasona	10mg	S.F 0,9% 100mL						
	3º.	Difenidramina	50mg	E.V S.F 0,9% 100mL	30 minutos	D1				
	4º.	Cimetidina	300mg	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1				
	5º.	Ácido Folínico	400mg/m²	E.V S.G 5% 210mL	120 minutos	D1				
		Oxaliplatina	85mg/m²	E.V S.G 5% 500mL [>0,2mg/mL]						
	6º.	Fluorouracila	400mg/m²	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1				
	7º.	S.F 0,9%	1 Frasco	E.V S.F 0,9% 100mL	10 minutos	D1				
	8º.	Fluorouracila	2400mg/m²	E.V Infusor Elastomérico Volume Final: 95mL	46 horas Contínuo	D1				
9º.	Dexametasona Comprimido 4mg	4mg	V.O	N.A	D2-D4 12/12 horas					
10º.	Ondansetrona Comprimido 8mg	8mg	V.O	N.A	D2-D4 12/12 horas SUS					
FOLFOX	Ajustes posológicos:									
	A dose de folinato de cálcio (Leucovorin) permanece fixa e é adiada ou omitida se o bolus de fluorouracila for adiado ou omitido. Pode ser reduzida a dose do leucovorin se ele for mantido na suspensão do bolus de fluorouracila.									
	Toxicidade hematológica									
	Contagem Absoluta de Neutrófilos x 10⁹/L (exame de sangue pré-tratamento)									
	500 a menos de 1.000		Adiar o tratamento até a recuperação e manter a dose							
	menos de 500		Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir a oxaliplatina e o fluorouracil em 25% nos ciclos subsequentes							
	Neutropenia febril		Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir a oxaliplatina e o fluorouracil em 25% nos ciclos subsequentes							
	Plaquetas x 10⁹/L (exame de sangue pré-tratamento)									
	75 a menos de 100		O tratamento deve continuar se o paciente estiver clinicamente bem							
	50 a menos de 75		Adiar o tratamento até a recuperação e manter a dose							
	menos de 50		Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir a oxaliplatina e o fluorouracil em 25% nos ciclos subsequentes							
	Recomendações de dosagem renal									
	ClCr (mL/min/1,73m²)		Fluorouracila				Oxaliplatina			
	≥60		Dose completa				Dose completa			
	45-59		Dose completa				Dose completa			
	30-44		Dose completa				Dose completa			
	15-29		Dose completa				Dose completa			
	<15 (sem terapia de substituição renal)		Redução 50% da dose				Redução 50% da dose			
	Insuficiência hepática									
	Disfunção h pática									
	Leve			Não são necessárias modificações de dose						
	Moderado			Reduzir o fluorouracila em 25%						
	Grave			Reduzir o fluorouracila em 50%						
	Neuropatia periférica									
	Segundo Grau que está presente no início			Reduzir a oxaliplatina em 25%; se persistir, reduzir a oxaliplatina em 50%						

do próximo ciclo	
Terceiro ou Quarto Grau	Omitir oxaliplatina
Disestesia laringofaríngea aguda	Aumentar o tempo de infusão de oxaliplatina para 6 horas

Mucosite e estomatite	
Segundo Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade seja resolvida para Primeiro Grau ou menos e reduzir as doses para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir a oxaliplatina e o fluorouracil em 25% Terceira ocorrência: Reduzir a oxaliplatina e o fluorouracil em 50% Quarta ocorrência: Suspender quimioterapia
Terceiro ou Quarto Grau	Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir as doses para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir a oxaliplatina e o fluorouracil em 50% Segunda ocorrência: Suspender a quimioterapia

Diarréia	
Segundo Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade seja resolvida para Primeiro Grau ou menos e reduzir as doses para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir a oxaliplatina e o fluorouracil em 25% Terceira ocorrência: Reduzir a oxaliplatina e o fluorouracil em 50% Quarta ocorrência: Suspender quimioterapia
Terceiro ou Quarto Grau	Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir as doses para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir a oxaliplatina e o fluorouracil em 50% Segunda ocorrência: Suspender a quimioterapia

Síndrome mão-pé (ligação à síndrome mão-pé (eritrodisestesia palmar-plantar)	
Segundo Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir fluorouracil em 25% Terceira ocorrência: Reduzir fluorouracil em 50% Quarta ocorrência: Omitir fluorouracila
Terceiro Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir o fluorouracil em 50% Segunda ocorrência: Omitir o fluorouracil

Referência:

1. Hong, Y. S., S. Y. Kim, J. S. Lee, et al. 2019. "Oxaliplatin-Based Adjuvant Chemotherapy for Rectal Cancer After Preoperative Chemoradiotherapy (ADORE): Long-Term Results of a Randomized Controlled Trial." J Clin Oncol 37(33):3111-3123.

2. Rodel, C., T. Liersch, H. Becker, et al. 2012. "Preoperative chemoradiotherapy and postoperative chemotherapy with fluorouracil and oxaliplatin versus fluorouracil alone in locally advanced rectal cancer: initial results of the German CAO/ARO/AIO-04 randomised phase 3 trial." Lancet Oncol 13(7):679-687.
Read abstract

3. Martin-Aragon, T., J. Serrano, J. Benedi, et al. 2018. "The value of oxaliplatin in the systemic treatment of locally advanced rectal cancer." J Gastrointest Oncol 9(4):631-640.

Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo	
GEMCAP Gemcitabina Capecitabina	1º.	Ondansetrona	8mg	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1, D8	21 dias	T.L. P.D.	Baixo	3:00	
	2º.	Gemcitabina	1000mg/m²	E.V S.F 0,9% 500mL [0,1-10mg/mL]	30 minutos	D1, D8					
	3º.	Capecitabina Comprimido 150mg 500mg	1300mg/m²	V.O	Tomadas 12/12 horas	D1-D14					
	4º.	S.F 0,9%	1 Frasco	E.V S.F 0,9% 100mL	10 minutos	D1, D8					
	5º.	Ondansetrona Comprimido 8mg	8mg	V.O	N.A	D2-D4 D9-D11 12/12 horas SUS					
	Ajustes posológicos:										
	Toxicidade hematológica										
	Contagem Absoluta de Neutrófilos x 10 ⁹ /L (exame de sangue pré-tratamento)										
	1.000 a menos de 1.500			O tratamento deve continuar se o paciente estiver clinicamente bem;							
	500 a menos de 1.000			Retardar o tratamento até a recuperação e considerar a redução da gemcitabina e capecitabina em 25% para os ciclos subsequentes;							
	menos de 500			Retardar o tratamento até a recuperação e reduzir a gemcitabina e capecitabina em 25% para os ciclos subsequentes e considerar a redução da gemcitabina em 25% para os ciclos subsequentes;							
	Neutropenia febril ou atraso prévio para mielossupressão			Retardar o tratamento até a recuperação e reduzir a gemcitabina e capecitabina em 25% para os ciclos subsequentes;							
	Recuperação prolongada com mais de duas semanas de atraso ou três atrasos para mielossupressão			Retardar o tratamento até a recuperação e reduzir a gemcitabina em 50% para ciclos subsequentes ou cessar.							
	Plaquetas x 10 ⁹ /L (exame de sangue pré-tratamento)										
	75 a menos de 100			A recomendação geral é adiar, no entanto, se o paciente estiver clinicamente bem, pode ser apropriado continuar o tratamento							
	50 a menos de 75			Retardar o tratamento até a recuperação;							
	menos de 50			Retardar o tratamento até a recuperação e reduzir a capecitabina e a gemcitabina em 25% para os ciclos subsequentes.							
	Se o tratamento não ocorrer no dia 8, ele deve ser omitido em vez de adiado. O tratamento para o próximo ciclo deve prosseguir na data originalmente agendada e deve incorporar modificações da dose, conforme apropriado.										
	Recomendações de dosagem renal										
	Cl/Cr (mL/min/1,73m²)			Gemcitabina				Capecitabina			
	≥60			100% da dose.				Dose completa			
45-59			Reduzir em 25%				Dose completa				
30-44			Reduzir em 50%				Considere uma redução de 25%				
15-29			Omitir				Considere uma redução de 50% ou omitir				
<15 (sem terapia de substituição renal)			Omitir				Omitir capecitabina				
Comprometimento hepático											
Disfunção hepática											
Moderado			Reduzir a capecitabina e a gemcitabina em 25%;								
Grave			Suspender tratamento								
Mucosite e estomatite											
Segundo Grau			Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir as doses para ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução da dose; Segunda ocorrência: Reduzir capecitabina e gemcitabina em 25%; Terceira ocorrência: Reduzir capecitabina e gemcitabina em 50%; Quarta ocorrência: Omitir capecitabina e gemcitabina.								
Terceiro ou Quarto Grau			Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir as doses para ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir capecitabina e gemcitabina em 50%; Segunda ocorrência: Omitir capecitabina e gemcitabina.								

	Diarréia	
	Segundo Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir a capecitabina em 25% Terceira ocorrência: Reduzir a capecitabina em 50% Quarta ocorrência: Omitir capecitabina
	Terceiro ou Quarto Grau	Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir a capecitabina em 50% Segunda ocorrência: Omitir a capecitabina
	Síndrome mão-pé (ligação à síndrome mão-pé] (eritrodisestesia palmar-plantar)	
	Segundo Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir capecitabina em 25% Terceira ocorrência: Reduzir capecitabina em 50% Quarta ocorrência: Omitir capecitabina
	Terceiro Grau	Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir a capecitabina em 50% Segunda ocorrência: Omitir a capecitabina
	Cessar a gemcitabina se uma das seguintes situações se desenvolver	
	Toxicidade pulmonar ou Síndrome hemolítico-urêmica (SHU).	

Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo	
	1º.	Ondansetrona	8mg	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1, D8, D15	28 dias	T.L. P.D.	Baixo	2:30	
	2º.	Gemcitabina	1000mg/m²	E.V S.F 0,9% 500mL [0,1-10mg/mL]	30 minutos	D1, D8, D15					
	3º.	S.F 0,9%	1 Frasco	E.V S.F 0,9% 100mL	10 minutos	D1, D8, D15					
	4º.	Ondansetrona Comprimido 8mg	8mg	V.O	N.A	D2-D4 D9-D11 D16-D18 12/12 horas SUS					
Ajustes posológicos:											
Gemcitabina	Toxicidade hematológica										
	Dia 1										
	Contagem Absoluta de Neutrófilos x 10³/L (exame de sangue pré-tratamento)										
	500 a menos de 1.000			Adiar o tratamento até a recuperação							
	menos de 500			Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir a gemcitabina em 25% nos ciclos subsequentes							
	Neutropenia febril ou atraso prévio para mielossupressão			Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir a gemcitabina em 25% nos ciclos subsequentes							
	Recuperação prolongada com atraso superior a duas semanas ou terceiro atraso para mielossupressão			Adie o tratamento até a recuperação, considere reduzir a gemcitabina em 50% nos ciclos subsequentes ou interrompa							
	Plaquetas x 10³/L (exame de sangue pré-tratamento)										
	75 a menos de 100			O tratamento deve continuar se o paciente estiver clinicamente bem							
	50 a menos de 75			Adiar o tratamento até a recuperação							
	menos de 50			Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir a gemcitabina em 25% nos ciclos subsequentes							
	Dia 8										
	Contagem Absoluta de Neutrófilos x 10³/L (exame de sangue pré-tratamento)										
	500 a menos de 1.000			Considere reduzir a gemcitabina em 25% e prossiga com o tratamento.							
	menos de 500			Omitir dose							
	Plaquetas x 10³/L (exame de sangue pré-tratamento)										
	50 a menos de 100			Considere reduzir a gemcitabina em 25% e prossiga com o tratamento.							
	menos de 50			Omitir dose							
	*Omitir a dose e prosseguir com o próximo tratamento na data agendada se estiver recuperado										
	Recomendações de dosagem renal										
	Cl/C (mL/min/1,73m²)				Gemcitabina						
	≥60				Dose completa						
	45-59				Dose completa Potencial para aumento do risco de eventos adversos						
	30-44				Dose completa Potencial para aumento do risco de eventos adversos						
	15-29				Dose completa Potencial para aumento do risco de eventos adversos						
	<15 (sem terapia de substituição renal)				Redução 25-50% da dose.						
	Insuficiência hepática										
	Disfunção hepática										
	Moderado				Reduzir a gemcitabina em 25%						
	Grave				Não há dados para gemcitabina						
	Mucosite e estomatite										
	Segundo Grau			Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir a gemcitabina em 25% Terceira ocorrência: Reduzir a gemcitabina em 50% Quarta ocorrência: Omitir gemcitabina							

	Terceiro ou Quarto Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir a gemcitabina em 50% Segunda ocorrência: Omitir a gemcitabina
	Interrompa a gemcitabina se ocorrer algum dos seguintes sintomas:	
	Toxicidade pulmonar Síndrome hemolítica urêmica	
	Referência: 1. Gallardo, J. O., B. Rubio, M. Fodor, et al. 2001. "A phase II study of gemcitabine in gallbladder carcinoma." Ann Oncol 12(10):1403-1406. 2. Kuriyama, H., K. Kawana, R. Taniguchi, et al. 2011. "Single-agent gemcitabine in elderly patients with unresectable biliary tract cancer." Hepatogastroenterology 58(106):270-274. 3. Valle, J., H. Wasan, D. H. Palmer, et al. 2010. "Cisplatin plus gemcitabine versus gemcitabine for biliary tract cancer." N Engl J Med 362(14):1273-1281.	



Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo
GEMOX Gemcitabina Oxaliplatina	1º.	Akynzeo 300mg/0,56mg (não SUS) Cápsula ou	1 Cápsula	V.O	N.A	D1	14 dias	T.L. P.D.	Moderado	4:30
		Ondansetrona	16mg	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1				
	2º.	Dexametasona	10mg	E.V S.F 0,9% 100mL	30 minutos	D1				
	3º.	Difenidramina	50mg	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1				
	4º.	Cimetidina	300mg	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D8				
	5º.	Ondansetrona	8mg	E.V S.F 0,9% 100mL	120 minutos	D1				
	6.	Oxaliplatina	100mg/m²	E.V S.G 5% 500mL [>0,2mg/mL]	30 minutos	D1, D8				
	7º.	Gemcitabina	1000mg/m²	E.V S.F 0,9% 500mL [0,1-10mg/mL]	10 minutos	D1, D8				
	8º.	S.F 0,9%	1 Frasco	E.V S.F 0,9% 100mL	N.A	D2-D4 12/12 horas				
	9º.	Dexametasona Comprimido 4mg	4mg	V.O	N.A	D2-D4 D9-D11 12/12 horas SUS				
	10º.	Ondansetrona Comprimido 8mg	8mg	V.O	N.A					
	Ajustes posológicos:									
	Toxicidade hematológica									
	Contagem Absoluta de Neutrófilos x 10³/L (exame de sangue pré-tratamento)									
	500 a menos de 1.000			Adiar o tratamento até a recuperação						
	menos de 500			Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir a gemcitabina e a oxaliplatina em 25% nos ciclos subsequentes						
	Neutropenia febril ou atraso prévio para mielossupressão			Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir a gemcitabina e a oxaliplatina em 25% nos ciclos subsequentes						
	Recuperação prolongada com atraso superior a duas semanas ou terceiro atraso para mielossupressão			Adie o tratamento até a recuperação, considere reduzir a gemcitabina e a oxaliplatina em 50% nos ciclos subsequentes ou interrompa						
	Plaquetas x 10³/L (exame de sangue pré-tratamento)									
	75 a menos de 100			O tratamento deve continuar se o paciente estiver clinicamente bem						
	50 a menos de 75			Adiar o tratamento até a recuperação						
	menos de 50			Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir a oxaliplatina e a gemcitabina em 25% nos ciclos subsequentes						
	Recomendações de dosagem renal									
Cl/Cr (mL/min/1,73m²)			Gemcitabina				Oxaliplatina			
≥60			Dose completa				Dose completa			
45-59			Dose completa Potencial para aumento do risco de eventos adversos				Dose completa			
30-44			Dose completa Potencial para aumento do risco de eventos adversos				Dose completa			
15-29			Dose completa Potencial para aumento do ri co de eventos adversos				Dose completa			
<15 (sem terapia de substituição renal)			Redução 25-50% da dose.				Redução 50% da dose			
Insuficiência hepática										
Disfunção hepática										
Leve			Não são necessárias modificações de dose							

Moderado	Reduzir a gemcitabina em 25%
Grave	Reduzir a gemcitabina em 50% e oxaliplatina em 25%
Hiperbilirrubinemia de Terceiro ou Quarto Grau relacionada ao tratamento	Adiar o tratamento até que a toxicidade passe para Segundo Grau ou menos e reduzir a dose de gemcitabina para ciclos subsequentes conforme recomendado acima

Disestesia laringofaríngea aguda	
Não são necessárias reduções de dose. Os pacientes devem ser aconselhados a evitar a exposição ao frio e a evitar a ingestão de alimentos e/ou bebidas frias durante e por pelo menos 48 horas após a administração de oxaliplatina. Se os sintomas forem graves e/ou angustiantes, as perfusões subsequentes devem ser administradas durante um período mais longo (por exemplo, 6 horas).	

Neuropatia periférica	
Segundo Grau que está presente no início do próximo ciclo	Reduzir a oxaliplatina em 25%; se persistir, considere omitir a oxaliplatina
Terceiro ou Quarto Grau	Omitir oxaliplatina

Mucosite e estomatite	
Segundo Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade seja resolvida para Primeiro Grau ou menos e reduzir as doses para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir a oxaliplatina e a gemcitabina em 25% Terceira ocorrência: Reduzir a oxaliplatina e a gemcitabina em 50% Quarta ocorrência: Suspender quimioterapia
Terceiro ou Quarto Grau	Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir as doses para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir a oxaliplatina e a gemcitabina em 50% Segunda ocorrência: Suspender a quimioterapia

Diarréia	
Segundo Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade seja resolvida para Primeiro Grau ou menos e reduzir as doses para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir a oxaliplatina e a gemcitabina em 25% Terceira ocorrência: Reduzir a oxaliplatina e a gemcitabina em 50% Quarta ocorrência: Suspender quimioterapia
Terceiro ou Quarto Grau	Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir as doses para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir a oxaliplatina e a gemcitabina em 50% Segunda ocorrência: Suspender a quimioterapia

Referência:

1. ANDRÉ; T.; et al. Gencitabine combined with oxaliplatin (GEMOX) in advcaned biliary tract adenocarcinoma: a GERCOR study; Ann Oncology; Nº. 15; Pages: 1339-1343; 2004.

2. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology; Hepatobiliary CANCER; V.2; 2021.

Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo	
Oxaliplatina Monodroga	1º.	Akynzeo 300mg/0,56mg (não SUS) Cápsula ou	1 Cápsula	V.O	N.A	D1	21 dias	T.L. P.D.	Moderado	3:30	
		Ondansetrona	16mg	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1					
	2º.	Dexametasona	10mg	E.V S.F 0,9% 100mL	30 minutos	D1					
	3º.	Difenidramina	50mg	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1					
	4º.	Cimetidina	300mg	E.V S.G 5% 500mL [>0,2mg/mL]	120 minutos	D1					
	5º.	S.F 0,9%	1 Frasco	E.V S.F 0,9% 100mL	10 minutos	D1					
	6º.	Dexametasona Comprimido 4mg	4mg	V.O	N.A	D2-D4 12/12 horas					
	7º.	Ondansetrona Comprimido 8mg	8mg	V.O	N.A	D2-D4 12/12 horas SUS					
	Ajustes posológicos:										
	Toxicidade hematológica										
	Contagem Absoluta de Neutrófilos x 10³/L (exame de sangue pré-tratamento)										
	500 a menos de 1.000			Adiar o tratamento até a recuperação							
	menos de 500			Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir a oxaliplatina em 25% nos ciclos subsequentes							
	Neutropenia febril ou atraso prévio par mielossupressão			Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir a oxaliplatina em 25% nos ciclos subsequentes							
	Recuperação prolongada com atraso superior a duas semanas ou terceiro atraso para mielossupressão			Adie o tratamento até a recuperação, considere reduzir a oxaliplatina em 50% nos ciclos subsequentes ou interrompa							
	Plaquetas x 10³/L (exame de sangue pré-tratamento)										
	75 a menos de 100			O tratamento deve continuar se o paciente estiver clinicamente bem							
	50 a menos de 75			Adiar o tratamento até a recuperação							
	menos de 50			Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir a oxaliplatina em 25% nos ciclos subsequentes							
	Recomendações de dosagem renal										
	Cl/Cr (mL/min/1,73m²)			Oxaliplatina							
	≥60			Dose completa							
	45-59			Dose completa							
	30-44			Dose completa							
	15-29			Dose completa							
	<15 (sem terapia de substituição renal)			Redução 50% da dose							
	Insuficiência hepática										
	Disfunção hepática										
	Leve			Não são necessárias modificações de dose							
	Moderado			Reduzir a oxaliplatina em 25%							
	Grave			Reduzir a oxaliplatina em 25%							
	Hiperbilirrubinemia de Terceiro ou Quarto Grau relacionada ao tratamento			Adiar o tratamento até que a toxicidade passe para Segundo Grau ou menos e reduzir a dose de oxaliplatina para ciclos subsequentes conforme recomendado acima							
	Disestesia laringofaríngea aguda										
	Não são necessárias reduções de dose. Os pacientes devem ser aconselhados a evitar a exposição ao frio e a evitar a ingestão de alimentos e/ou bebidas frias durante e por pelo menos 48 horas após a administração de oxaliplatina. Se os sintomas forem graves e/ou angustiantes, as perfusões subsequentes devem ser administradas durante um período mais longo (por exemplo, 6 horas).										
	Neuropatia periférica										

	Segundo Grau que está presente no início do próximo ciclo	Reduzir a oxaliplatina em 25%; se persistir, considere omitir a oxaliplatina
	Terceiro ou Quarto Grau	Omitir oxaliplatina
	Mucosite e estomatite	
	Segundo Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade seja resolvida para Primeiro Grau ou menos e reduzir as doses para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir a oxaliplatina em 25% Terceira ocorrência: Reduzir a oxaliplatina em 50% Quarta ocorrência: Suspender quimioterapia
	Terceiro ou Quarto Grau	Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir as doses para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir a oxaliplatina em 50% Segunda ocorrência: Suspender a quimioterapia
	Diarréia	
	Segundo Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade seja resolvida para Primeiro Grau ou menos e reduzir as doses para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir a oxaliplatina em 25% Terceira ocorrência: Reduzir a oxaliplatina em 50% Quarta ocorrência: Suspender quimioterapia
	Terceiro ou Quarto Grau	Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir as doses para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir a oxaliplatina em 50% Segunda ocorrência: Suspender a quimioterapia
	Referência: 1. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology; Hepatobiliary CANCER; V.; 2021. PATT, Y. Z.; et al. Oral capecitabine for the treatment of hepatocellular carcinoma; CANCER; Nº. 101; Pages: 578-586; 2004.	

Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo	
Pemigatinibe	1º.	Pemigatinibe Comprimidos 4,5mg 9mg 13,5mg	1 Cápsula	V.O	N.A	D1	21 dias	T.L. P.D.	Moderado	0:30	
	2º.	Ondansetrona Comprimido 8mg	8mg	V.O	N.A	D1-D14					
	Ajustes posológicos:										
	Modificações de dose de pemigatinibe para eventos adversos										
	Nível de dose		Dose								
	Dose recomendada		13,5mg c ao dia durante 14 dias seguido de 7 dias sem terapia								
	Primeira redução da dose		9mg uma vez ao dia durante 14 dias seguido de 7 dias sem terapia								
	Redução da segunda dose		4,5mg uma vez ao dia durante 14 dias seguido de 7 dias sem terapia								
	Recomendações de dosagem renal										
	Cl/Cr (mL/min/1,73 m²)		Dose recomendada								
≥ 30		Não é necessária modificação de dose									
<30		Reduzir a dose para o próximo nível inferior									
Insuficiência hepática											
Disfunção hepática											
Leve/moderado		Não são necessárias modificações de dose									
Forte		Não são necessárias modificações de dose									
Hiperfosfatemia											
Fosfato sérico 1,50mmol/L a 2,25mmol/L		Não são necessárias modificações de dose. Considere iniciar uma dieta pobre em fosfato.									
Fosfato sérico 2,25mmol/L a 3,20mmol/L		Inicie a terapia redutora de fosfato com monitoramento semanal do nível sérico de fosfato até que ele retorne à faixa normal. Continuar pemigatinibe na mesma dose Se os níveis séricos de fosfato permanecerem superiores a 2,25mmol/L após DUAS semanas do início da terapia redutora de fosfato, suspender o pemigatinibe até que os níveis de fosfato sejam inferiores a 2,25mmol/L Quando os níveis de fosfato forem inferiores a 2,25mmol/L e se esta for a primeira ocorrência, retomar o pemigatinibe na mesma dose e continuar a terapêutica redutora de fosfato. Se esta for uma ocorrência subsequente, retomar o pemigatinibe no nível de dose imediatamente inferior e continuar a terapêutica redutora de fosfato.									
Fosfato sérico superior a 3,2mmol/L		Inicie a terapia redutora de fosfato com monitoramento semanal do nível sérico de fosfato até que ele retorne à faixa normal. Continuar pemigatinibe na mesma dose Se os níveis séricos de fosfato permanecerem superiores a 3,2mmol/L após UMA semana do início da terapia redutora de fosfato, suspenda o pemigatinibe até que os níveis de fosfato sejam inferiores a 2,25mmol/L. Quando os níveis de fosfato forem inferiores a 2,25mmol/L, retomar o pemigatinibe no próximo nível de dose mais baixo e continuar a terapia redutora de fosfato Se os níveis séricos de fosfato forem superiores a 3,20mmol/L apesar de duas reduções de dose, descontinuar permanentemente o pemigatinibe.									
Retinopatia ou descolamento seroso de retina											
Primeiro Grau		Se assintomático e estável em exames seriados, não é necessária modificação de dose									
Segundo Grau		Suspender o pemigatinibe até a resolução. Se melhorar no exame subsequente, o pemigatinibe deve ser retomado no próximo nível de dose mais baixo									
Terceiro ou Quarto Grau		Suspender o pemigatinibe até a resolução. Se melhorar no exame subsequente, o pemigatinibe deve ser retomado com dois níveis de dose mais baixos. Se houver recorrência, os sintomas persistirem ou o exame não melhorar, considerar a descontinuação permanente									
Outras reações adversas											
Terceiro Grau		Suspender pemigatinibe até resolução para primeiro grau ou menos. Se a toxicidade desaparecer dentro de duas semanas, retomar o pemigatinibe no próximo nível de dose mais baixo. Descontinuar permanentemente se a toxicidade não desaparecer dentro de duas semanas, ou para terceiro grau recorrente após duas reduções de dose									
Quarto Grau		Descontinuar permanentemente o pemigatinibe									
Referência:											
1. Abou-Alfa, G. K., V. Sahai, A. Hollebecque, et al. 2020. "Pemigatinib for previously treated, locally advanced or metastatic cholangiocarcinoma: a multicentre, open-label, phase 2 study." Lancet Oncol 21(5):671-684.											
2. Shi, G. M., X. Y. Huang, T. F. Wen, et al. 2023. "Pemigatinib in previously treated Chinese patients with locally advanced or metastatic cholangiocarcinoma carrying FGFR2 fusions or rearrangements: A phase II study." Cancer Med 12(4):4137-4146.											

16.7.1 Cenário Curativo

Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo	
Carboplatina Paclitaxel (Indução)	1º.	Difenidramina	50mg	E.V S.F 0,9% 100mL	30 minutos	D1	21 dias	2 ciclos	Alto	6:00	
	2º.	Cimetidina	300mg	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1					
	3º.	Akynzeo 300mg/0,56mg (não SUS) Cápsula ou	1 Cápsula	V.O	N.A	D1					
		Ondansetrona	16mg	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1					
	4º.	Dexametasona	20mg								
	5º.	Paclitaxel	175mg/m²	E.V S.F 0,9% 500mL S/PVC [0,3-1,2mg/mL]	180 minutos	D1					
	6º.	Carboplatina	AUC 5-6	E.V S.G 5% 500mL [0,5-2mg/m]	60 minutos	D1					
	7º.	S.F 0,9%	1 Frasco	E.V S.F 0,9% 100mL	10 minutos	D1					
	8º.	Dexametasona Comprimido 4mg	4mg	V.O	N.A	D2-D4 12/12 horas					
	9º.	Ondansetrona Comprimido 8mg	8mg	V.O	N.A	D2-D4 12/12 horas SUS					
	Ajustes posológicos:										
	Toxicidade hematológica										
	Contagem Absoluta de Neutrófilos x 10º/L (exame de sangue pré-tratamento)										
	1.000 a menos de 1.500*			O tratamento deve continuar se o paciente estiver clinicamente bem							
	500 a menos de 1.000			Adiar o tratamento até a recuperação							
	menos de 500			Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir o paclitaxel e a carboplatina em 25% nos ciclos subsequentes							
	Neutropenia febril ou atraso prévio para mielossupressão			Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir o paclitaxel e a carboplatina em 25% nos ciclos subsequentes							
	Recuperação prolongada com atraso superior a duas semanas ou terceiro atraso para mielossupressão			Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir o paclitaxel e a carboplatina em 50% nos ciclos subsequentes ou interrompa							
	Plaquetas x 10º/L (exame de sangue pré-tratamento)										
	75 a menos de 100			A recomendação geral é adiar, porém se o paciente estiver clinicamente bem pode ser apropriado continuar o tratamento							
	50 a menos de 75			Adiar o tratamento até a recuperação							
	menos de 50			Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir o paclitaxel e a carboplatina em 25% nos ciclos subsequentes							
	* Para pacientes muito pré-tratados ou pacientes tratados com intenção paliativa, considerar adiar o tratamento se a Contagem Absoluta de Neutrófilos for inferior a 1.500 (1,5 x 10º/L).										
Cl/Cr (mL/min/1,73m²)		Carboplatina					Paclitaxel				
≥60		Recalcular a dose usando a fórmula de Calvert					Dose completa				
45-59		Recalcular a dose usando a fórmula de Calvert					Dose completa				
30-44		Recalcular a dose usa do a fórmula de Calvert					Dose completa				
15-29		Recalcular a dose usando a fórmula de Calvert					Dose completa				
<15 (sem terapia de substituição renal)		Redução 25%					Dose completa Potencial para aumento do risco de eventos adversos				
* Aumento do risco de eventos adversos hematológicos, especialmente em pacientes com baixo desempenho, tratamento anticâncer prévio extenso ou exposição concomitante a medicamentos nefrotóxicos.											
Insuficiência hepática											
Disfunção hepática											
Leve			Reduzir o paclitaxel em 25%								

Moderado	Reduzir o paclitaxel em 50%
Grave	Omitir paclitaxel

Neuropatia periférica	
Segundo Grau que está presente no início do próximo ciclo	Reduzir o paclitaxel em 25%; Se persistir, reduzir o paclitaxel em 50%
Terceiro ou Quarto Grau	Omitir paclitaxel

Mucosite e estomatite	
Segundo Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade seja resolvida para Primeiro Grau ou menos e reduzir as doses para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir paclitaxel e carboplatina em 25% Terceira ocorrência: Reduzir paclitaxel e carboplatina em 50% Quarta ocorrência: Omitir paclitaxel e carboplatina
Terceiro ou Quarto Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir as doses para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir paclitaxel e carboplatina em 50% Segunda ocorrência: Omitir paclitaxel e carboplatina

Referência:

1. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology; V. 4; 2021.

2. GAAST, A. V.; et al. Effect of preoperative concurrent chemoradiotherapy on survival of patients with resectable esophageal or esophagogastric CANCER: Results from a multinational randomized phase III study (abstract 4004); Journal of Clinical Oncology; Nº. 28; Page: 302; 2010.

Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo	
Carboplatina Paclitaxel Semanal Concomitante Radioterapia (CROSS TRIAL)	1º.	Difenidramina	50mg	E.V S.F 0,9% 100mL	30 minutos	D1	7 dias	5 semanas	Alto	5:30	
	2º.	Cimetidina	300mg	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1					
	3º.	Akynzeo 300mg/0,56mg (não SUS) Cápsula ou	1 Cápsula	V.O	N.A	D1					
		Ondansetrona	16mg	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1					
	4º.	Dexametasona	10mg								
	5º.	Paclitaxel	50mg/m²	E.V S.F 0,9% 250mL- S/PVC [0,3-1,2mg/mL]	60 minutos	D1					
	6º.	Carboplatina	AUC 2	E.V S.G 5% 250mL [0,5-2mg/m]	30 minutos	D1					
	7º.	S.F 0,9%	1 Frasco	E.V S.F 0,9% 100mL	10 minutos	D1					
	8º.	Dexametasona Comprimido 4mg	4mg	V.O	N.A	D2-D4 12/12 horas					
	9º.	Ondansetrona Comprimido 8mg	8mg	V.O	N.A	D2-D4 12/12 horas SUS					
	Ajustes posológicos:										
	Toxicidade hematológica										
	Contagem Absoluta de Neutrófilos x 10º/L (exame de sangue pré-tratamento)										
	1.000 a menos de 1.500*		O tratamento deve continuar se o paciente estiver clinicamente bem								
	500 a menos de 1.000		Adiar o tratamento até a recuperação								
	menos de 500		Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir o paclitaxel e a carboplatina em 25% nos ciclos subsequentes								
	Neutropenia febril ou atraso prévio para mielossupressão		Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir o paclitaxel e a carboplatina em 25% nos ciclos subsequentes								
	Recuperação prolongada com atraso superior a duas semanas ou terceiro atraso para mielossupressão		Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir o paclitaxel e a carboplatina em 50% nos ciclos subsequentes ou interrompa								
	Plaquetas x 10º/L (exame de sangue pré-tratamento)										
	75 a menos de 100		A recomendação geral é adiar, porém se o paciente estiver clinicamente bem pode ser apropriado continuar o tratamento								
	50 a menos de 75		Adiar o tratamento até a recuperação								
	menos de 5		Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir o paclitaxel e a carboplatina em 25% nos ciclos subsequentes								
	* Para pacientes muito pré-tratados ou pacientes tratados com intenção paliativa, considerar adiar o tratamento se a Contagem Absoluta de Neutrófilos for inferior a 1.500 (1,5 x 10º/L).										
Cl/Cr (mL/min/1,73m²)		Carboplatina				Paclitaxel					
≥60		Recalcular a dose usando a fórmula de Calvert				Dose completa					
45-59		Recalcular a dose usando a fórmula de Calvert				Dose completa					
30-44		Recalcular a dose usando a fórmula de Calvert				Dose completa					
15-29		Recalcular a dose usando a fórmula de Calvert				Dose completa					
<15 (sem terapia de substituição renal)		Redução 25%				Dose completa Potencial para aumento do risco de eventos adversos					
* Aumento do risco de eventos adversos hematológicos, especialmente em pacientes com baixo desempenho, tratamento anticâncer prévio extenso ou exposição concomitante a medicamentos nefrotóxicos.											
Insuficiência hepática											
Disfunção hepática											
Leve			Reduzir o paclitaxel em 25%								
Moderado			Reduzir o paclitaxel em 50%								
Grave			Omitir paclitaxel								

	Neuropatia periférica	
	Segundo Grau que está presente no início do próximo ciclo	Reduzir o paclitaxel em 25%; Se persistir, reduzir o paclitaxel em 50%
	Terceiro ou Quarto Grau	Omitir paclitaxel
	Mucosite e estomatite	
	Segundo Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade seja resolvida para Primeiro Grau ou menos e reduzir as doses para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir paclitaxel e carboplatina em 25% Terceira ocorrência: Reduzir paclitaxel e carboplatina em 50% Quarta ocorrência: Omitir paclitaxel e carboplatina
	Terceiro ou Quarto Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir as doses para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir paclitaxel e carboplatina em 50% Segunda ocorrência: Omitir paclitaxel e carboplatina
Referência: 1. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology; V. 4; 2021. 2. GAST, A. V.; et al. Effect of preoperative concurrent chemoradiotherapy on survival of patients with resectable esophageal or esophagogastric CANCER: Results from a multinational randomized phase III study (abstract 4004); Journal of Clinical Oncology; Nº. 28; Page: 302; 2010.		

Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo																														
Cisplatina Semanal Concomitante Radioterapia (Esôfago Cervical)	1º.	Akynzeo 300mg/0,56mg (não SUS) Cápsula ou	1 Cápsula	V.O	N.A	D1	7 dias	7 Semanas	Alto	5:30																														
		Ondansetrona	16mg	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1																																		
	2º.	Dexametasona	10mg	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1																																		
	3º.	Sulfato de Magnésio 10% 1000mg	1 Ampola	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1																																		
	4º.	Manitol 20%	100mL	E.V	15 minutos	D1																																		
	5º.	Cisplatina	40mg/m²	E.V S.F 0,9% 500mL	60 minutos	D1																																		
	6º.	Hidratação	1 Frasco	E.V S.F 0,9% 500mL	30 minutos	D1																																		
	7º.	Dexametasona Comprimido 4mg	4mg	V.O	N.A	D2-D4 12/12 horas																																		
	8º.	Ondansetrona Comprimido 8mg	8mg	V.O	N.A	D2-D4 12/12 horas SUS																																		
Administrar o manitol foi recomendado pelo estudo.																																								
Ajustes posológicos:																																								
<table><tr><td colspan="2">Toxicidade hematológica</td></tr><tr><td colspan="2">Contagem Absoluta de Neutrófilos x 10⁹/L (exame de sangue pré-tratamento)</td></tr><tr><td>500 a menos de 1.000</td><td>Retardar o tratamento até a recuperação;</td></tr><tr><td>menos de 500</td><td>Retardar o tratamento até a recuperação e considerar a redução da cisplatina em 25% para os ciclos subsequentes;</td></tr><tr><td>Neutropenia febril</td><td>Retardar o tratamento até a recuperação e considerar a redução da cisplatina em 25% para os ciclos subsequentes.</td></tr><tr><td colspan="2">Plaquetas x 10⁹/L (exame de sangue pré-tratamento)</td></tr><tr><td>75 a menos de 100</td><td>O tratamento deve continuar se o paciente estiver clinicamente bem;</td></tr><tr><td>50 a menos de 75</td><td>Retardar o tratamento até a recuperação;</td></tr><tr><td>menos de 50</td><td>Retardar o tratamento até a recuperação e considerar a redução da cisplatina em 25% para os ciclos subsequentes.</td></tr><tr><td colspan="2">Comprometimento renal</td></tr><tr><td colspan="2">(CKI-EPI) ou e Cr/Cl (Cockcroft Gault) (mL/min) *</td></tr><tr><td>maior ou igual a 70</td><td>Não são necessárias modificações da dose;</td></tr><tr><td>50 a menos de 70</td><td>Reduzir a cisplatina em 25%;</td></tr><tr><td>30 a menos de 50</td><td>Reduzir a cisplatina em 50%;</td></tr><tr><td>menos de 30</td><td>Omitir cisplatina.</td></tr></table>											Toxicidade hematológica		Contagem Absoluta de Neutrófilos x 10 ⁹ /L (exame de sangue pré-tratamento)		500 a menos de 1.000	Retardar o tratamento até a recuperação;	menos de 500	Retardar o tratamento até a recuperação e considerar a redução da cisplatina em 25% para os ciclos subsequentes;	Neutropenia febril	Retardar o tratamento até a recuperação e considerar a redução da cisplatina em 25% para os ciclos subsequentes.	Plaquetas x 10 ⁹ /L (exame de sangue pré-tratamento)		75 a menos de 100	O tratamento deve continuar se o paciente estiver clinicamente bem;	50 a menos de 75	Retardar o tratamento até a recuperação;	menos de 50	Retardar o tratamento até a recuperação e considerar a redução da cisplatina em 25% para os ciclos subsequentes.	Comprometimento renal		(CKI-EPI) ou e Cr/Cl (Cockcroft Gault) (mL/min) *		maior ou igual a 70	Não são necessárias modificações da dose;	50 a menos de 70	Reduzir a cisplatina em 25%;	30 a menos de 50	Reduzir a cisplatina em 50%;	menos de 30	Omitir cisplatina.
Toxicidade hematológica																																								
Contagem Absoluta de Neutrófilos x 10 ⁹ /L (exame de sangue pré-tratamento)																																								
500 a menos de 1.000	Retardar o tratamento até a recuperação;																																							
menos de 500	Retardar o tratamento até a recuperação e considerar a redução da cisplatina em 25% para os ciclos subsequentes;																																							
Neutropenia febril	Retardar o tratamento até a recuperação e considerar a redução da cisplatina em 25% para os ciclos subsequentes.																																							
Plaquetas x 10 ⁹ /L (exame de sangue pré-tratamento)																																								
75 a menos de 100	O tratamento deve continuar se o paciente estiver clinicamente bem;																																							
50 a menos de 75	Retardar o tratamento até a recuperação;																																							
menos de 50	Retardar o tratamento até a recuperação e considerar a redução da cisplatina em 25% para os ciclos subsequentes.																																							
Comprometimento renal																																								
(CKI-EPI) ou e Cr/Cl (Cockcroft Gault) (mL/min) *																																								
maior ou igual a 70	Não são necessárias modificações da dose;																																							
50 a menos de 70	Reduzir a cisplatina em 25%;																																							
30 a menos de 50	Reduzir a cisplatina em 50%;																																							
menos de 30	Omitir cisplatina.																																							
<table><tr><td colspan="2">Comprometimento hepático</td></tr><tr><td colspan="2">Não são necessárias modificações da dose.</td></tr><tr><td colspan="2">Neuropatia periférica</td></tr><tr><td>Segundo Grau que está presente no início do próximo ciclo</td><td>Reduzir a cisplatina em 25%; Se persistente, reduzir a cisplatina em 50%.</td></tr><tr><td>Terceiro ou Quarto Grau</td><td>Omitir cisplatina.</td></tr><tr><td colspan="2">Mucosite e estomatite</td></tr><tr><td>Segundo Grau</td><td>Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução da dose; Segunda ocorrência: Reduzir a cisplatina em 25%; Terceira ocorrência: Reduzir a cisplatina em 50%; Quarta ocorrência: Omitir cisplatina.</td></tr><tr><td>Terceiro ou Quarto Grau</td><td>Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir a cisplatina em 50%; Segunda ocorrência: Omitir cisplatina.</td></tr></table>											Comprometimento hepático		Não são necessárias modificações da dose.		Neuropatia periférica		Segundo Grau que está presente no início do próximo ciclo	Reduzir a cisplatina em 25%; Se persistente, reduzir a cisplatina em 50%.	Terceiro ou Quarto Grau	Omitir cisplatina.	Mucosite e estomatite		Segundo Grau	Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução da dose; Segunda ocorrência: Reduzir a cisplatina em 25%; Terceira ocorrência: Reduzir a cisplatina em 50%; Quarta ocorrência: Omitir cisplatina.	Terceiro ou Quarto Grau	Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir a cisplatina em 50%; Segunda ocorrência: Omitir cisplatina.														
Comprometimento hepático																																								
Não são necessárias modificações da dose.																																								
Neuropatia periférica																																								
Segundo Grau que está presente no início do próximo ciclo	Reduzir a cisplatina em 25%; Se persistente, reduzir a cisplatina em 50%.																																							
Terceiro ou Quarto Grau	Omitir cisplatina.																																							
Mucosite e estomatite																																								
Segundo Grau	Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução da dose; Segunda ocorrência: Reduzir a cisplatina em 25%; Terceira ocorrência: Reduzir a cisplatina em 50%; Quarta ocorrência: Omitir cisplatina.																																							
Terceiro ou Quarto Grau	Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir a cisplatina em 50%; Segunda ocorrência: Omitir cisplatina.																																							
Referência:																																								
1. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology; V. 4; 2021.																																								
2. GAAST, A. V.; et al. Effect of preoperative concurrent chemoradiotherapy on survival of patients with resectable esophageal or esophagogastric CANCER: Results from a multinational randomized phase III study (abstract 4004); Journal of Clinical Oncology; Nº. 28; Page: 302; 2010.																																								

Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo	
Cisplatina Capecitabina Concomitante Radioterapia	1º.	Akynzeo 300mg/0,56mg (não SUS) Cápsula ou	1 Cápsula	V.O	N.A	D1	21 dias	4 ciclos (2 ciclos são administrados antes da radioterapia e 2 ciclos são administrados após a radioterapia)	Alto	6:00	
		Ondansetrona	16mg	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1					
	2º.	Dexametasona	20mg	E.V S.F 0,9% 1000mL	90 minutos	D1					
		3º.	Cloreto de Potássio 19,1%								1 Ampola
	Sulfato de Magnésio 10% 1000mg		1 Ampola								
	4º.	Cisplatina	60-75mg/m²	E.V S.F 0,9% 500mL	120 minutos	D1					
	4º.	Manitol 20%	1 Frasco	250mL	120 minutos	D1					
	5º.	Capecitabina 150mg 500mg	1650mg/m² Durante a radioterapia e 2000mg/m² sem radioterapia	V.O	Tomadas 12/12 horas	D1					
	6º.	Hidratação	1 Frasco	E.V S.F 0,9% 1000mL	50 minutos	D1					
	7º.	Dexametasona Comprimido 4mg	4mg	V.O	N.A	D2-D4 12/12 horas					
	8º.	Ondansetrona Comprimido 8mg	8mg	V.O	N.A	D2-D4 12/12 horas SUS					
	Ajustes posológicos:										
	Toxicidade hematológica										
	Contagem Absoluta de Neutrófilos x 10³/L (exame de sangue pré-tratamento)										
	1.000 a menos de 1.500		O tratamento deve continuar se o paciente estiver clinicamente bem.								
	500 a menos de 1.000		Adi r o tratamento até a recuperação								
	menos de 500		Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir a cisplatina e a capecitabina em 25% nos ciclos subsequentes								
	Neutropenia febril		Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir a cisplatina e a capecitabina em 25% nos ciclos subsequentes								
	Plaquetas x 10³/L (exame de sangue pré-tratamento)										
	75 a menos de 100		A recomendação geral é adiar, porém se o paciente estiver clinicamente bem pode ser apropriado continuar o tratamento								
50 a menos de 75		Adiar o tratamento até a recuperação									
menos de 50		Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir a cisplatina e a capecitabina em 25% nos ciclos subsequentes									
Insuficiência renal											
Cr/Cl (mL/min)											
maior ou igual a 70			Não são necessárias modificações de dose								
50 a menos de 70			Reduzir a cisplatina em 25%								
30 a menos de 50			Reduzir a capecitabina em 25% e a cisplatina em 50%								
menos de 30			Reter tratamento								
Insuficiência hepática											
Disfunção hepática											
Leve			Não são necessárias modificações de dose								
Moderado			Reduzir a capecitabina em 25%								
Grave			Reduzir a capecitabina em 50%								
Hiperbilirrubinemia de Terceiro Grau ou 4 relacionada ao tratamento			Adiar o tratamento até que a toxicidade passe para Segundo Grau ou menos								
Neuropatia periférica											
Segundo Grau, Terceiro ou Quarto Grau			Omitir cisplatina								

Mucosite e estomatite	
Segundo Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir as doses para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir cisplatina e capecitabina em 25% Terceira ocorrência: Reduzir cisplatina e capecitabina em 50% Quarta ocorrência: Omitir cisplatina e capecitabina
Terceiro ou Quarto Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir as doses para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir cisplatina e capecitabina em 50% Segunda ocorrência: Omitir cisplatina e capecitabina

Diarréia	
Segundo Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir capecitabina em 25% Terceira ocorrência: Reduzir capecitabina em 50% Quarta ocorrência: Omitir capecitabina
Terceiro ou Quarto Grau	Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir a capecitabina em 50% Segunda ocorrência: Omitir a capecitabina

Síndrome mão-pé) (ligação à síndrome mão-pé (eritrodisestesia palmar-plantar)	
Segundo Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir capecitabina em 25% Terceira ocorrência: Reduzir capecitabina em 50% Quarta ocorrência: Omitir capecitabina
Terceiro Grau	Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir a capecitabina em 50% Segunda ocorrência: Omitir a capecitabina

Referência:

1. Lee, J., D. H. Lim, S. Kim, et al. 2012. "Phase III trial comparing capecitabine plus cisplatin versus capecitabine plus cisplatin with concurrent capecitabine radiotherapy in completely resected gastric cancer with D2 lymph node dissection: the ARTIST trial." J Clin Oncol 30(3):268-273.
2. Macdonald, J. S., S. R. Smalley, J. Benedetti, et al. 2001. "Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction." N.Engl.J.Med. 345(10):725-730.
3. Park, S. H., T. S. Sohn, J. Lee, et al. 2015. "Phase III Trial to Compare Adjuvant Chemotherapy With Capecitabine and Cisplatin Versus Concurrent Chemoradiotherapy in Gastric Cancer: Final Report of the Adjuvant Chemoradiotherapy in Stomach Tumors Trial, Including Survival and Subset Analyses." J Clin Oncol 33(28):3130-3136.

Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo	
Cisplatina Fluorouracila Concomitante Radioterapia (RTOG 85-01)	1º.	Akynzeo 300mg/0,56mg (não SUS) Cápsula ou	1 Cápsula	V.O	N.A	D1	28 dias Radioterapia no D1 e D29 Concomitante Quimioterapia Endovenosa	2 Ciclos	Alto	D1: 7:00 D3: 2:00	
		Ondansetrona	16mg	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1					
	2º.	Dexametasona	20mg	E.V S.F 0,9% 1000mL	90 minutos	D1					
	3º.	Cloreto de Potássio 19,1%	1 Ampola								
		Sulfato de Magnésio 10% 1000mg	1 Ampola								
	4º.	Cisplatina	75mg/m²	E.V S.F 0,9% 500mL	120 minutos	D1					
	4º.	Manitol 20%	1 Frasco	250mL	120 minutos	D1					
	5º.	Fluorouracila	1000mg/m²	E.V Infusor Elastomérico Volume Final 95mL	2 bolsas de 48 horas	D1-D4					
	6º.	Hidratação	1 Frasco	E.V S.F 0,9% 1000mL	50 minutos	D1					
	7º.	Dexametasona Comprimido 4mg	4mg	V.O	N.A	D2-D4 12/12 horas					
	8º.	Ondansetrona Comprimido 8mg	8mg	V.O	N.A	D2-D4 12/12 horas SUS					
	Ajustes posológicos:										
	Toxicidade hematológica										
	Contagem Absoluta de Neutrófilos x 10 ⁹ /L (exame de sangue pré-tratamento)										
	1.000 a menos de 1.500			O tratamento deve continuar se o paciente estiver clinicamente bem							
	500 a menos de 1.000			Adiar o tratamento até a recuperação							
	menos de 500			Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir a cisplatina e o fluorouracil em 25% nos ciclos subsequentes							
	Neutropenia febril			Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir a cisplatina e o fluorouracil em 25% nos ciclos subsequentes							
	Plaquetas x 10 ⁹ /L (exame de sangue pré-tratamento)										
	75 a menos de 100			A recomendação geral é adiar, porém se o paciente estiver clinicamente bem pode ser apropriado continuar o tratamento							
50 a menos de 75			Adiar o tratamento até a recuperação								
menos de 50			Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir a cisplatina e o fluorouracil em 25% nos ciclos subsequentes								
Insuficiência renal											
Cr/Cl (mL/min)											
maior ou igual a 70				Não são necessárias modificações de dose							
50 a menos de 70				Reduzir a cisplatina em 25%							
30 a menos de 50				Reduzir o fluorouracila em 25% e omitir a cisplatina e considerar a substituição da cisplatina pela carboplatina							
menos de 30				Reduzir o fluorouracila em 50% e omitir a cisplatina e considerar a substituição da cisplatina pela carboplatina							
Insuficiência hepática											
Disfunção hepática											
Leve				Não são necessárias modificações de dose							
Moderado				Reduzir o fluorouracila em 25%							
Grave				Reduzir o fluorouracila em 50%							
Neuropatia periférica											
Segundo, Terceiro ou Quarto Grau				Omitir a cisplatina e considerar substituir a cisplatina por carboplatina							
Mucosite e estomatite											
Segundo Grau			Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os								

		ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir o fluorouracila em 25% Terceira ocorrência: Reduzir o fluorouracila em 50% Quarta ocorrência: Omitir fluorouracila
	Terceiro ou Quarto Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir o fluorouracil em 50% Segunda ocorrência: Omitir o fluorouracil
	Diarréia	
	Segundo Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir fluorouracil em 25% Terceira ocorrência: Reduzir fluorouracil em 50% Quarta ocorrência: Omitir fluorouracila
	Terceiro ou Quarto Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir o fluorouracil em 50% Segunda ocorrência: Omitir o fluorouracil
	Síndrome mão-pé (ligação à síndrome mão-pé) (eritrodisestesia palmar-plantar)	
	Segundo Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir fluorouracil em 25% Terceira ocorrência: Reduzir fluorouracil em 50% Quarta ocorrência: Omitir fluorouracila
	Terceiro Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir o fluorouracil em 50% Segunda ocorrência: Omitir o fluorouracil
Referência: 1. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology; V. 4; 2021. 2. GAST, A. V.; et al. Effect of preoperative concurrent chemoradiotherapy on survival of patients with resectable esophageal or esophagogastric CANCER: Results from a multinational randomized phase III study (abstract 4004); Journal of Clinical Oncology; Nº. 28; Page: 302; 2010.		

Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo	
Cisplatina Fluorouracila	1º.	Akynzeo 300mg/0,56mg (não SUS) Cápsula ou	1 Cápsula	V.O	N.A	D1	21 dias	T.L. P.D.	Alto	D1: 7:00 D3: 2:00	
		Ondansetrona	16mg	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1					
	2º.	Dexametasona	20mg	E.V S.F 0,9% 1000mL	180 minutos	D1					
		3º.	Cloreto de Potássio 19,1%								2 Ampolas
	Sulfato de Magnésio 10% 1000mg		1 Ampola								
	4º.	Cisplatina	100mg/m²	E.V S.F 0,9% 500mL	180 minutos	D1					
	4º.	Manitol 20%	1 Frasco	250mL	180 minutos	D1					
	5º.	Fluorouracila	1000mg/m²	E.V Infusor Elastomérico Volume Final: 99mL	2 bolsas de 48 horas	D1-D4					
	6º.	Hidratação	1 Frasco	E.V S.F 0,9% 1000mL	50 minutos	D1					
	7º.	Dexametasona Comprimido 4mg	4mg	V.O	N.A	D2-D4 12/12 horas					
	8º.	Ondansetrona Comprimido 8mg	8mg	V.O	N.A	D2-D4 12/12 horas SUS					
	Ajustes posológicos:										
	Toxicidade hematológica										
	Contagem Absoluta de Neutrófilos x 10³/L (exame de sangue pré-tratamento)										
	1.000 a menos de 1.500			O tratamento deve continuar se o paciente estiver clinicamente bem							
	500 a menos de 1.000			Adiar o tratamento até a recuperação							
	menos de 500			Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir a cisplatina e o fluorouracil em 25% nos ciclos subsequentes							
	Neutropenia febril			Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir a cisplatina e o fluorouracil em 25% nos ciclos subsequentes							
	Plaquetas x 10³/L (exame de sangue pré-tratamento)										
75 a menos de 100			A recomendação geral é adiar, porém se o paciente estiver clinicamente bem pode ser apropriado continuar o tratamento								
50 a menos de 75			Adiar o tratamento até a recuperação								
menos de 50			Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir a cisplatina e o fluorouracil em 25% nos ciclos subsequentes								
Insuficiência renal											
Cr/Cl (mL/min)											
maior ou igual a 70			Não são necessárias modificações de dose								
50 a menos de 70			Reduzir a cisplatina em 25%								
30 a menos de 50			Reduzir o fluorouracila em 25% e omitir a cisplatina e considerar a substituição da cisplatina pela carboplatina								
menos de 30			Reduzir o fluorouracila em 50% e omitir a cisplatina e considerar a substituição da cisplatina pela carboplatina								
Insuficiência hepática											
Disfunção hepática											
Leve			Não são necessárias modificações de dose								
Moderado			Reduzir o fluorouracila em 25%								
Grave			Reduzir o fluorouracila em 50%								
Neuropatia periférica											
Segundo, Terceiro ou Quarto Grau			Omitir a cisplatina e considerar substituir a cisplatina por carboplatina								
Mucosite e estomatite											
Segundo Grau			Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os								

		ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir o fluorouracila em 25% Terceira ocorrência: Reduzir o fluorouracila em 50% Quarta ocorrência: Omitir fluorouracila
	Terceiro ou Quarto Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir o fluorouracil em 50% Segunda ocorrência: Omitir o fluorouracil
	Diarréia	
	Segundo Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir fluorouracil em 25% Terceira ocorrência: Reduzir fluorouracil em 50% Quarta ocorrência: Omitir fluorouracila
	Terceiro ou Quarto Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir o fluorouracil em 50% Segunda ocorrência: Omitir o fluorouracil
	Síndrome mão-pé (ligação à síndrome mão-pé) (eritrodisestesia palmar-plantar)	
	Segundo Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir fluorouracil em 25% Terceira ocorrência: Reduzir fluorouracil em 50% Quarta ocorrência: Omitir fluorouracila
	Terceiro Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir o fluorouracil em 50% Segunda ocorrência: Omitir o fluorouracil
	Referência: 1. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology; V. 4; 2021. 2. GAAST, A. V.; et al. Effect of preoperative concurrent chemoradiotherapy on survival of patients with resectable esophageal or esophagogastric CANCER: Results from a multinational randomized phase III study (abstract 4004); Journal of Clinical Oncology; Nº. 28; Page: 302; 2010.	

Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo
	1º.	Akynzeo 300mg/0,56mg (não SUS) Cápsula ou	1 Cápsula	V.O	N.A	D1	14 dias	Total: 6 ciclos	Moderado	4:30
		Ondansetrona	16mg	E.V	15 minutos	D1				
	2º.	Dexametasona	10mg	S.F 0,9% 100mL						
	3º.	Difenidramina	50mg	E.V S.F 0,9% 100mL	30 minutos	D1				
	4º.	Cimetidina	300mg	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1				
	5º.	Ácido Folínico	400mg/m²	E.V S.G 5% 210mL	120 minutos	D1				
		Oxaliplatina	85mg/m²	E.V S.G 5% 500mL [>0,2mg/mL]						
	6º.	Fluorouracila	400mg/m²	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1				
	7º.	S.F 0,9%	1 Frasco	E.V S.F 0,9% 100mL	10 minutos	D1				
	8º.	Fluorouracila	2400mg/m²	E.V Infusor Elastomérico Volume Final: 95mL	46 horas Contínuo	D1				
9º.	Dexametasona Comprimido 4mg	4mg	V.O	N.A	D2-D4 12/12 horas					
10º.	Ondansetrona Comprimido 8mg	8mg	V.O	N.A	D2-D4 12/12 horas SUS					
FOLFOX	Ajustes posológicos:									
	A dose de folinato de cálcio (Leucovorin) permanece fixa e é adiada ou omitida se o bolus de fluorouracila for adiado ou omitido. Pode ser reduzida a dose do leucovorin se ele for mantido na suspensão do bolus de fluorouracila.									
	Toxicidade hematológica									
	Contagem Absoluta de Neutrófilos x 10 ⁹ /L (exame de sangue pré-tratamento)									
	500 a menos de 1.000		Adiar o tratamento até a recuperação e manter a dose							
	menos de 500		Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir a oxaliplatina e o fluorouracil em 25% nos ciclos subsequentes							
	Neutropenia febril		Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir a oxaliplatina e o fluorouracil em 25% nos ciclos subsequentes							
	Plaquetas x 10 ⁹ /L (exame de sangue pré-tratamento)									
	75 a menos de 100		O tratamento deve continuar se o paciente estiver clinicamente bem							
	50 a menos de 75		Adiar o tratamento até a recuperação e manter a dose							
	menos de 50		Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir a oxaliplatina e o fluorouracil em 25% nos ciclos subsequentes							
	Recomendações de dosagem renal									
	ClCr (mL/min/1,73m²)		Fluorouracila				Oxaliplatina			
	≥60		Dose completa				Dose completa			
	45-59		Dose completa				Dose completa			
	30-44		Dose completa				Dose completa			
	15-29		Dose completa				Dose completa			
	<15 (sem terapia de substituição renal)		Redução 50% da dose				Redução 50% da dose			
	Insuficiência hepática									
	Disfunção hepática									
	Leve			Não são necessárias modificações de dose						
	Moderado			Reduzir o fluorouracila em 25%						
	Grave			Reduzir o fluorouracila em 50%						
	Neuropatia periférica									
	Segundo Grau que está presente no início			Reduzir a oxaliplatina em 25%; se persistir, reduzir a oxaliplatina em 50%						

	<table><tr><td>do próximo ciclo</td><td></td></tr><tr><td>Terceiro ou Quarto Grau</td><td>Omitir oxaliplatina</td></tr><tr><td>Disestesia laringofaríngea aguda</td><td>Aumentar o tempo de infusão de oxaliplatina para 6 horas</td></tr></table>	do próximo ciclo		Terceiro ou Quarto Grau	Omitir oxaliplatina	Disestesia laringofaríngea aguda	Aumentar o tempo de infusão de oxaliplatina para 6 horas
do próximo ciclo							
Terceiro ou Quarto Grau	Omitir oxaliplatina						
Disestesia laringofaríngea aguda	Aumentar o tempo de infusão de oxaliplatina para 6 horas						
Mucosite e estomatite							
Segundo Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade seja resolvida para Primeiro Grau ou menos e reduzir as doses para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir a oxaliplatina e o fluorouracil em 25% Terceira ocorrência: Reduzir a oxaliplatina e o fluorouracil em 50% Quarta ocorrência: Suspender quimioterapia						
Terceiro ou Quarto Grau	Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir as doses para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir a oxaliplatina e o fluorouracil em 50% Segunda ocorrência: Suspender a quimioterapia						
Diarréia							
Segundo Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade seja resolvida para Primeiro Grau ou menos e reduzir as doses para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir a oxaliplatina e o fluorouracil em 25% Terceira ocorrência: Reduzir a oxaliplatina e o fluorouracil em 50% Quarta ocorrência: Suspender quimioterapia						
Terceiro ou Quarto Grau	Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir as doses para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir a oxaliplatina e o fluorouracil em 50% Segunda ocorrência: Suspender a quimioterapia						
Síndrome mão-pé (ligação à síndrome mão-pé (eritrodisestesia palmar-plantar)							
Segundo Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir fluorouracil em 25% Terceira ocorrência: Reduzir fluorouracil em 50% Quarta ocorrência: Omitir fluorouracila						
Terceiro Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir o fluorouracil em 50% Segunda ocorrência: Omitir o fluorouracil						
Referência: 1. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology; V. 4; 2021. 2. GAAST, A. V.; et al. Effect of preoperative concurrent chemoradiotherapy on survival of patients with resectable esophageal or esophagogastric CANCER: Results from a multinational randomized phase III study (abstract 4004); Journal of Clinical Oncology; Nº. 28; Page: 302; 2010.							

Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo
Nivolumabe (2w)	1º.	Nivolumabe	3mg/kg ou 240mg	E.V S.F 0,9% 100mL [1-10mg/mL]	30 minutos	D1	14 dias	T.L. P.D.	Mínimo	2:00
	2º.	S.F 0,9%	1 Frasco	E.V S.F 0,9% 100mL	10 minutos	D1				
	Observações: Volume total da infusão não deve exceder 160mL, para pacientes com peso corporal <40kg o volume total de infusão não deve exceder 4mL/kg. A redução da dose não é recomendada. Não é necessário ajuste de dose em idosos, com insuficiência renal leve ou moderada ou com insuficiência hepática leve. Nivolumabe: Elevações de AST, ALT ou bilirrubina total: Segundo Grau Suspende a(s)dose(s) até que os valores laboratoriais retornem aos valores da linha basal e o tratamento com corticosteroides, se necessário, seja concluído. Terceiro ou Quarto Grau Descontinuar o tratamento permanentemente. Diarreia ou colite: Segundo Ou Terceiro Grau Suspende a(s) dose(s) até que os sintomas sejam resolvidos e o tratamento com corticosteroides seja concluído. Quarto Grau Descontinuar o tratamento permanentemente. Pneumonite: Segundo Grau Suspende a(s) dose(s)até que os sintomas sejam resolvidos, as anormalidades radiográficas melhorem, e o tratamento com corticosteroides seja concluído. Terceiro ou Quarto Grau Descontinuar o tratamento permanentemente. Hipotireoidismo, hipertireoidismo, hipofisite, insuficiência adrenal, diabetes: Segundo Ou Terceiro Grau Suspende a(s) dose(s) até que os sintomas sejam resolvidos e o tratamento com corticosteroides (se necessário para os sintomas de inflamação aguda) seja concluído. O tratamento deve ser mantido na presença de terapia de reposição hormonal, contanto que nenhum sintoma esteja presente. Quarto Grau Descontinuar o tratamento permanentemente. Erupção cutânea: Terceiro Grau Suspende a(s) dose(s) até que os sintomas estejam resolvidos e o tratamento com corticosteroides seja concluído. Quarto Grau Descontinuar o tratamento permanentemente. Toxicidade renal: Segundo Ou Terceiro Grau Suspende a(s) dose(s) até que os valores de creatinina retornem aos valores da linha basal e o tratamento com corticosteroides seja concluído. Quarto Grau Descontinuar o tratamento permanentemente. Referência: 1. Adjuvant Nivolumab in Resected Esophageal or Gastroesophageal Junction CANCER; NEJM; Nº. 577; 2021.									

Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo
Nivolumabe (4w)	1º.	Nivolumabe	6mg/kg ou 480mg	E.V S.F 0,9% 100mL [1-10mg/mL]	30 minutos	D1	28 dias	T.L. P.D.	Mínimo	2:00
	2º.	S.F 0,9%	1 Frasco	E.V S.F 0,9% 100mL	10 minutos	D1				
	Observações: Volume total da infusão não deve exceder 160mL, para pacientes com peso corporal <40kg o volume total de infusão não deve exceder 4mL/kg. A redução da dose não é recomendada. Não é necessário ajuste de dose em idosos, com insuficiência renal leve ou moderada ou com insuficiência hepática leve.									
	Nivolumabe: Elevações de AST, ALT ou bilirrubina total: Segundo Grau Suspende a(s)dose(s) até que os valores laboratoriais retornem aos valores da linha basal e o tratamento com corticosteroides, se necessário, seja concluído. Terceiro ou Quarto Grau Descontinuar o tratamento permanentemente. Diarreia ou colite: Segundo Ou Terceiro Grau Suspende a(s) dose(s) até que os sintomas sejam resolvidos e o tratamento com corticosteroides seja concluído. Quarto Grau Descontinuar o tratamento permanentemente. Pneumonite: Segundo Grau Suspende a(s) dose(s)até que os sintomas sejam resolvidos, as anormalidades radiográficas melhorem, e o tratamento com corticosteroides seja concluído. Terceiro ou Quarto Grau Descontinuar o tratamento permanentemente. Hipotireoidismo, hipertireoidismo, hipofisite, insuficiência adrenal, diabetes: Segundo Ou Terceiro Grau Suspende a(s) dose(s) até que os sintomas sejam resolvidos e o tratamento com corticosteroides (se necessário para os sintomas de inflamação aguda) seja concluído. O tratamento deve ser mantido na presença de terapia de reposição hormonal, contanto que nenhum sintoma esteja presente. Quarto Grau Descontinuar o tratamento permanentemente. Erupção cutânea: Terceiro Grau Suspende a(s) dose(s) até que os sintomas estejam resolvidos e o tratamento com corticosteroides seja concluído. Quarto Grau Descontinuar o tratamento permanentemente. Toxicidade renal: Segundo Ou Terceiro Grau Suspende a(s) dose(s) até que os valores de creatinina retornem aos valores da linha basal e o tratamento com corticosteroides seja concluído. Quarto Grau Descontinuar o tratamento permanentemente.									
	Referência: 1. Adjuvant Nivolumab in Resected Esophageal or Gastroesophageal Junction CANCER; NEJM; Nº. 577; 2021.									

Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo	
Carboplatina Paclitaxel	1º.	Difenidramina	50mg	E.V S.F 0,9% 100mL	30 minutos	D1	21 dias	T.L. P.D.	Moderado	6:00	
	2º.	Cimetidina	300mg	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1					
	3º.	Akynzeo 300mg/0,56mg (não SUS) Cápsula ou	1 Cápsula	V.O	N.A	D1					
		Ondansetrona	16mg	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1					
	4º.	Dexametasona	20mg								
	5º.	Paclitaxel	175mg/m²	E.V S.F 0,9% 500mL S/PVC [0,3-1,2mg/mL]	180 minutos	D1					
	6º.	Carboplatina	AUC 5-6	E.V S.G 5% 500mL [0,5-2mg/m]	60 minutos	D1					
	7º.	S.F 0,9%	1 Frasco	E.V S.F 0,9% 100mL	10 minutos	D1					
	8º.	Dexametasona Comprimido 4mg	4mg	V.O	N.A	D2-D4 12/12 horas					
	9º.	Ondansetrona Comprimido 8mg	8mg	V.O	N.A	D2-D4 12/12 horas SUS					
	Ajustes posológicos:										
	Toxicidade hematológica										
	Contagem Absoluta de Neutrófilos x 10³/L (exame de sangue pré-tratamento)										
	1.000 a menos de 1.500*			O tratamento deve continuar se o paciente estiver clinicamente bem							
	500 a menos de 1.000			Adiar o tratamento até a recuperação							
	menos de 500			Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir o paclitaxel e a carboplatina em 25% nos ciclos subsequentes							
	Neutropenia febril ou atraso prévio para mielossupressão			Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir o paclitaxel e a carboplatina em 25% nos ciclos subsequentes							
	Recuperação prolongada com atraso superior a duas semanas ou terceiro atraso para mielossupressão			Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir o paclitaxel e a carboplatina em 50% nos ciclos subsequentes ou interrompa							
	Plaquetas x 10³/L (exame de sangue pré-tratamento)										
	75 a menos de 100			A recomendação geral é adiar, porém se o paciente estiver clinicamente bem pode ser apropriado continuar o tratamento							
	50 a menos de 75			Adiar o tratamento até a recuperação							
	menos de 50			Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir o paclitaxel e a carboplatina em 25% nos ciclos subsequentes							
	* Para pacientes muito pré-tratados ou pacientes tratados com intenção paliativa, considerar adiar o tratamento se a Contagem Absoluta de Neutrófilos for inferior a 1.500 (1,5 x 10³/L).										
Cl/Cr (mL/min/1,73m²)		Carboplatina				Paclitaxel					
≥60		Recalcular a dose usando a fórmula de Calvert				Dose completa					
45-59		Recalcular a dose usando a fórmula de Calvert				Dose completa					
30-44		Recalcular a dose usa do a fórmula de Calvert				Dose completa					
15-29		Recalcular a dose usando a fórmula de Calvert				Dose completa					
<15 (sem terapia de substituição renal)		Redução 25%				Dose completa Potencial para aumento do risco de eventos adversos					
* Aumento do risco de eventos adversos hematológicos, especialmente em pacientes com baixo desempenho, tratamento anticâncer prévio extenso ou exposição concomitante a medicamentos nefrotóxicos.											
Insuficiência hepática											
Disfunção hepática											
Leve			Reduzir o paclitaxel em 25%								
Moderado			Reduzir o paclitaxel em 50%								
Grave			Omitir paclitaxel								

	Neuropatia periférica	
	Segundo Grau que está presente no início do próximo ciclo	Reduzir o paclitaxel em 25%; Se persistir, reduzir o paclitaxel em 50%
	Terceiro ou Quarto Grau	Omitir paclitaxel
	Mucosite e estomatite	
	Segundo Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade seja resolvida para Primeiro Grau ou menos e reduzir as doses para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir paclitaxel e carboplatina em 25% Terceira ocorrência: Reduzir paclitaxel e carboplatina em 50% Quarta ocorrência: Omitir paclitaxel e carboplatina
	Terceiro ou Quarto Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir as doses para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir paclitaxel e carboplatina em 50% Segunda ocorrência: Omitir paclitaxel e carboplatina
Referência: 1. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology; V. 4; 2021. 2. GAAST, A. V.; et al. Effect of preoperative concurrent chemoradiotherapy on survival of patients with resectable esophageal or esophagogastric CANCER: Results from a multinational randomized phase III study (abstract 4004); Journal of Clinical Oncology; Nº. 28; Page: 302; 2010.		

Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo	
Cisplatina Fluorouracila	1º.	Akynzeo 300mg/0,56mg (não SUS) Cápsula ou	1 Cápsula	V.O	N.A	D1	21 dias	4 Ciclos	Alto	D1: 7:00 D3: 2:00	
		Ondansetrona	16mg	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1					
	2º.	Dexametasona	20mg								
	3º.	Cloreto de Potássio 19,1%	2 Ampolas	E.V S.F 0,9% 1000mL	180 minutos	D1					
		Sulfato de Magnésio 10% 1000mg	1 Ampola								
	4º.	Cisplatina	100mg/m²	E.V S.F 0,9% 500mL	180 minutos	D1					
	4º.	Manitol 20%	1 Frasco	250mL	180 minutos	D1					
	5º.	Fluorouracila	1000mg/m²	E.V Infusor Elastomérico Volume Final 99mL	2 bolsas de 48 horas	D1-D4					
	6º.	Hidratação	1 Frasco	E.V S.F 0,9% 1000mL	50 minutos	D1					
	7º.	Dexametasona Comprimido 4mg	4mg	V.O	N.A	D2-D4 12/12 horas					
	8º.	Ondansetrona Comprimido 8mg	8mg	V.O	N.A	D2-D4 12/12 horas SUS					
	Ajustes posológicos:										
	Toxicidade hematológica										
	Contagem Absoluta de Neutrófilos x 10³/L (exame de sangue pré-tratamento)										
	1.000 a menos de 1.500			O tratamento deve continuar se o paciente estiver clinicamente bem							
	500 a menos de 1.000			Adiar o tratamento até a recuperação							
	menos de 500			Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir a cisplatina e o fluorouracil em 25% nos ciclos subsequentes							
	Neutropenia febril			Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir a cisplatina e o fluorouracil em 25% nos ciclos subsequentes							
	Plaquetas x 10³/L (exame de sangue pré-tratamento)										
	75 a menos de 100			A recomendação geral é adiar, porém se o paciente estiver clinicamente bem pode ser apropriado continuar o tratamento							
	50 a menos de 75			Adiar o tratamento até a recuperação							
	menos de 50			Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir a cisplatina e o fluorouracil em 25% nos ciclos subsequentes							
	Insuficiência renal										
	Cr/Cl (mL/min)										
	maior ou igual a 70			Não são necessárias modificações de dose							
50 a menos de 70			Reduzir a cisplatina em 25%								
30 a menos de 50			Reduzir o fluorouracila em 25% e omitir a cisplatina e considerar a substituição da cisplatina pela carboplatina								
menos de 30			Reduzir o fluorouracila em 50% e omitir a cisplatina e considerar a substituição da cisplatina pela carboplatina								
Insuficiência hepática											
Disfunção hepática											
Leve			Não são necessárias modificações de dose								
Moderado			Reduzir o fluorouracila em 25%								
Grave			Reduzir o fluorouracila em 50%								
Neuropatia periférica											
Segundo, Terceiro ou Quarto Grau			Omitir a cisplatina e considerar substituir a cisplatina por carboplatina								

	Mucosite e estomatite	
	Segundo Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir o fluorouracila em 25% Terceira ocorrência: Reduzir o fluorouracila em 50% Quarta ocorrência: Omitir fluorouracila
	Terceiro ou Quarto Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir o fluorouracil em 50% Segunda ocorrência: Omitir o fluorouracil
	Diarréia	
	Segundo Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir fluorouracil em 25% Terceira ocorrência: Reduzir fluorouracil em 50% Quarta ocorrência: Omitir fluorouracila
	Terceiro ou Quarto Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir o fluorouracil em 50% Segunda ocorrência: Omitir o fluorouracil
	Síndrome mão-pé (ligação à síndrome mão-pé) (eritrodisestesia palmar-plantar)	
	Segundo Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir fluorouracil em 25% Terceira ocorrência: Reduzir fluorouracil em 50% Quarta ocorrência: Omitir fluorouracila
	Terceiro Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir o fluorouracil em 50% Segunda ocorrência: Omitir o fluorouracil
	Referência: 1. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology; V. 4; 2021. 2. GAAST, A. V.; et al. Effect of preoperative concurrent chemoradiotherapy on survival of patients with resectable esophageal or esophagogastric CANCER: Results from a multinational randomized phase III study (abstract 4004); Journal of Clinical Oncology; Nº. 28; Page: 302; 2010.	

Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo
	1º.	Akynzeo 300mg/0,56mg (não SUS) Cápsula ou	1 Cápsula	V.O	N.A	D1, D8	21 dias	T.L. P.D.	Alto	6:30
		Ondansetrona	16mg	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1, D8				
	2º.	Dexametasona	20mg	S.C	N.A	D1, D8				
	3º.	Atropina	0,25mg	Pronta para uso	N.A	D1, D8				
	4º.	Irinotecano	65mg/m²	E.V S.G 5% 250mL [0,12-2,8mg/mL]	90 minutos	D1, D8				
	5º.	Sulfato de Magnésio 10% 1000mg	1 Ampola	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1, D8				
	6º.	Manitol 20%	100mL	E.V	20 minutos	D1, D8				
	7º.	Cisplatina	30mg/m²	E.V S.F 0,9% 500mL	60 minutos	D1, D8				
	8º.	Hidratação	1 Frasco	E.V S.F 0,9% 500mL	30 minutos	D1, D8				
	9º.	Dexametasona Comprimido 4mg	4mg	V.O	N.A	D2-D4 12/12 horas				
	10º.	Ondansetrona Comprimido 8mg	8mg	V.O	N.A	D2-D4 12/12 horas SUS				
Cisplatina Irinotecano	Observações: Neste caso, o Manitol 20% deverá ser infundido 100mL conforme estudo. Ajustes posológicos: Se o retratamento for adiado por mais de 2 semanas consecutivas devido à toxicidade, interrompa o tratamento. Se ambos os medicamentos forem omitidos no Dia 8, o ciclo pode ser encurtado para 14 dias; se apenas 1 medicamento for omitido no Dia 8, o ciclo permanece de 21 dias.									
	Toxicidade hematológica									
	Dia 1									
	Contagem Absoluta de Neutrófilos x 10³/L (exame de sangue pré-tratamento)									
	1.000 a menos de 1.500		O tratamento deve continuar se o paciente estiver clinicamente bem.							
	500 a menos de 1.000		Adiar o tratamento até a recuperação							
	menos de 500		Atrasar o tratamento até a recuperação e reduzir a cisplatina e o irinotecano em 15% nos ciclos subsequentes							
	Neutropenia febril ou atraso prévio para mielossupressão		Atrasar o tratamento até a recuperação e reduzir a cisplatina e o irinotecano em 30% nos ciclos subsequentes							
	Plaquetas x 10³/L (exame de sangue pré-tratamento)									
	75 a menos de 100		A recomendação geral é adiar, porém se o paciente estiver clinicamente bem pode ser apropriado continuar o tratamento							
	25 a menos de 75		Adiar o tratamento até a recuperação							
	menos de 25		Atrasar o tratamento até a recuperação e reduzir a cisplatina e o irinotecano em 15% nos ciclos subsequentes							
	Trombocitopenia que requer transfusão		Atrasar o tratamento até a recuperação e reduzir a cisplatina e o irinotecano em 30% nos ciclos subsequentes							
Dia 8										
Contagem Absoluta de Neutrófilos x 10³/L (exame de sangue pré-tratamento)										
1.000 a menos de 1.500			Continuar com o tratamento e reduzir a cisplatina e o irinotecano em 15%							
500 a menos de 1.000			Continuar com o tratamento e reduzir a cisplatina e o irinotecano em 30%							
menos de 500			Omitir cisplatina e irinotecano							
Neutropenia febril ou atraso prévio para mielossupressão			Omitir cisplatina e irinotecano							
Plaquetas x 10³/L (exame de sangue pré-tratamento)										
50 a menos de 75			Continuar com o tratamento e reduzir a cisplatina e o irinotecano em 15%							
25 a menos de 50			Continuar com o tratamento e reduzir a cisplatina e o irinotecano em 30%							
menos de 25			Omitir cisplatina e irinotecano							
Trombocitopenia que requer transfusão			Omitir cisplatina e irinotecano							
Insuficiência renal										

Cr/Cl (mL/min)	
Dia 1	
maior ou igual a 40	Não são necessárias modificações de dose
30 a menos de 40	Reduzir a cisplatina em 50% ou considerar substituir a cisplatina por carboplatina
menos de 30	Omitir a cisplatina ou considerar substituir a cisplatina por carboplatina
Dia 8	
maior ou igual a 40	Não são necessárias modificações de dose
30 a menos de 40	Reduzir a cisplatina em 30% ou considerar substituir a cisplatina por carboplatina
menos de 30	Omitir a cisplatina ou considerar substituir a cisplatina por carboplatina
Insuficiência hepática	
Disfunção hepática	
Mínimo	Reduzir o irinotecano em 25%
Leve	Reduzir o irinotecano em 50%
Moderado/grave	Omitir irinotecano
Síndrome de Gilbert	Reduzir o irinotecano em 20%

Neuropatia periférica	
Segundo Grau que está presente no início do próximo ciclo	Reduzir a cisplatina em 15%; se persistir, reduzir a cisplatina em 30%
Terceiro ou Quarto Grau	Descontinuar cisplatina

Diarréia	
Dia 1	
Segundo Grau	Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos
Terceiro ou Quarto Grau	Adiar o tratamento até que a toxicidade seja resolvida para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose de irinotecano em 15% nos ciclos subsequentes.
Dia 8	
Segundo Grau	Reduzir o irinotecano em 15%
Terceiro Grau	Omitir irinotecano
Quarto Grau	Omitir irinotecano e cisplatina

Mucosite e estomatite	
Dia 1	
Segundo Grau	Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos
Terceiro ou Quarto Grau	Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose de cisplatina e irinotecano em 15% nos ciclos subsequentes
Dia 8	
Segundo Grau, Terceiro ou Quarto Grau	Omitir cisplatina e irinotecano

Referência:

1. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology; V. 4; 2021.

2. GAAST, A. V.; et al. Effect of preoperative concurrent chemoradiotherapy on survival of patients with resectable esophageal or esophagogastric CANCER: Results from a multinational randomized phase III study (abstract 4004); Journal of Clinical Oncology; Nº. 28; Page: 302; 2010.

Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo	
Cisplatina Paclitaxel	1º.	Difenidramina	50mg	E.V S.F 0,9% 100mL	30 minutos	D1	21 dias	T.L. P.D.	Alto	9:30	
	2º.	Cimetidina	300mg	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1					
	3º.	Akynzeo 300mg/0,56mg (não SUS) Cápsula ou	1 Cápsula	V.O	N.A	D1					
		Ondansetrona	16mg	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1					
	4º.	Dexametasona	20mg								
	5º.	Paclitaxel	200mg/m²	E.V S.F 0,9% 500mL S/PVC [0,3-1,2mg/mL]	180 minutos	D1					
	6º.	Cloreto de Potássio 19,1%	1 Ampola	E.V S.F 0,9% 1000mL	90 minutos	D1					
		Sulfato de Magnésio 10% 1000mg	1 Ampola								
	7º.	Cisplatina	75mg/m²	E.V S.F 0,9% 500mL	120 minutos	D1					
	7º.	Manitol 20%	1 Frasco	250mL	120 minutos	D1					
	8º.	Hidratação	1 Frasco	E.V S.F 0,9% 1000mL	50 minutos	D1					
	9º.	Dexametasona Comprimido 4mg	4mg	V.O	N.A	D2-D4 12/12 horas					
	10º.	Ondansetrona Comprimido 8mg	8mg	V.O	N.A	D2-D4 12/12 horas SUS					
	Ajustes posológicos:										
Cisplatina Paclitaxel	Toxicidade hematológica										
	Contagem Absoluta de Neutrófilos x 10 ⁹ /L (exame de sangue pré-tratamento)										
	1.000 a menos de 1.500		O tratamento deve continuar se o paciente estiver clinicamente bem								
	500 a menos de 1.000		Retardar o tratamento até a recuperação e considerar a redução da cisplatina em 25% para os ciclos subsequentes								
	menos de 500		Retardar o tratamento até a recuperação e reduzir o paclitaxel em 25% para os ciclos subsequentes e considerar a redução da cisplatina em 25% para os ciclos subsequentes								
	Neutropenia febril ou atraso prévio para mielossupressão		Retardar o tratamento até a recuperação e reduzir a cisplatina e o paclitaxel em 25% para os ciclos subsequentes								
	Recuperação prolongada com mais de duas semanas de atraso ou três atrasos para mielossupressão		Retardar o tratamento até a recuperação e reduzir a cisplatina e o paclitaxel em 50% para ciclos subsequentes ou cessar								
	Plaquetas x 10 ⁹ /L (exame de sangue pré-tratamento)										
	75 a menos de 100		A recomendação geral é adiar, no entanto, se o paciente estiver clinicamente bem, pode ser apropriado continuar o tratamento								
	50 a menos de 75		Retardar o tratamento até a recuperação								
	menos de 50		Retardar o tratamento até a recuperação e reduzir a cisplatina e o paclitaxel em 25% para os ciclos subsequentes								
	Recomendações de dosagem renal										
	Cl/Cr (mL/min/1,73m²)		Cisplatina				Paclitaxel				
	≥60		100% da dose.				Dose completa				
	45-59		Reduzir a cisplatina em 25%				Dose completa				
	30-44		Reduzir a cisplatina em 50%				Reduzir em 25%				
	15-29		Omitir cisplatina				Reduzir em 25%				
	<15 (sem terapia de substituição renal)		Omitir cisplatina				Reduzir em 25%				
	Hemo iálise		Cisplatina HDI: dialisável; administrar 50% da dose após HD nos dias de diálise; DP: administrar 50% da dose; CRRT: administrar 75% da dose normal; HD: 37,5-50mg/m² a cada 3-4 semanas (50% de redução na dose); CAPD: 37,5-50mg/m² a cada 3-4 semanas (50% de redução na dose); CRRT: 60-75mg/m² a cada 3-4 semanas (25% de redução na dose)								
	Comprometimento hepático										

	Disfunção hepática	
	Leve	Reduzir o paclitaxel em 25%
	Moderado	Reduzir a cisplatina e o paclitaxel em 25%
	Grave	Reduzir o paclitaxel em 50%
	Mucosite e estomatite	
	Segundo Grau	Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir as doses para ciclos subsequentes da seguinte forma Primeira ocorrência: Sem redução da dose Segunda ocorrência: Reduzir cisplatina e paclitaxel em 25% Terceira ocorrência: Reduzir cisplatina e paclitaxel em 50% Quarta ocorrência: Omitir cisplatina e paclitaxel
	Terceiro ou Quarto Grau	Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir as doses para ciclos subsequentes da seguinte forma Primeira ocorrência: Reduzir cisplatina e paclitaxel em 50% Segunda ocorrência: Omitir cisplatina e paclitaxel
	Referência:	
	1. KELSEN, D.; A phase II trial of paclitaxel and cisplatin in patients with locally advanced metastatic esophageal CANCER: a preliminary report; Semin Oncology; Nº. 24; Page: 77; 1997.	

Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo	
CF Pembrolizumabe Cisplatina Fluorouracila Pembrolizumabe	1º.	Pembrolizumabe	200mg	E.V S.F 0,9% 100mL [1-10mg/mL]	30 minutos	D1	21 dias	4 Ciclos Depois Pembro	Alto	D1: 7:00 D3: 2:00	
	2º.	Akynzeo 300mg/0,56mg (não SUS) Cápsula ou	1 Cápsula	V.O	N.A	D1					
		Ondansetrona	16mg	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1					
	3º.	Dexametasona	20mg								
	4º.	Cloreto de Potássio 19,1%	2 Ampolas	E.V S.F 0,9% 1000mL	180 minutos	D1					
		Sulfato de Magnésio 10% 1000mg	1 Ampola								
	5º.	Cisplatina	80mg/m²	E.V S.F 0,9% 500mL	180 minutos	D1					
	5º.	Manitol 20%	1 Frasco	250mL	180 minutos	D1					
	6º.	Fluorouracila	1600mg/m² ou 800mg/m²/dia	E.V Infusor Elastomérico Volume Final: 99mL	2 bolsas de 48 horas	D1-D4					
	7º.	Hidratação	1 Frasco	E.V S.F 0,9% 1000mL	10 minutos	D1					
	9º.	Dexametasona Comprimido 4mg	4mg	V.O	N.A	D2-D4 12/12 horas					
	10º.	Ondansetrona Comprimido 8mg	8mg	V.O	N.A	D2-D4 12/12 horas SUS					
	Ajustes posológicos:										
	Toxicidade hematológica										
	Contagem Absoluta de Neutrófilos x 10º/L (exame de sangue pré-tratamento)										
	1.000 a menos de 1.500			O tratamento deve continuar se o paciente estiver clinicamente bem							
	500 a menos de 1.000			Adiar o tratamento até a recuperação							
	menos de 500			Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir a cisplatina e o fluorouracil em 25% nos ciclos subsequentes							
	Neutropenia febril			Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir a cisplatina e o fluorouracil em 25% nos ciclos subsequentes							
	Plaquetas x 10º/L (exame de sangue pré-tratamento)										
	75 a menos de 100			A recomendação geral é adiar, porém se o paciente estiver clinicamente bem pode ser apropriado continuar o tratamento							
	50 a menos de 75			Adiar o tratamento até a recuperação							
	menos de 50			Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir a cisplatina e o fluorouracil em 25% nos ciclos subsequentes							
	Insuficiência renal										
	Cr/Cl (mL/min)										
	maior ou igual a 70			Não são necessárias modificações de dose							
50 a menos de 70			Reduzir a cisplatina em 25%								
30 a menos de 50			Reduzir o fluorouracila em 25% e omitir a cisplatina e considerar a substituição da cisplatina pela carboplatina								
menos de 30			Reduzir o fluorouracila em 50% e omitir a cisplatina e considerar a substituição da cisplatina pela carboplatina								
Insuficiência hepática											
Disfunção hepática											
Leve			Não são necessárias modificações de dose								
Moderado			Reduzir o fluorouracila em 25%								
Grave			Reduzir o fluorouracila em 50%								
Neuropatia periférica											
Segundo, Terceiro ou Quarto Grau			Omitir a cisplatina e considerar substituir a cisplatina por carboplatina								

	Mucosite e estomatite	
	Segundo Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir o fluorouracila em 25% Terceira ocorrência: Reduzir o fluorouracila em 50% Quarta ocorrência: Omitir fluorouracila
	Terceiro ou Quarto Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir o fluorouracil em 50% Segunda ocorrência: Omitir o fluorouracil
	Diarréia	
	Segundo Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir fluorouracil em 25% Terceira ocorrência: Reduzir fluorouracil em 50% Quarta ocorrência: Omitir fluorouracila
	Terceiro ou Quarto Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir o fluorouracil em 50% Segunda ocorrência: Omitir o fluorouracil
	Síndrome mão-pé (ligação à síndrome mão-pé) (eritrodisestesia palmar-plantar)	
	Segundo Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir fluorouracil em 25% Terceira ocorrência: Reduzir fluorouracil em 50% Quarta ocorrência: Omitir fluorouracila
	Terceiro Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir o fluorouracil em 50% Segunda ocorrência: Omitir o fluorouracil
	Não há ajustes posológicos para pembrolizumabe.	
Hepatite imunitária: Os doentes devem ser monitorizados quanto a alterações da função hepática (no início do tratamento, periodicamente durante o tratamento e conforme indicado com base na avaliação clínica) e sintomas de hepatite e devem ser excluídas outras causas. Devem ser administrados corticosteroides (dose inicial de 0,5-1mg/kg/dia (para acontecimentos de Segundo Grau) e de 1-2mg/kg/dia (para acontecimentos de Maior ou igual ao Terceiro Grau) de Prednisona ou equivalente seguido de redução lenta) e, com base na gravidade do aumento das enzimas hepáticas, o Pembrolizumabe deve ser suspenso ou interrompido definitivamente. Nefrite imunitária: Os doentes devem ser monitorizados quanto a alterações da função renal e devem ser excluídas outras causas de disfunção renal. Devem ser administrados corticosteroides para acontecimentos de Segundo Grau (dose inicial de 1-2mg/kg/dia de Prednisona ou equivalente seguido de redução lenta) e, com base na gravidade do aumento da creatinina, o Pembrolizumabe deve ser suspenso para nefrite de Segundo Grau e interrompido definitivamente para nefrite de Terceiro ou Quarto Grau. Pneumonite imunitária: A suspeita de pneumonite deve ser confirmada através de exames imagiológicos e devem ser excluídas outras causas. Devem ser administrados corticosteroides para acontecimentos de Segundo Grau (dose inicial de 1-2mg/kg/dia de Prednisona ou equivalente, seguido de redução lenta); Pembrolizumabe deve ser suspenso para pneumonite de Segundo Grau, e interrompido definitivamente para pneumonite de Terceiro Grau, Quarto Grau ou Segundo Grau recorrente. Endocrinopatias imunomediada: Relatou-se hipofisite. Monitorar os pacientes quanto a sinais e sintomas de hipofisite (incluindo hipopituitarismo e insuficiência adrenal secundária) e excluir outras causas. Administrar corticosteroides para tratar insuficiência adrenal secundária e reposição hormonal adicional conforme indicado clinicamente, suspender em caso de hipofisite moderada (Segundo Grau), suspender ou descontinuar em caso de hipofisite grave (Terceiro Grau) ou com risco de morte. (Quarto Grau).Relatou-se diabetes mellitus tipo 1, incluindo cetoacidose diabética. Monitorar os pacientes quanto a hiperglicemia ou outros sinais e sintomas de diabetes. Administrar insulina em caso de diabetes tipo 1 e suspender em caso de hiperglicemia grave até atingir o controle metabólico. Distúrbios tireoidianos foram relatados, e podem ocorrer a qualquer momento no tratamento; portanto, monitorar os pacientes quanto a alterações na função tireoidiana (no início do tratamento, periodicamente durante o tratamento e conforme indicado com base na avaliação clínica) e sinais e sintomas clínicos de distúrbios tireoidianos. O hipotireoidismo pode ser controlado com terapia de reposição sem interrupção do tratamento e sem corticosteroides. O hipertireoidismo pode ser controlado sintomaticamente. Suspender ou descontinuar em caso de hipertireoidismo grave (Terceiro Grau) ou com risco de morte (Quarto Grau). Reações graves de pele: Reações graves de pele imunomediadas foram reportadas. Pacientes com suspeita de reações graves de pele devem ser monitorados e outras causas devem ser excluídas. Baseada na gravidade da reação adversa, suspender ou descontinuar permanentemente o tratamento e administrar corticosteróides. Foram reportados casos de síndrome de Stevens-Johnson (SJS) e necrólise epidérmica tóxica (NET), alguns casos com desfechos fatais, em pacientes tratados. Em caso de sinais ou sintomas de SJS ou NET, suspender o tratamento e encaminhar o paciente para atendimento especializado para avaliação e tratamento. Em caso de confirmação de SJS ou NET, descontinuar permanentemente o tratamento com Pembrolizumabe. Reações relacionadas com a infusão: Reações graves à infusão, incluindo hipersensibilidade e anafilaxia, foram relatadas. Em caso de reações graves à infusão, parar a infusão e descontinuar permanentemente. Os pacientes com reação leve ou moderada à infusão podem continuar a receber Pembrolizumabe desde que mantidos sob cuidadosa observação; pode-se considerar a pré-medicação com antipirético e anti-histamínico. Outras reações adversas imunomediada: As seguintes reações adversas imunomediadas clinicamente significantes adicionais foram relatadas em menos de 1% de pacientes tratados: uveíte, miosite, síndrome de Guillain-Barré e pancreatite. Têm sido relatados casos dessas reações adversas imunomediadas, alguns dos quais graves, em estudos clínicos ou no uso pós-comercialização. A seguinte reação adversa foi reportada em outros estudos clínicos ou em uso pós comercialização: miocardite. Rejeição de transplante de órgãos sólidos foi relatada no uso pós-comercialização em pacientes tratados. O tratamento pode aumentar o risco de rejeição em receptores de transplante de órgãos sólidos. Considere o benefício do tratamento com Pembrolizumabe versus o risco da possibilidade de rejeição de órgãos nesses pacientes. Referência: 1. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology; V. 4; 2021. 2. GAAST, A. V.; et al. Effect of preoperative concurrent chemoradiotherapy on survival of patients with resectable esophageal or esophagogastric CANCER: Results from a multinational randomized phase III study (abstract 4004); Journal of Clinical Oncology; Nº. 28; Page: 302; 2010.		

Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo	
	1º.	Akynzeo 300mg/0,56mg (não SUS) Cápsula ou	1 Cápsula	V.O	N.A	D1	14 dias	T.L. P.D.	Moderado	4:30	
		Ondansetrona	16mg	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1					
	2º.	Dexametasona	10mg	E.V S.F 0,9% 100mL	30 minutos	D1					
	3º.	Difenidramina	50mg		15 minutos	D1					
	4º.	Cimetidina	300mg	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1					
	5º.	Ácido Folínico	400mg/m²	E.V S.G 5% 210mL	120 minutos	D1					
		Oxaliplatina	85mg/m²	E.V S.G 5% 500mL [>0,2mg/mL]							
	6º.	Fluorouracila	400mg/m²	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1					
	7º.	S.F 0,9%	1 Frasco	E.V S.F 0,9% 100mL	10 minutos	D1					
	8º.	Fluorouracila	2400mg/m²	E.V Infusor Elastomérico Volume Final 95mL	46 horas Contínuo	D1					
9º.	Dexametasona Comprimido 4mg	4mg	V.O	N.A	D2-D4 12/12 horas						
10º.	Ondansetrona Comprimido 8mg	8mg	V.O	N.A	D2-D4 12/12 horas SUS						
FOLFOX	Ajustes posológicos:										
	A dose de folinato de cálcio (Leucovorin) permanece fixa e é adiada ou omitida se o bolus de fluorouracila for adiado ou omitido. Pode ser reduzida a dose do leucovorin se o mesmo for mantido na suspensão do bolus de fluorouracila.										
	Toxicidade hematológica										
	Contagem Absoluta de Neutrófilos x 10³/L (exame de sangue pré-tratamento)										
	500 a menos de 1.000		Adiar o tratamento até a recuperação e manter a dose								
	menos de 500		Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir a oxaliplatina e o fluorouracil em 25% nos ciclos subsequentes								
	Neutro enia febril		Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir a oxaliplatina e o fluorouracil em 25% nos ciclos subsequentes								
	Plaquetas x 10³/L (exame de sangue pré-tratamento)										
	75 a menos de 100		O tratamento deve continuar se o paciente estiver clinicamente bem								
	50 a menos de 75		Adiar o tratamento até a recuperação e manter a dose								
	menos de 50		Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir a oxaliplatina e o fluorouracil em 25% nos ciclos subsequentes								
	Recomendações de dosagem renal										
	ClCr (mL/min/1,73m²)		Fluorouracila				Oxaliplatina				
	≥60		Dose completa				Dose completa				
	45-59		Dose completa				Dose completa				
	30-44		Dose completa				Dose completa				
	15-29		Dose completa				Dose completa				
	<15 (sem terapia de substituição renal)		Redução 50% da dose				Redução 50% da dose				
		Insuficiência hepática									
		Disfunção hepática									
Leve			Não são necessárias modificações de dose								
Moderado			Reduzir o fluorouracila em 25%								
Grave			Reduzir o fluorouracila em 50%								
Neuropatia periférica											
Segundo Grau que está presente no início do próximo ciclo			Reduzir a oxaliplatina em 25%; se persistir, reduzir a oxaliplatina em 50%								

Terceiro ou Quarto Grau	Omitir oxaliplatina
Disestesia laringofaríngea aguda	Aumentar o tempo de infusão de oxaliplatina para 6 horas
Mucosite e estomatite	
Segundo Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade seja resolvida para Primeiro Grau ou menos e reduzir as doses para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir a oxaliplatina e o fluorouracil em 25% Terceira ocorrência: Reduzir a oxaliplatina e o fluorouracil em 50% Quarta ocorrência: Suspender quimioterapia
Terceiro ou Quarto Grau	Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir as doses para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir a oxaliplatina e o fluorouracil em 50% Segunda ocorrência: Suspender a quimioterapia
Diarréia	
Segundo Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade seja resolvida para Primeiro Grau ou menos e reduzir as doses para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir a oxaliplatina e o fluorouracil em 25% Terceira ocorrência: Reduzir a oxaliplatina e o fluorouracil em 50% Quarta ocorrência: Suspender quimioterapia
Terceiro ou Quarto Grau	Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir as doses para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir a oxaliplatina e o fluorouracil em 50% Segunda ocorrência: Suspender a quimioterapia
Síndrome mão-pé (ligação à síndrome mão-pé (eritrodisestesia palmar-plantar)	
Segundo Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir fluorouracil em 25% Terceira ocorrência: Reduzir fluorouracil em 50% Quarta ocorrência: Omitir fluorouracila
Terceiro Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir o fluorouracil em 50% Segunda ocorrência: Omitir o fluorouracil

Referência:

1. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology; V. 4; 2021.

2. GAAST, A. V.; et al. Effect of preoperative concurrent chemoradiotherapy on survival of patients with resectable esophageal or esophagogastric CANCER: Results from a multinational randomized phase III study (abstract 4004); Journal of Clinical Oncology; Nº. 28; Page: 302; 2010.

Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo
Nivolumabe Adjuvância (2w)	1º.	Nivolumabe	3mg/kg ou 240mg	E.V S.F 0,9% 100mL [1-10mg/mL]	30 minutos	D1	14 dias	T.L. P.D.	Mínimo	2:00
	2º.	S.F 0,9%	1 Frasco	E.V S.F 0,9% 100mL	10 minutos	D1				
	Observações: Volume total da infusão não deve exceder 160mL, para pacientes com peso corporal <40kg o volume total de infusão não deve exceder 4mL/kg. A redução da dose não é recomendada. Não é necessário ajuste de dose em idosos, com insuficiência renal leve ou moderada ou com insuficiência hepática leve. Nivolumabe: Elevações de AST, ALT ou bilirrubina total: Segundo Grau Suspende a(s)dose(s) até que os valores laboratoriais retornem aos valores da linha basal e o tratamento com corticosteroides, se necessário, seja concluído. Terceiro ou Quarto Grau Descontinuar o tratamento permanentemente. Diarreia ou colite: Segundo Ou Terceiro Grau Suspende a(s) dose(s) até que os sintomas sejam resolvidos e o tratamento com corticosteroides seja concluído. Quarto Grau Descontinuar o tratamento permanentemente. Pneumonite: Segundo Grau Suspende a(s) dose(s)até que os sintomas sejam resolvidos, as anormalidades radiográficas melhorem, e o tratamento com corticosteroides seja concluído. Terceiro ou Quarto Grau Descontinuar o tratamento permanentemente. Hipotireoidismo, hipertireoidismo, hipofisite, insuficiência adrenal, diabetes: Segundo Ou Terceiro Grau Suspende a(s) dose(s) até que os sintomas sejam resolvidos e o tratamento com corticosteroides (se necessário para os sintomas de inflamação aguda) seja concluído. O tratamento deve ser mantido na presença de terapia de reposição hormonal, contanto que nenhum sintoma esteja presente. Quarto Grau Descontinuar o tratamento permanentemente. Erupção cutânea: Terceiro Grau Suspende a(s) dose(s) até que os sintomas estejam resolvidos e o tratamento com corticosteroides seja concluído. Quarto Grau Descontinuar o tratamento permanentemente. Toxicidade renal: Segundo Ou Terceiro Grau Suspende a(s) dose(s) até que os valores de creatinina retornem aos valores da linha basal e o tratamento com corticosteroides seja concluído. Quarto Grau Descontinuar o tratamento permanentemente.									
Referência: 1. Adjuvant Nivolumab in Resected Esophageal or Gastroesophageal Junction CANCER; NEJM; Nº. 577; 2021.										

Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo
Nivolumabe Adjuvância (4w)	1º.	Nivolumabe	6mg/kg ou 480mg	E.V S.F 0,9% 100mL [1-10mg/mL]	30 minutos	D1	28 dias	T.L. P.D.	Mínimo	2:00
	2º.	S.F 0,9%	1 Frasco	E.V S.F 0,9% 100mL	10 minutos	D1				
	Observações: Volume total da infusão não deve exceder 160mL, para pacientes com peso corporal <40kg o volume total de infusão não deve exceder 4mL/kg. A redução da dose não é recomendada. Não é necessário ajuste de dose em idosos, com insuficiência renal leve ou moderada ou com insuficiência hepática leve. Nivolumabe: Elevações de AST, ALT ou bilirrubina total: Segundo Grau Suspende a(s)dose(s) até que os valores laboratoriais retornem aos valores da linha basal e o tratamento com corticosteroides, se necessário, seja concluído. Terceiro ou Quarto Grau Descontinuar o tratamento permanentemente. Diarreia ou colite: Segundo Ou Terceiro Grau Suspende a(s) dose(s) até que os sintomas sejam resolvidos e o tratamento com corticosteroides seja concluído. Quarto Grau Descontinuar o tratamento permanentemente. Pneumonite: Segundo Grau Suspende a(s) dose(s)até que os sintomas sejam resolvidos, as anormalidades radiográficas melhorem, e o tratamento com corticosteroides seja concluído. Terceiro ou Quarto Grau Descontinuar o tratamento permanentemente. Hipotireoidismo, hipertireoidismo, hipofisite, insuficiência adrenal, diabetes: Segundo Ou Terceiro Grau Suspende a(s) dose(s) até que os sintomas sejam resolvidos e o tratamento com corticosteroides (se necessário para os sintomas de inflamação aguda) seja concluído. O tratamento deve ser mantido na presença de terapia de reposição hormonal, contanto que nenhum sintoma esteja presente. Quarto Grau Descontinuar o tratamento permanentemente. Erupção cutânea: Terceiro Grau Suspende a(s) dose(s) até que os sintomas estejam resolvidos e o tratamento com corticosteroides seja concluído. Quarto Grau Descontinuar o tratamento permanentemente. Toxicidade renal: Segundo Ou Terceiro Grau Suspende a(s) dose(s) até que os valores de creatinina retornem aos valores da linha basal e o tratamento com corticosteroides seja concluído. Quarto Grau Descontinuar o tratamento permanentemente.									
	Referência: 1. Adjuvant Nivolumab in Resected Esophageal or Gastroesophageal Junction CANCER; NEJM; Nº. 577; 2021.									

Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo
	1º.	Difenidramina	50mg	E.V S.F 0,9% 100mL	30 minutos	D1, D8, D15	28 dias	T.L. P.D.	Baixo	3:00
	2º.	Cimetidina	300mg	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1, D8, D15				
	3º.	Dexametasona	10mg	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1, D8, D15				
	4º.	Paclitaxel	80mg/m²	E.V S.F 0,9% 250mL S/PVC [0,3-1,2mg/mL]	60 minutos	D1, D8, D15				
	5º.	S.F 0,9%	1 Frasco	E.V S.F 0,9% 100mL	10 minutos	D1, D8, D15				
Ajustes posológicos:										
Paclitaxel	Toxicidade hematológica-Contagem Absoluta de Neutrófilos x 109/L (exame de sangue pré-tratamento)									
	1.000 a menos de 1.500		O tratamento deve continuar se o paciente estiver clinicamente bem							
	500 a menos de 1.000		Retardar o tratamento até a recuperação							
	menos de 500		Atrasar o tratamento até a recuperação e considerar a redução do paclitaxel em 25% para os ciclos subsequentes							
	Neutropenia febril		Atrasar o tratamento até a recuperação e considerar a redução do paclitaxel em 25% para os ciclos subsequentes							
	Plaquetas x 10º/L (exame de sangue pré-tratamento)									
	75 a menos de 100		A recomendação geral é adiar, no entanto, se o paciente estiver clinicamente bem, pode ser apropriado continuar o tratamento							
	50 a menos de 75		Retardar o tratamento até a recuperação							
	menos de 50		Atrasar o tratamento até a recuperação e considerar a redução do paclitaxel em 25% para os ciclos subsequentes							
	Recomendações de dosagem renal									
	Cl/Cr (mL/min/1,73m²)			Paclitaxel						
	≥60			Dose completa						
	45-59			Dose completa						
	30-44			Dose completa						
	15-29			Dose completa						
	<15 (sem terapia de substituição renal)			Dose completa Potencial para aumento do risco de eventos adversos						
	Comprometimento hepático									
	Disfunção hepática									
	Moderada			Reduzir o paclitaxel em 25%						
	Moderado			Reduzir o paclitaxel em 50%						
	Grave			Omitir paclitaxel						
	Neuropatia periférica									
	Segundo Grau que está presente no início do próximo ciclo			Reduzir o paclitaxel em 25% Se persistente, reduzir o paclitaxel em 50%						
	Terceiro ou Quarto Grau			Omitir paclitaxel						
	Mucosite e estomatite									
	Segundo Grau			Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução da dose Segunda ocorrência: Reduzir o paclitaxel em 25% Terceira ocorrência: Reduzir o paclitaxel em 50% Quarta ocorrência: Omitir paclitaxel						
Terceiro ou Quarto Grau			Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir o paclitaxel em 50% Segunda ocorrência: Omitir paclitaxel							
Referência:										
1. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology; V. 4; 2021.										
2. GAAST, A. V.; et al. Effect of preoperative concurrent chemoradiotherapy on survival of patients with resectable esophageal or esophagogastric CANCER: Results from a multinational randomized phase III study (abstract 4004); Journal of Clinical Oncology; Nº. 28; Page: 302; 2010.										

Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo
	1º.	Pembrolizumabe	200mg	E.V S.F 0,9% 100mL [1-10mg/mL]	30 minutos	D1	21 dias	T.L. P.D.	Mínimo	2:00
	2º.	S.F 0,9%	1 Frasco	E.V S.F 0,9% 100mL	10 minutos	D1				
Pembrolizumabe	Redução da dose não é recomendada.									
	Não é necessário ajuste de dose em idosos, insuficiência renal leve ou moderada ou insuficiência hepática leve.									
	Hepatite imunitária: Os doentes devem ser monitorizados quanto a alterações da função hepática (no início do tratamento, periodicamente durante o tratamento e conforme indicado com base na avaliação clínica) e sintomas de hepatite e devem ser excluídas outras causas. Devem ser administrados corticosteroides (dose inicial de 0,5-1mg/kg/dia (para acontecimentos de Segundo Grau) e de 1-2mg/kg/dia (para acontecimentos de Maior ou igual ao Terceiro Grau) de Prednisona ou equivalente seguido de redução lenta) e, com base na gravidade do aumento das enzimas hepáticas, o Pembrolizumabe deve ser suspenso ou interrompido definitivamente.									
	Nefrite imunitária: Os doentes devem ser monitorizados quanto a alterações da função renal e devem ser excluídas outras causas de disfunção renal. Devem ser administrados corticosteroides para acontecimentos de Segundo Grau (dose inicial de 1-2mg/kg/dia de Prednisona ou equivalente seguido de redução lenta) e, com base na gravidade do aumento da creatinina, o Pembrolizumabe deve ser suspenso para nefrite de Segundo Grau e interrompido definitivamente para nefrite de Terceiro ou Quarto Grau.									
	Pneumonite imunitária: A suspeita de pneumonite deve ser confirmada através de exames imagiológicos e devem ser excluídas outras causas. Devem ser administrados corticosteroides para acontecimentos de Segundo Grau (dose inicial de 1-2mg/kg/dia de Prednisona ou equivalente, seguido de redução lenta); Pembrolizumabe deve ser suspenso para pneumonite de Segundo Grau, e interrompido definitivamente para pneumonite de Terceiro Grau, Quarto Grau ou Segundo Grau recorrente.									
	Endocrinopatias imunomediada: Relatou-se hipofisite. Monitorar os pacientes quanto a sinais e sintomas de hipofisite (incluindo hipopituitarismo e insuficiência adrenal secundária) e excluir outras causas. Administrar corticosteroides para tratar insuficiência adrenal secundária e reposição hormonal adicional conforme indicado clinicamente, suspender em caso de hipofisite moderada (Segundo Grau), suspender ou descontinuar em caso de hipofisite grave (Terceiro Grau) ou com risco de morte. (Quarto Grau).Relatou-se diabetes mellitus tipo 1, incluindo cetoacidose diabética. Monitorar os pacientes quanto a hiperglicemia ou outros sinais e sintomas de diabetes. Administrar insulina em caso de diabetes tipo 1 e suspender em caso de hiperglicemia grave até atingir o controle metabólico. Distúrbios tireoidianos foram relatados, e podem ocorrer a qualquer momento no tratamento; portanto, monitorar os pacientes quanto a alterações na função tireoidiana (no início do tratamento, periodicamente durante o tratamento e conforme indicado com base na avaliação clínica) e sinais e sintomas clínicos de distúrbios tireoidianos. O hipotireoidismo pode ser controlado com terapia de reposição sem interrupção do tratamento e sem corticosteroides. O hipertireoidismo pode ser controlado sintomaticamente. Suspender ou descontinuar em caso de hipertireoidismo grave (Terceiro Grau) ou com risco de morte (Quarto Grau).									
	Reações graves de pele: Reações graves de pele imunomediadas foram reportadas. Pacientes com suspeita de reações graves de pele devem ser monitorados e outras causas devem ser excluídas. Baseada na gravidade da reação adversa, suspender ou descontinuar permanentemente o tratamento e administrar corticosteróides. Foram reportados casos de síndrome de Stevens-Johnson (SJS) e necrólise epidérmica tóxica (NET), alguns casos com desfechos fatais, em pacientes tratados. Em caso de sinais ou sintomas de SJS ou NET, suspender o tratamento e encaminhar o paciente para atendimento especializado para avaliação e tratamento. Em caso de confirmação de SJS ou NET, descontinuar permanentemente o tratamento com Pembrolizumabe.									
	Reações relacionadas com a infusão: Reações graves à infusão, incluindo hipersensibilidade e anafilaxia, foram relatadas. Em caso de reações graves à infusão, parar a infusão e descontinuar permanentemente. Os pacientes com reação leve ou moderada à infusão podem continuar a receber Pembrolizumabe desde que mantidos sob cuidadosa observação; pode-se considerar a pré-medicação com antipirético e anti-histamínico.									
	Outras reações adversas imunomediada: As seguintes reações adversas imunomediadas clinicamente significantes adicionais foram relatadas em menos de 1% de pacientes tratados: uveíte, miosite, síndrome de Guillain-Barré e pancreatite. Têm sido relatados casos dessas reações adversas imunomediadas, alguns dos quais graves, em estudos clínicos ou no uso pós-comercialização. A seguinte reação adversa foi reportada em outros estudos clínicos ou em uso pós comercialização: miocardite. Rejeição de transplante de órgãos sólidos foi relatada no uso pós-comercialização em pacientes tratados. O tratamento pode aumentar o risco de rejeição em receptores de transplante de órgãos sólidos. Considere o benefício do tratamento com Pembrolizumabe versus o risco da possibilidade de rejeição de órgãos nesses pacientes.									
	Referência: 1. Pembrolizumabe versus chemotherapy as second-line therapy for advcaned esophageal CANCER: Phase III KEYNOTE-181 study; Journal of Clinical Oncology; Nº. 34; Page: 37; 2019.									

16.8.1 Cenário Paliativo

Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo
	1º.	Atezolizumabe	840mg	E.V S.F 0,9% 250mL [3,2-16,8mg/mL]	Primeira aplicação: 60 minutos Demais aplicações: 30 minutos	D1	21 dias	T.L. P.D.	Moderado	Primeira aplicação: 3:30
	2º.	Bevacizumabe	15mg/kg	E.V S.F 0,9% 100mL [1,4-16,5mg/mL]	1º: 90 min 2º: 60 min Demais: 30 minutos	D1				Demais aplicações: 3:00
	3º.	S.F 0,9%	1 Frasco	E.V S.F 0,9% 100mL	10 minutos	D1				
Ajustes posológicos: Bevacizumabe: Interrompa o bevacizumabe se ocorrer qualquer um dos seguintes: Evento hemorrágico maior ou igual ao Terceiro Grau, embolia pulmonar, evento cerebrovascular ou insuficiência arterial, evento tromboembólico arterial, hipertensão Quarto Grau ou hipertensão Terceiro Grau persistente, síndrome nefrótica, perfuração gastrointestinal ou formação de fístula, episódio de síndrome de leucoencefalopatia posterior reversível. Atezolizumabe: Pneumonite imunorrelacionada: Segundo Grau Tratamento deve ser suspenso para pneumonite Segundo Grau e deve ser introduzida prednisona 1-2mg/kg/dia ou equivalente. Se os sintomas melhorarem para ≤Primeiro Grau, reduza os corticosteroides gradualmente durante ≥1 mês. Tratamento pode ser reiniciado se o evento melhorar até ≤Primeiro Grau dentro de 12 semanas e os corticosteroides tiverem sido reduzidos para ≤10mg de prednisona ou equivalente por dia. Terceiro ou Quarto Grau Tratamento deve ser permanentemente descontinuado para pneumonite Gaus 3 ou 4. Hepatite imunorrelacionada: Segundo Grau Tratamento deve ser suspenso se eventos de Segundo Grau (ALT ou AST >3 a 5xLSN ou bilirrubina no sangue >1,5 a 3xLSN) persistirem por mais do que 5 a 7 dias e devem ser introduzidos 1-2mg/kg/dia de prednisona ou equivalente. Se os eventos melhorarem para ≤Primeiro Grau, reduza gradualmente os corticosteroides durante ≥1 mês. Tratamento pode ser reiniciado se o evento melhorar para ≤Primeiro Grau dentro de 12 semanas e os corticosteroides tiverem sido reduzidos para ≤10mg de prednisona ou equivalente por dia. Terceiro ou Quarto Grau Tratamento deve ser permanentemente descontinuado para eventos Terceiro ou Quarto Grau (ALT ou AST >5x LSN ou bilirrubina no sangue >3xLSN). Colite imunorrelacionada: Segundo Grau Tratamento deve ser suspenso para diarreia Gaus 2 ou 3 (aumento de ≥4 evacuações/dia em relação ao basal) ou colite (sintomática). Para diarreia ou colite Segundo Grau, se os sintomas persistirem >5 dias ou recorrerem, inicie 1-2mg/kg/dia de prednisona ou equivalente. Para diarreia ou colite Terceiro Grau, inicie corticosteroides IV (1-2mg/kg/dia de metilprednisolona ou equivalente). Depois que os sintomas melhorarem, inicie 1-2mg/kg/dia de prednisona ou equivalente. Se os sintomas melhorarem para ≤Primeiro Grau, reduza gradualmente os corticosteroides durante ≥1 mês. Tratamento pode ser reiniciado se o evento melhorar para ≤Primeiro Grau dentro de 12 semanas e os corticosteroides tiverem sido reduzidos para ≤10mg de prednisona ou equivalente por dia. Terceiro ou Quarto Grau Tratamento deve ser permanentemente descontinuado para diarreia ou colite Quarto Grau (potencialmente fatal; indicada intervenção urgente). Atezolizumabe Bevacizumabe Meningoencefalite imunorrelacionada: Qualquer Grau Tratamento deve ser permanentemente descontinuado para qualquer Grau de meningite ou encefalite. Tratamento com corticosteroides IV (1-2mg/kg/dia de metilprednisolona ou equivalente) deve ser iniciado. Depois que os sintomas melhorarem, seguir o tratamento com 1-2mg/kg/dia de prednisona ou equivalente. Pancreatite imunorrelacionada: Segundo Grau Tratamento deve ser suspenso para amilase sérica ≥Terceiro Grau ou níveis elevados de lipase (>2xLSN), ou pancreatite Gaus 2 ou 3, e deve-se iniciar tratamento com corsticosteroides intravenosos (1-2mg/kg/dia de metilprednisolona ou equivalente). Após melhora dos sintomas, siga com 1-2mg/kg/dia de prednisona ou equivalente. O tratamento com atezolizumabe pode ser reiniciado quando os níveis de amilase sérica e lipase melhorarem para ≤Primeiro Grau dentro de 12 semanas ou os sintomas de pancreatite forem resolvidos e os corticosteroides tiverem sido reduzidos para ≤10mg de prednisona ou equivalente por dia. Quarto Grau Tratamento deve ser permanentemente descontinuado para Quarto Grau ou qualquer Grau de pancreatite recorrente. Hipotireoidismo ou hipertireoidismo: Sintomático Atezolizumabe deve ser suspenso e a reposição de hormônio tireoidiano deve ser iniciada se necessário. Hipotireoidismo isolado pode ser tratado com terapia de reposição e sem corticosteroides. Para hipertireoidismo sintomático, atezolizumabe deve ser suspenso e uma droga antitireoide deve ser introduzida se necessário. O tratamento com atezolizumabe pode ser reiniciado quando os sintomas estiverem controlados e a função tireoidiana estiver melhorando. Insuficiência adrenal: Sintomática Deve ser suspenso o atezolizumabe. Iniciar tratamento com corticosteroides IV (1-2mg/kg/dia de metilprednisolona ou equivalente) deve ser iniciado. Depois que os sintomas melhorarem, siga com 1-2mg/kg/dia de prednisona ou equivalente. Se os sintomas melhorarem para ≤Primeiro Grau, reduza gradualmente os corticosteroides durante ≥1 mês. O tratamento pode ser reiniciado se o evento melhorar para ≤Primeiro Grau dentro de 12 semanas e os corticosteroides tiverem sido reduzidos para ≤10mg de prednisona ou equivalente por dia e o paciente estiver estável com terapia de reposição (se necessário). Hipofisite: Segundo Grau Tratamento deve ser suspenso em caso de hipofisite Segundo Grau e Terceiro Grau e tratamento com corticosteroides IV (1-2mg/kg/dia de metilprednisolona ou equivalente) deve ser iniciado e a reposição hormonal deve ser iniciada, se necessário. Depois que os sintomas melhorarem, seguir com 1-2mg/kg/dia de prednisona ou equivalente. Se os sintomas melhorarem para <Primeiro Grau, reduza gradualmente os corticosteroides durante >1 mês. O tratamento pode ser reiniciado se o evento melhorar para <Primeiro Grau dentro de 12 semanas e os corticosteroides tiverem sido reduzidos para <10mg de prednisona ou equivalente por dia e o paciente estiver estável com terapia de reposição (se necessário). Terceiro ou Quarto Grau Tratamento deve ser permanentemente descontinuado para hipofisite Quarto Grau. Diabetes mellitus: tipo 1 Hiperglicemia Terceiro ou Quarto Grau (glicose em jejum >250mg/dL ou 13,9mmol/L) Tratamento com insulina deve ser iniciado para diabetes mellitus tipo 1. Para hiperglicemia ≥Terceiro Grau (glicose em jejum >250mg/dL ou 13,9mmol/L), atezolizumabe deve ser suspenso. O tratamento pode ser reiniciado se o controle metabólico for atingido com terapia de reposição de insulina Miocardite imunorrelacionada: Segundo Grau Tratamento deve ser suspenso para miocardite Segundo Grau e deve ser iniciado tratamento com corticosteroides sistêmicos na dose de 1 a 2mg/kg/dia de prednisona ou equivalente. O tratamento com atezolizumabe pode ser reiniciado se o evento melhorar para ≤Primeiro Grau dentro de 12 semanas e os corticosteroides tiverem sido reduzidos para ≤10mg de prednisona ou equivalente por dia. Terceiro ou Quarto Grau Tratamento com atezolizumabe deve ser permanentemente descontinuado para miocardite Terceiro ou Quarto Grau. Referência: 1. BRUIX, J.; DA FONSECA, L. G.; REIG, M.; Insights into the success and failure of systemic therapy for hepatocellular carcinoma; Nat Rev Gastroenterology Hepatology; Nº. 16; Pages: 617-630; 2019. 2. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology; Hepatobiliary CANCER; V. 5; 2021.										

Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo
Lenvatinibe	1º.	Mesilato de Lenvatinibe Cápsula 4mg 10mg	800mg	V.O	1 vez ao dia	Contínuo	Sem Intervalo	T.L. P.D.	Mínimo	Retirada 30 minutos
	Ajustes posológicos:									
	Etapas de redução da dose de lenvatinibe									
	Nível de dose		Dose se o peso for maior ou igual a 60 kg				Dose se o peso for inferior a 60 kg			
	Dose inicial		12mg uma vez ao dia				8mg uma vez ao dia			
	Primeira redução da dose		8mg uma vez ao dia				4mg uma vez ao dia			
	Redução da segunda dose		4mg uma vez ao dia				4mg em dias alternados			
	Redução da terceira dose		4mg em dias alternados							
	Toxicidade hematológica									
	Plaquetas x 10³/L									
	50 a 75		Continue o tratamento na mesma dose e monitore conforme indicado clinicamente							
	menos de 50		Adiar o tratamento até que as plaquetas sejam superiores a 50 e reiniciar o lenvatinibe numa dose reduzida							
	Recomendações de dosagem renal									
	Cl/Cr (mL/min/1,73m²)		Dose recomendada							
	≥30		Não é necessária modificação de dose							
	<30		Nenhuma informação disponível sobre modificação de dose. Não recomendado em carcinoma hepatocelular.							
	Insuficiência hepática									
	Disfunção hepática (no início)									
	Leve (Child-Pugh A)		Não são necessárias modificações de dose							
	Moderado a grave (Child-Pugh B ou C)		Nenhuma informação disponível sobre modificação de dose (não deve ser usada para esta indicação)							
	Hepatotoxicidade induzida por lenvatinibe									
	Primeiro Grau ou Segundo Grau		Continue o tratamento na mesma dose.							
	Terceiro ou Quarto Grau sem risco de vida		Adiar o tratamento até que o valor basal seja resolvido e reiniciar o lenvatinibe numa dose reduzida							
	Quarto Grau com risco de vida		Interromper permanentemente o tratamento							
	Hipertensão									
	A terapia anti-hipertensiva padrão deve ser iniciada e/ou ajustada para controlar a pressão arterial (PA)									
	Nível de pressão arterial		Ação recomendada							
	Na linha de base:									
	Pressão arterial ≥140/90		Adiar o início do tratamento até que a pressão arterial seja <140/90mmHg							
	Durante o tratamento:									
	PA sistólica > 140mmHg até <159mmHg ou PA diastólica > 90mmHg até <99mmHg		Continue o tratamento na mesma dose. Iniciar, aumentar a dose ou adicionar terapia anti-hipertensiva							
	PA sistólica > 160mmHg ou PA diastólica > 100mmHg		Atrase o tratamento e inicie, aumente a dose ou adicione terapia anti-hipertensiva. Quando PA sistólica < 150mmHg e PA diastólica < 95mmHg, reiniciar lenvatinibe em dose reduzida							
	Síndrome de mãos e pés (ligação à síndrome de mãos e pés) (eritrodisestesia palmar-plantar)									
	Segundo Ou Terceiro Grau		Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e considerar reiniciar o lenvatinibe numa dose reduzida							
	Diarréia									
	Primeiro Grau		Continue o tratamento na mesma dose.							
	Segundo Ou Terceiro Grau		Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos. Se estiver no início do tratamento, reinicie o lenvatinibe numa dose reduzida. Se anteriormente estável durante o tratamento, considere reiniciar o lenvatinibe na mesma dose.							
	Quarto Grau		Adiar o tratamento até que a toxicidade seja resolvida para Primeiro Grau ou menos e reiniciar o lenvatinibe numa dose reduzida							

	Proteinúria	
	Terceiro Grau	Se a relação proteína/creatinina urinária for ≥3,5, ou se houver edema, derrame pleural, ascite ou aumento da creatinina sérica, adiar o tratamento até que a proteinúria tenha resolvido para Primeiro Grau ou valor basal: Primeira ocorrência: reiniciar lenvatinibe na mesma dose Segunda ocorrência: reiniciar lenvatinibe em dose reduzida
	Referência: 1. BRUIX, J.; DA FONSECA, L. G.; REIG, M.; Insights into the success and failure of systemic therapy for hepatocellular carcinoma; Nat Rev Gastroenterology Hepatology; Nº. 16; Pages: 617-630; 2019. 2. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology; Hepatobiliary CANCER; V. 5; 2021.	



Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo
Nivolumabe (2W)	1º.	Nivolumabe	240mg	E.V S.F 0,9% 100mL [1-10mg/mL]	30 minutos	D1	14 dias	T.L. P.D.	Mínimo	2:00
	2º.	S.F 0,9%	1 Frasco	E.V S.F 0,9% 100mL	10 minutos	D1				
	Observações: Volume total da infusão não deve exceder 160mL, para pacientes com peso corporal <40kg o volume total de infusão não deve exceder 4mL/kg. A redução da dose não é recomendada. Não é necessário ajuste de dose em idosos, com insuficiência renal leve ou moderada ou com insuficiência hepática leve. Nivolumabe: Elevações de AST, ALT ou bilirrubina total: Segundo Grau Suspende a(s)dose(s) até que os valores laboratoriais retornem aos valores da linha basal e o tratamento com corticosteroides, se necessário, seja concluído. Terceiro ou Quarto Grau Descontinuar o tratamento permanentemente. Diarreia ou colite: Segundo Ou Terceiro Grau Suspende a(s) dose(s) até que os sintomas sejam resolvidos e o tratamento com corticosteroides seja concluído. Quarto Grau Descontinuar o tratamento permanentemente. Pneumonite: Segundo Grau Suspende a(s) dose(s)até que os sintomas sejam resolvidos, as anormalidades radiográficas melhorem, e o tratamento com corticosteroides seja concluído. Terceiro ou Quarto Grau Descontinuar o tratamento permanentemente. Hipotireoidismo, hipertireoidismo, hipofisite, insuficiência adrenal, diabetes: Segundo Ou Terceiro Grau Suspende a(s) dose(s) até que os sintomas sejam resolvidos e o tratamento com corticosteroides (se necessário para os sintomas de inflamação aguda) seja concluído. O tratamento deve ser mantido na presença de terapia de reposição hormonal, contanto que nenhum sintoma esteja presente. Quarto Grau Descontinuar o tratamento permanentemente. Erupção cutânea: Terceiro Grau Suspende a(s) dose(s) até que os sintomas estejam resolvidos e o tratamento com corticosteroides seja concluído. Quarto Grau Descontinuar o tratamento permanentemente. Toxicidade renal: Segundo Ou Terceiro Grau Suspende a(s) dose(s) até que os valores de creatinina retornem aos valores da linha basal e o tratamento com corticosteroides seja concluído. Quarto Grau Descontinuar o tratamento permanentemente.									
Referência: 1. Long, G. V., S. S. Tykodi, J. G. Schneider, et al. 2018. "Assessment of nivolumab exposure and clinical safety of 480mg every 4 weeks flat-dosing schedule in patients with cancer." Ann Oncol 29(11):2208-2213. 2. Zhao, X., S. Suryawanshi, M. Hruska, et al. 2017. "Assessment of nivolumab benefit-risk profile of a 240-mg flat dose relative to a 3-mg/kg dosing regimen in patients with advanced tumors." Ann Oncol 28(8):2002-2008. 3. El-Khoueiry, A. B., B. Sangro, T. Yau, et al. 2017. "Nivolumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma (CheckMate 040): an open-label, non-comparative, phase 1/2 dose escalation and expansion trial." Lancet 389(10088):2492-2502. 4. Ferris, R, G. Blumenschein, J. Fayette, et al. 2016. "Nivolumab for Recurrent Squamous-Cell Carcinoma of the Head and Neck." N Engl J Med 375(19):1856-1867. 5. Ferris, R. Blumenschein, J. Fayette, J. et al. 2018. "Nivolumab vs investigator's choice in recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck: 2-year long-term survival update of CheckMate 141 with analyses by tumor PD-L1 expression." Oral Oncol 81:45-51. 6. Robert, C., G. V. Long, B. Brady, et al. 2015. "Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation." N Engl J Med 372(4):320-330. 7. Larkin, J., V. Chiarion-Sileni, R. Gonzalez, et al. 2015. "Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma." N Engl J Med 373(1):23-34. 8. Wolchok, J. D., V. Chiarion-Sileni, R. Gonzalez, et al. 2017. "Overall Survival with Combined Nivolumab and Ipilimumab in Advanced Melanoma." N Engl J Med 377(14):1345-1356. 9. Robert, C., G. V. Long, B. Brady, et al. 2020. "Five-Year Outcomes With Nivolumab in Patients With Wild-Type BRAF Advanced Melanoma." J Clin Oncol 38(33):3937-3946. 10. Wolchok, J. D., V. Chiarion-Sileni, R. Gonzalez, et al. 2022. "Long-Term Outcomes With Nivolumab Plus Ipilimumab or Nivolumab Alone Versus Ipilimumab in Patients With Advanced Melanoma." J Clin Oncol 40(2):127-137. 11. Larkin, J., V. Chiarion-Sileni, R. Gonzalez, et al. 2019. "Five-Year Survival with Combined Nivolumab and Ipilimumab in Advanced Melanoma." N Engl J Med 381(16):1535-1546. 12. Brahmer, J., K. L. Reckamp, P. Baas, et al. 2015. "Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer." N Engl J Med 373(2):123-135. 13. Borghaei, H., L. Paz-Ares, L. Horn, et al. 2015. "Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer." N Engl J Med 373(17):1627-1639. 14. Horn, L., D. R. Spigel, E. E. Vokes, et al 2017. "Nivolumab Versus Docetaxel in Previously Treated Patients With Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: Two-Year Outcomes From Two Randomized, Open-Label, Phase III Trials (CheckMate 017 and CheckMate 057)." J Clin Oncol 35(35):3924-3933. 15. Vokes, E. E., N. Ready, E. Felip et al. 2018. "Nivolumab versus docetaxel in previously treated advanced non-small-cell lung cancer (CheckMate 017 and CheckMate 057): 3-year update and outcomes in patients with liver metastases." Ann Oncol 29(4):959-965. 16. Borghaei, H., S. Gettinger, E. E. Vokes, et al. 2021. "Five-Year Outcomes From the Randomized, Phase III Trials CheckMate 017 and 057: Nivolumab Versus Docetaxel in Previously Treated Non-Small-Cell Lung Cancer." J Clin Oncol 39(7):723-733. 17. Kato, K., B. C. Cho, M. Takahashi, M. Okada, et al. 2019. "Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced oesophageal squamous cell carcinoma refractory or intolerant to previous chemotherapy (ATTRACTION-3): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial." Lancet Oncol 20(11):1506-1517. 18. Motzer, R. J., B. Escudier, D. F. McDermott, et al. 2015. "Nivolumab versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma." N Engl J Med 373(19): 1803-1813.										

Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo
Nivolumabe (4W)	1º.	Nivolumabe	480mg	E.V S.F 0,9% 100mL [1-10mg/mL]	30 minutos	D1	28 dias	T.L. P.D.	Mínimo	2:00
	2º.	S.F 0,9%	1 Frasco	E.V S.F 0,9% 100mL	10 minutos	D1				
	Observações: Volume total da infusão não deve exceder 160mL, para pacientes com peso corporal <40kg o volume total de infusão não deve exceder 4mL/kg. A redução da dose não é recomendada. Não é necessário ajuste de dose em idosos, com insuficiência renal leve ou moderada ou com insuficiência hepática leve. Nivolumabe: Elevações de AST, ALT ou bilirrubina total: Segundo Grau Suspende a(s)dose(s) até que os valores laboratoriais retornem aos valores da linha basal e o tratamento com corticosteroides, se necessário, seja concluído. Terceiro ou Quarto Grau Descontinuar o tratamento permanentemente. Diarreia ou colite: Segundo Ou Terceiro Grau Suspende a(s) dose(s) até que os sintomas sejam resolvidos e o tratamento com corticosteroides seja concluído. Quarto Grau Descontinuar o tratamento permanentemente. Pneumonite: Segundo Grau Suspende a(s) dose(s)até que os sintomas sejam resolvidos, as anormalidades radiográficas melhorem, e o tratamento com corticosteroides seja concluído. Terceiro ou Quarto Grau Descontinuar o tratamento permanentemente. Hipotireoidismo, hipertireoidismo, hipofisite, insuficiência adrenal, diabetes: Segundo Ou Terceiro Grau Suspende a(s) dose(s) até que os sintomas sejam resolvidos e o tratamento com corticosteroides (se necessário para os sintomas de inflamação aguda) seja concluído. O tratamento deve ser mantido na presença de terapia de reposição hormonal, contanto que nenhum sintoma esteja presente. Quarto Grau Descontinuar o tratamento permanentemente. Erupção cutânea: Terceiro Grau Suspende a(s) dose(s) até que os sintomas estejam resolvidos e o tratamento com corticosteroides seja concluído. Quarto Grau Descontinuar o tratamento permanentemente. Toxicidade renal: Segundo Ou Terceiro Grau Suspende a(s) dose(s) até que os valores de creatinina retornem aos valores da linha basal e o tratamento com corticosteroides seja concluído. Quarto Grau Descontinuar o tratamento permanentemente.									
Referência: 1. Long, G. V., S. S. Tykodi, J. G. Schneider, et al. 2018. "Assessment of nivolumab exposure and clinical safety of 480mg every 4 weeks flat-dosing schedule in patients with cancer." Ann Oncol 29(11):2208-2213. 2. Zhao, X., S. Suryawanshi, M. Hruska, et al. 2017. "Assessment of nivolumab benefit-risk profile of a 240-mg flat dose relative to a 3-mg/kg dosing regimen in patients with advanced tumors." Ann Oncol 28(8):2002-2008. 3. El-Khoueiry, A. B., B. Sangro, T. Yau, et al. 2017. "Nivolumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma (CheckMate 040): an open-label, non-comparative, phase 1/2 dose escalation and expansion trial." Lancet 389(10088):2492-2502. 4. Ferris, R, G. Blumenschein, J. Fayette, et al. 2016. "Nivolumab for Recurrent Squamous-Cell Carcinoma of the Head and Neck." N Engl J Med 375(19):1856-1867. 5. Ferris, R. Blumenschein, J. Fayette, J. et al. 2018. "Nivolumab vs investigator's choice in recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck: 2-year long-term survival update of CheckMate 141 with analyses by tumor PD-L1 expression." Oral Oncol 81:45-51. 6. Robert, C., G. V. Long, B. Brady, et al. 2015. "Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation." N Engl J Med 372(4):320-330. 7. Larkin, J., V. Chiarion-Sileni, R. Gonzalez, et al. 2015. "Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma." N Engl J Med 373(1):23-34. 8. Wolchok, J. D., V. Chiarion-Sileni, R. Gonzalez, et al. 2017. "Overall Survival with Combined Nivolumab and Ipilimumab in Advanced Melanoma." N Engl J Med 377(14):1345-1356. 9. Robert, C., G. V. Long, B. Brady, et al. 2020. "Five-Year Outcomes With Nivolumab in Patients With Wild-Type BRAF Advanced Melanoma." J Clin Oncol 38(33):3937-3946. 10. Wolchok, J. D., V. Chiarion-Sileni, R. Gonzalez, et al. 2022. "Long-Term Outcomes With Nivolumab Plus Ipilimumab or Nivolumab Alone Versus Ipilimumab in Patients With Advanced Melanoma." J Clin Oncol 40(2):127-137. 11. Larkin, J., V. Chiarion-Sileni, R. Gonzalez, et al. 2019. "Five-Year Survival with Combined Nivolumab and Ipilimumab in Advanced Melanoma." N Engl J Med 381(16):1535-1546. 12. Brahmer, J., K. L. Reckamp, P. Baas, et al. 2015. "Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer." N Engl J Med 373(2):123-135. 13. Borghaei, H., L. Paz-Ares, L. Horn, et al. 2015. "Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer." N Engl J Med 373(17):1627-1639. 14. Horn, L., D. R. Spigel, E. E. Vokes, et al 2017. "Nivolumab Versus Docetaxel in Previously Treated Patients With Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: Two-Year Outcomes From Two Randomized, Open-Label, Phase III Trials (CheckMate 017 and CheckMate 057)." J Clin Oncol 35(35):3924-3933. 15. Vokes, E. E., N. Ready, E. Felip et al. 2018. "Nivolumab versus docetaxel in previously treated advanced non-small-cell lung cancer (CheckMate 017 and CheckMate 057): 3-year update and outcomes in patients with liver metastases." Ann Oncol 29(4):959-965. 16. Borghaei, H., S. Gettinger, E. E. Vokes, et al. 2021. "Five-Year Outcomes From the Randomized, Phase III Trials CheckMate 017 and 057: Nivolumab Versus Docetaxel in Previously Treated Non-Small-Cell Lung Cancer." J Clin Oncol 39(7):723-733. 17. Kato, K., B. C. Cho, M. Takahashi, M. Okada, et al. 2019. "Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced oesophageal squamous cell carcinoma refractory or intolerant to previous chemotherapy (ATTRACTION-3): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial." Lancet Oncol 20(11):1506-1517. 18. Motzer, R. J., B. Escudier, D. F. McDermott, et al. 2015. "Nivolumab versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma." N Engl J Med 373(19): 1803-1813.										

Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo	
Nivolumabe (Baseada no peso)	1º.	Nivolumabe	3mg/kg ou 240mg	E.V S.F 0,9% 100mL [1-10mg/mL]	30 minutos	D1	14 dias	T.L. P.D.	Mínimo	2:00	
	2º.	S.F 0,9%	1 Frasco	E.V S.F 0,9% 100mL	10 minutos	D1					
	Observações: Volume total da infusão não deve exceder 160mL, para pacientes com peso corporal <40kg o volume total de infusão não deve exceder 4mL/kg. A redução da dose não é recomendada. Não é necessário ajuste de dose em idosos, com insuficiência renal leve ou moderada ou com insuficiência hepática leve. Nivolumabe: Elevações de AST, ALT ou bilirrubina total: Segundo Grau Suspende a(s)dose(s) até que os valores laboratoriais retornem aos valores da linha basal e o tratamento com corticosteroides, se necessário, seja concluído. Terceiro ou Quarto Grau Descontinuar o tratamento permanentemente. Diarreia ou colite: Segundo Ou Terceiro Grau Suspende a(s) dose(s) até que os sintomas sejam resolvidos e o tratamento com corticosteroides seja concluído. Quarto Grau Descontinuar o tratamento permanentemente. Pneumonite: Segundo Grau Suspende a(s) dose(s)até que os sintomas sejam resolvidos, as anormalidades radiográficas melhorem, e o tratamento com corticosteroides seja concluído. Terceiro ou Quarto Grau Descontinuar o tratamento permanentemente. Hipotireoidismo, hipertireoidismo, hipofisite, insuficiência adrenal, diabetes: Segundo Ou Terceiro Grau Suspende a(s) dose(s) até que os sintomas sejam resolvidos e o tratamento com corticosteroides (se necessário para os sintomas de inflamação aguda) seja concluído. O tratamento deve ser mantido na presença de terapia de reposição hormonal, contanto que nenhum sintoma esteja presente. Quarto Grau Descontinuar o tratamento permanentemente. Erupção cutânea: Terceiro Grau Suspende a(s) dose(s) até que os sintomas estejam resolvidos e o tratamento com corticosteroides seja concluído. Quarto Grau Descontinuar o tratamento permanentemente. Toxicidade renal: Segundo Ou Terceiro Grau Suspende a(s) dose(s) até que os valores de creatinina retornem aos valores da linha basal e o tratamento com corticosteroides seja concluído. Quarto Grau Descontinuar o tratamento permanentemente.										
	Referência: 1. El-Khoueiry, A. B., B. Sangro, T. Yau, et al. 2017. "Nivolumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma (CheckMate 040): an open-label, non-comparative, phase 1/2 dose escalation and expansion trial." Lancet 389(10088):2492-2502. 2. Ferris, R, G. Blumenschein, J. Fayette, et al. 2016. "Nivolumab for Recurrent Squamous-Cell Carcinoma of the Head and Neck." N Engl J Med 375(19):1856-1867. 3. Ferris, R. Blumenschein, J. Fayette, J. et al. 2018. "Nivolumab vs investigator's choice in recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck: 2-year long-term survival update of CheckMate 141 with analyses by tumor PD-L1 expression." Oral Oncol 81:45-51. 4. Robert, C., G. V. Long, B. Brady, et al. 2015. "Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation." N Engl J Med 372(4):320-330. 5. Larkin, J., V. Chiarion-Sileni, R. Gonzalez, et al. 2015. "Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma." N Engl J Med 373(1):23-34. 6. Wolchok, J. D., V. Chiarion-Sileni, R. Gonzalez, et al. 2017. "Overall Survival with Combined Nivolumab and Ipilimumab in Advanced Melanoma." N Engl J Med 377(14):1345-1356. 7. Robert, C., G. V. Long, B. Brady, et al. 2020. "Five-Year Outcomes With Nivolumab in Patients With Wild-Type BRAF Advanced Melanoma." J Clin Oncol 38(33):3937-3946. 8. Wolchok, J. D., V. Chiarion-Sileni, R. Gonzalez, et al. 2022. "Long-Term Outcomes With Nivolumab Plus Ipilimumab or Nivolumab Alone Versus Ipilimumab in Patients With Advanced Melanoma." J Clin Oncol 40(2):127-137. 9. Larkin, J., V. Chiarion-Sileni, R. Gonzalez, et al. 2019. "Five-Year Survival with Combined Nivolumab and Ipilimumab in Advanced Melanoma." N Engl J Med 381(16):1535-1546. 10. Brahmer, J., K. L. Reckamp, P. Baas, et al. 2015. "Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer." N Engl J Med 373(2):123-135. 11. Borghaei, H., L. Paz-Ares, L. Horn, et al. 2015. "Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer." N Engl J Med 373(17):1627-1639. 12. Horn, L., D. R. Spigel, E. E. Vokes, et al 2017. "Nivolumab Versus Docetaxel in Previously Treated Patients With Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: Two-Year Outcomes From Two Randomized, Open-Label, Phase III Trials (CheckMate 017 and CheckMate 057)." J Clin Oncol 35(35):3924-3933. 13. Vokes, E. E., N. Ready, E. Filip et al. 2018. "Nivolumab versus docetaxel in previously treated advanced non-small-cell lung cancer (CheckMate 017 and CheckMate 057): 3-year update and outcomes in patients with liver metastases." Ann Oncol 29(4):959-965. 14. Borghaei, H., S. Gettinger, E. E. Vokes, et al. 2021. "Five-Year Outcomes From the Randomized, Phase III Trials CheckMate 017 and 057: Nivolumab Versus Docetaxel in Previously Treated Non-Small-Cell Lung Cancer." J Clin Oncol 39(7):723-733. 15. Motzer, R. J., B. Escudier, D. F. McDermott, et al. 2015. "Nivolumab versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma." N Engl J Med 373(19): 1803-1813.										

Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo
Sorafenibe	1º.	Tosilato de Sorafenibe Comprimido 200mg	800mg	V.O	1 vez ao dia	Contínuo	Sem Intervalo	T.L. P.D.	Mínimo	Retirada 30 minutos
	Ajustes posológicos:									
	Toxicidade hematológica									
	Contagem Absoluta de Neutrófilos x 10º/L (em qualquer fase do ciclo)									
	1.000 a menos de 1.500			Não é necessária modificação de dose						
	500 a menos de 1.000			Reduzir o sorafenibe para 200mg duas vezes ao dia e continuar o tratamento						
	menos de 500			Adiar o tratamento até que a Contagem Absoluta de Neutrófilos seja maior ou igual a 1.000 e reduzir o sorafenibe para 200mg duas vezes ao dia nas doses subsequentes						
	Neutropenia febril			Adiar o tratamento até que a Contagem Absoluta de Neutrófilos seja maior ou igual a 1.000 e reduzir o sorafenibe para 200mg duas vezes ao dia nas doses subsequentes						
	Plaquetas x 10º/L (em qualquer fase do ciclo)									
	50 a menos de 100			Não é necessária modificação de dose						
	25 a menos de 50			Reduzir o sorafenibe para 200mg duas vezes ao dia e continuar o tratamento						
	menos de 25			Adiar o tratamento até que as plaquetas sejam maiores ou iguais a 50 e reduzir o sorafenibe para 200mg duas vezes ao dia nas doses subsequentes						
	Recomendações de dosagem renal									
	Cl/Cr (mL/min/1,73m²)			Dose recomendada						
	≥30			Não é necessária modificação de dose						
	<30			Este medicamento não foi estudado em pacientes com disfunção renal grave						
	Insuficiência hepática									
	Disfunção hepática									
	Leve			Não é necessária modificação de dose						
	Moderado			Considere iniciar sorafenibe com 200mg duas vezes ao dia e aumentar a dose conforme tolerado *						
	Grave			Omitir sorafenibe						
	Mucosite e estomatite									
	Terceiro Grau			Atrasar o tratamento até que a toxicidade seja resolvida para Segundo Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir sorafenibe para 200mg duas vezes ao dia Segunda ocorrência: Reduzir sorafenibe para 200mg uma vez ao dia Terceira ocorrência: Omitir sorafenibe						
	Quarto Grau			Omitir sorafenibe						
	Diarréia									
	Terceiro Grau			Atrasar o tratamento até que a toxicidade seja resolvida para Segundo Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir sorafenibe para 200mg duas vezes ao dia Segunda ocorrência: Reduzir sorafenibe para 200mg uma vez ao dia Terceira ocorrência: Omitir sorafenibe						
	Quarto Grau			Omitir sorafenibe						
	Síndrome mão-pé (ligação à síndrome mão-pé (eritrodisestesia palmar-plantar)									
	Segundo Grau			Atrasar o tratamento até que a toxicidade seja resolvida para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir o sorafenibe para 200mg duas vezes ao dia Terceira ocorrência: Reduzir o sorafenibe para 200mg uma vez ao dia Quarta ocorrência: Omitir sorafenibe						
	Terceiro Grau			Atrasar o tratamento até que a toxicidade seja resolvida para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir sorafenibe para 200mg duas vezes ao dia Segunda ocorrência: Reduzir sorafenibe para 200mg uma vez ao dia Terceira ocorrência: Omitir sorafenibe						
	Referência:									
	1. BRUIX, J.; DA FONSECA, L. G.; REIG, M.; Insights into the success and failure of systemic therapy for hepatocellular carcinoma; Nat Rev Gastroenterology Hepatology; Nº. 16; Pages: 617-630; 2019.									
	2. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology; Hepatobiliary CANCER; V. 5; 2021.									

Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo
	1º.	Mesilato de Imatinibe Comprimidos 100mg 400MG	400mg	V.O	1 vez ao dia	Contínuo	Contínuo	T.L. P.D.	Mínimo	Retirada 30 minutos
	2º.	Ondansetrona Comprimido 8mg	8mg	V.O	1 vez ao dia	Contínuo				
Imatinibe	Observações:									
	Os doentes com doença metastática ou irressecável que obtenham uma resposta ao tratamento com uma dose de imatinibe de 400mg por dia devem ser continuados com esta dose e avaliados quanto à resposta a intervalos regulares. Os doentes que não conseguem atingir uma resposta a 400mg por dia podem ter a sua dose aumentada para 600mg por dia (os pedidos da Autoridade PBS para doses superiores a 600mg por dia não serão aprovados).									
	A resposta ao tratamento é definida como a diminuição desde o início da linha de base na soma dos produtos dos diâmetros perpendiculares de todas as lesões mensuráveis de 50% ou mais (definição da resposta baseada nos critérios padrão do Southwest Oncology Group).									
	Ajustes posológicos:									
	Toxicidade hematológica									
	Contagem Absoluta de Neutrófilos x 10 ⁹ /L (exame de sangue pré-tratamento)									
	1.000 a menos de 1.500		O tratamento deve continuar se o paciente estiver clinicamente bem							
	500 a menos de 1.000		Retardar o tratamento até a recuperação							
	menos de 500		Atrasar o tratamento até à recuperação e considerar a redução de imatinibe para 300mg por dia (se a dose inicial tiver sido de 400mg) ou para 400mg por dia (se a dose inicial tiver sido de 600mg) para ciclos subsequentes							
	Neutropenia febril ou atraso prévio para mielossupressão		Atrasar o tratamento até à recuperação e considerar a redução de imatinibe para 300mg por dia (se a dose inicial tiver sido de 400mg) ou para 400mg por dia (se a dose inicial tiver sido de 600mg) para ciclos subsequentes							
	Plaquetas x 10 ⁹ /L (exame de sangue pré-tratamento)									
	75 a menos de 100		Se o paciente estiver clinicamente bem, pode ser apropriado continuar o tratamento;							
	50 a menos de 75		Retardar o tratamento até a recuperação							
	Atraso prévio para mielossupressão		Atrasar o tratamento até à recuperação e considerar a redução do imatinibe para 300mg por dia (se a dose inicial tiver sido de 400mg) ou para 400mg por dia (se a dose inicial tiver sido de 600mg) para ciclos subsequentes							
	Recomendações de dosagem renal									
	Cl/Cr (mL/min/1,73m²)		Dose recomendada							
	≥ 15		Não é necessária qualquer modificação da dose							
	< 15		Use com cautela na disfunção renal em estágio terminal							
	Compromisso hepático									
	Disfunção hepática									
	Moderada		Não é necessária qualquer modificação da dose							
	Moderado		Não é necessária qualquer modificação da dose							
	Grave		Reduzir a dose para 300mg por dia (se a dose inicial for de 400mg) ou para 400mg por dia (se a dose inicial tiver sido de 600mg)							
	Diarreia									
	Terceiro Grau		Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Segundo Grau ou menos e reduzir a dose para 300mg por dia (se a dose inicial tiver sido de 400mg) ou para 400mg por dia (se a dose inicial tiver sido de 600mg) para ciclos subsequentes							
Quarto Grau		Omitir imatinibe								
Referência:										
1. Demetri, G.D., M. V. Mehren, C.D. Blanke, et al. 2002. "Efficacy and Safety of Imatinib Mesylate in Advanced Gastrointestinal Stromal Tumors." N Engl J Med 347(7):472-480.										
2. Blanke, C. D., G. D. Demetri, M. V. Mehren, et al. 2008. "Long-Term Results From a Randomized Phase II Trial of Standard- Versus Higher-Dose Imatinib Mesylate for Patients With Unresectable or Metastatic Gastrointestinal Stromal Tumors Expressing KIT." J.Clin Oncol. 26(4):620-625.										
3. Gastrointestinal Stromal Tumor Meta-Analysis, Group. 2010. "Comparison of two doses of imatinib for the treatment of unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumors: a meta-analysis of 1,640 patients." J Clin Oncol 28(7):1247-1253.										
4. Casali, P. G., J. Zalcberg, A. L. Cesne, et al. 2017. "Ten-Year Progression-Free and Overall Survival in Patients With Unresectable or Metastatic GI Stromal Tumors: Long-Term Analysis of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer, Italian Sarcoma Group, and Australasian Gastrointestinal Trials Group Intergroup Phase III Randomized Trial on Imatinib at Two Dose Levels." J.Clin Oncol. 35(15):1713-1720.										

Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo
Regorafenibe	1º.	Regorafenibe Comprimido 40mg	160mg	V.O	1 vez ao dia	D1-D21 Semana de descanso do dia 22 ao dia 28	28 dias	T.L. P.D.	Mínimo	Retirada 30 minutos
	Observações: Escalonamento de dose semanal; iniciando com 120mg/dia até atingir a dose de 160mg/dia. Ajustes posológicos: A dose diária recomendada mais baixa é de 80mg.									
	Recomendações de dosagem renal									
	Cl/Cr (mL/min/1,73m²)		Dose recomendada							
	≥30		Não é necessária modificação de dose							
	<30		Nenhuma modificação de dose é necessária para disfunção renal grave. Este medicamento não foi estudado em pacientes com disfunção renal em estágio terminal.							
	Insuficiência hepática									
	Disfunção hepática no início do estudo:									
	Leve		Não são necessárias reduções de dose							
	Moderado		Dados limitados em doentes com Comprometimento hepático moderado							
	Grave		O regorafenibe não foi estudado em pacientes com insuficiência hepática grave							
	Transaminases (ALT e/ou AST) +/- bilirrubina durante o tratamento:									
	ALT/AST de maior que ULN a 5 x ULN		Continue o tratamento com regorafenibe. Monitore a função hepática semanalmente até que as transaminases retornem a 3 x LSN ou menos.							
	ALT/AST de mais de 5 x LSN a 20 x LSN		Interromper o tratamento até a toxicidade ser resolvida para 3 x LSN ou menos e, se o benefício potencial superar o risco de hepatotoxicidade, reiniciar o regorafenibe da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir o regorafenibe em 40mg (um comprimido). Monitore a função hepática semanalmente por pelo menos 4 semanas. Segunda ocorrência: Interromper o tratamento							
	ALT/AST maior que 20 x LSN		Interrompa o tratamento.							
	ALT/AST superior a 3 x LSN com bilirrubina concomitante superior a 2 x LSN		Descontinuar o tratamento (exceção: os doentes com síndrome de Gilbert que desenvolvem transaminases elevadas devem ser tratados de acordo com as recomendações descritas acima para a respetiva elevação observada de ALT e/ou AST). Monitore a função hepática semanalmente até a resolução ou retorno aos valores basais.							
	Síndrome mão-pé (ligação à síndrome mão-pé] (eritrodisestesia palmar-plantar)									
	Primeiro Grau		Manter o nível de dose e instituir imediatamente medidas de suporte para alívio sintomático; por exemplo, terapia tópica com emolientes, hidratantes e queratolíticos, incluindo creme de ureia (10-40% dependendo da gravidade; por exemplo, creme) ou ácido salicílico contendo creme aquoso.							
	Segundo Grau		Primeira ocorrência: Reduzir o regorafenibe em 40mg (um comprimido) e instituir imediatamente medidas de suporte para alívio sintomático. Se não ocorrer melhoria apesar da redução da dose, interromper a terapêutica durante um mínimo de 7 dias, até a toxicidade passar para Primeiro Grau ou menos. Um novo escalonamento da dose é permitido a critério do médico assistente. Segunda ocorrência: Interromper a terapia até que a toxicidade passe para Primeiro Grau ou menos. Ao retomar o tratamento, reduzir a dose em 40mg (um comprimido). Um novo escalonamento da dose é permitido a critério do médico assistente. Terceira ocorrência: Interromper o tratamento até que a toxicidade passe para Primeiro Grau ou menos. Ao retomar o tratamento, reduzir a dose em 40mg (um comprimido). Um novo escalonamento da dose é permitido a critério do médico assistente. Quarta ocorrência: Interromper o tratamento.							
	Terceiro Grau		Primeira ocorrência: Instituir imediatamente medidas de suporte. Interromper o tratamento durante um mínimo de 7 dias, até a toxicidade passar para Primeiro Grau ou menos. Ao retomar o tratamento, reduzir a dose em 40mg (um comprimido). Um novo escalonamento da dose é permitido a critério do médico assistente. Segunda ocorrência: Instituir imediatamente medidas de suporte. Interromper o tratamento durante um mínimo de 7 dias, até a toxicidade passar para Primeiro Grau ou menos. Ao retomar o tratamento, reduzir a dose em 40mg (um comprimido). Terceira ocorrência: Interromper o tratamento.							
	Hipertensão									
	Primeiro Grau		Considere aumentar a frequência do monitoramento da PA							
	Segundo Grau (Assintomático) (aumento recorrente ou persistente superior a 20mmHG (diastólico) ou superior a 150/100mmHG)		Iniciar terapia anti-hipertensiva e continuar o tratamento. Se a PAD não for inferior a 100mmHG, reduzir a dose em 40mg (um comprimido).							
	Segundo Grau (sintomático) (qualquer aumento superior a 20mmHG (diastólico) ou superior a 150/100mmHG, associado a sintomas)		Iniciar terapia anti-hipertensiva. Interromper o tratamento até que os sintomas desapareçam e a PAD seja inferior a 100mmHG. Se a PAD não estiver controlada, reduzir a dose em 40mg (um comprimido).							

	Terceiro Grau	Interromper o tratamento até que os sintomas desapareçam e a PAD seja inferior a 100mmHG. Aumentar ou adicionar anti-hipertensivos. Reduzir a dose em 40mg (um comprimido) e reiniciar o regorafenibe. Se a PAD não estiver controlada, reduzir a dose em mais 40mg (um comprimido).
	Quarto Grau	Interromper o tratamento
	Diarréia	
	Terceiro Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir o regorafenibe em 40mg (um comprimido) Segunda ocorrência: Reduzir o regorafenibe em 40mg (um comprimido) Terceira ocorrência: Interromper o tratamento
	Quarto Grau	Interromper o tratamento
	Referência: 1. Demetri, G. D., P. Reichardt, Y. K. Kang, et al. 2013. "Efficacy and safety of regorafenib for advanced gastrointestinal stromal tumours after failure of imatinib and sunitinib (GRID): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial." Lancet 381(9863):295-302. 2. De Wit, M., C. B. Boers-Doets, A. Saettini, et al. 2014. "Prevention and management of adverse events related to regorafenib." Support Care Cancer 22(3):837-846.	

Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo
Ripretinibe	1º.	Ripretinibe Comprimido 50mg	150mg	V.O	1 vez ao dia	Contínuo	Contínuo	T.L. P.D.	Mínimo	Retirada 30 minutos
	Ajustes posológicos:									
	Esquema de redução da dose de ripretinibe									
	Dose inicial				150mg uma vez por dia					
	Redução da primeira dose				100mg uma vez por dia					
	A dose mais baixa recomendada é de 100mg por via oral uma vez por dia. Descontinuar permanentemente se não for possível tolerar 100mg por via oral uma vez ao dia. Os doentes que necessitem de um atraso superior a 4 semanas devem descontinuar o ripretinibe.									
	Recomendações de dosagem renal									
	Cl/Cr (mL/min/1,73m²)				Dose recomendada					
	≥ 30				Não é necessária qualquer modificação da dose					
	< 30				Esta droga não foi estudada em pacientes com disfunção renal grave					
	Compromisso hepático									
	Na linha de base:									
	Moderada		Não é necessária qualquer modificação da dose							
	Moderada ou grave		O ripretinibe não foi estudado em doentes com compromisso hepático moderado							
	Síndrome do pé da mão (ligação com a síndrome do pé da mão) (eritrodisestesia palmoplantar)									
	Primeiro Grau		Continuar a dose atual de ripretinibe e instituir imediatamente medidas de suporte para alívio sintomático, por exemplo, terapia tópica com emolientes, hidratantes e queratolíticos, incluindo creme de ureia (10-40%, dependendo da gravidade) ou creme aquoso contendo ácido salicílico.							
	Segundo Grau		Suspender ripretinibe até o Primeiro Grau ou basal. Se recuperado dentro de 7 dias, retome ripretinibe na mesma dose, caso contrário, retome com dose reduzida. Considere o reescalonamento do ripretinibe se mantido no Primeiro Grau ou basal por pelo menos 28 dias. Se a eritrodisestesia palmoplantar se repetir, suspender ripretinibe até o Primeiro Grau ou basal e, em seguida, retomar ripretinibe em uma dose reduzida, independentemente do tempo para melhora.							
	Terceiro Grau		Suspender ripretinibe por pelo menos 7 dias ou até o Primeiro Grau ou basal (máximo de 28 dias). Retome o ripretinibe em dose reduzida. Considere o reescalonamento do ripretinibe se mantido no Primeiro Grau ou basal por pelo menos 28 dias.							
	Hipertensão									
	Primeiro ou Segundo Grau		Continue ripretinibe. Considere aumentar a frequência da monitorização da PA. Se sintomático, suspender ripretinibe até que os sintomas se resolvam e a pressão arterial seja controlada.							
	Terceiro Grau		Se sintomático, suspender ripretinibe até que os sintomas se resolvam e a pressão arterial seja controlada. Se a pressão arterial estiver controlada para o Primeiro Grau ou basal, retome o ripretinibe na mesma dose, caso contrário, retome com uma dose reduzida. Se a hipertensão de Terceiro Grau se repetir, suspender ripretinibe até que os sintomas tenham resolvido e a pressão arterial esteja controlada. Retome o ripretinibe em dose reduzida.							
	Quarto Grau		Descontinuar permanentemente o ripretinibe.							
	Disfunção sistólica do ventrículo esquerdo									
	Terceiro ou Quarto Grau		Descontinuar permanentemente o ripretinibe.							
	Artralgia e mialgia									
	Segundo Grau		Suspender ripretinibe até o Primeiro Grau ou basal. Se recuperado dentro de 7 dias, retome ripretinibe na mesma dose, caso contrário, retome com dose reduzida. Considere o reescalonamento do ripretinibe se mantido no Primeiro Grau ou basal por pelo menos 28 dias. Se a artralgia ou mialgia se repetirem, suspender ripretinibe até o Primeiro Grau ou basal e, em seguida, retomar ripretinibe em uma dose reduzida, independentemente do tempo para melhora.							
	Terceiro Grau		Suspender ripretinibe por pelo menos 7 dias ou até o Primeiro Grau ou basal (máximo de 28 dias). Retome o ripretinibe em dose reduzida. Considere o reescalonamento do ripretinibe se mantido no Primeiro Grau ou basal por pelo menos 28 dias.							
	Outras reações adversas									
	Terceiro ou Quarto Grau		Suspender ripretinibe até o Primeiro Grau ou basal (máximo de 28 dias) e, em seguida, retomar ripretinibe em uma dose reduzida, caso contrário, descontinuar permanentemente. Considere o reescalonamento de ripretinibe se não houver recorrência por pelo menos 28 dias. Se o Terceiro Grau ou 4 se repetir, interrompa permanentemente.							
	Referência: 1. Blay, J., C. Serrano, M. C. Heinrich, et al. 2020. "Ripretinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumours (INVICTUS): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial." Lancet Oncol 21(7):923-934. Read abstract 2. Bauer, S., R. L. Jones, J. Y. Blay, et al. 2022. "Ripretinib Versus Sunitinib in Patients With Advanced Gastrointestinal Stromal Tumor After Treatment With Imatinib (INTRIGUE): A Randomized, Open-Label, Phase III Trial." J Clin Oncol 40(34):3918-3928.									

Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo
Sunitinibe	1º.	Sunitinibe Cápsulas 12,5mg 25mg 50mg	50mg	V.O	1 vez ao dia	D1-D28	42 dias	T.L. P.D.	Mínimo	Retirada 30 minutos
	Ajustes posológicos:									
	Reduza a dose de sunitinibe em 12,5mg até um mínimo de 25mg se coadministrado com um Grave inibidor do CYP3A4.									
	Aumente a dose em incrementos de 12,5mg até um máximo de 87,5mg se coadministrada com um indutor Grave do CYP3A4.									
	Toxicidade hematológica									
	Contagem Absoluta de Neutrófilos x 10⁹/L (exame de sangue pré-tratamento)									
	1.000 a menos de 1,5	O tratamento deve continuar se o paciente estiver clinicamente bem								
	500 a menos de 1.000	Adiar o tratamento até que a Contagem Absoluta de Neutrófilos seja maior ou igual a 1,5								
	menos de 500	Adiar o tratamento até que a Contagem Absoluta de Neutrófilos seja maior ou igual a 1,5 e reduzir o sunitinibe em 12,5mg nos ciclos subsequentes								
	Neutropenia febril	Adiar o tratamento até que a Contagem Absoluta de Neutrófilos seja maior ou igual a 1,5 e reduzir o sunitinibe em 12,5mg nos ciclos subsequentes								
	Plaquetas x 10⁹/L (exame de sangue pré-tratamento)									
	75 a menos de 100	Não é necessária modificação de dose								
	50 a menos de 75	Adiar o tratamento até que as plaquetas sejam maiores ou iguais a 50								
	menos de 50	Adiar o tratamento até que as plaquetas sejam maiores ou iguais a 50 e reduzir o sunitinibe em 12,5mg nos ciclos subsequentes								
	Recomendações de dosagem renal									
	Não é necessária redução da dose na disfunção renal.									
	Insuficiência hepática									
	Não é necessário ajuste da dose inicial na insuficiência hepática leve a moderada O sunitinibe não foi estudado em pacientes com insuficiência hepática grave									
	Mucosite e estomatite									
	Terceiro Grau	Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir o sunitinibe em 12,5mg Terceira ocorrência: Descontinuar o sunitinibe								
	Quarto Grau	Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir o sunitinibe em 12,5mg nos ciclos subsequentes ou descontinuar o sunitinibe								
	Diarréia									
	Terceiro Grau	Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir o sunitinibe em 12,5mg Terceira ocorrência: Descontinuar o sunitinibe								
	Quarto Grau	Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir o sunitinibe em 12,5mg nos ciclos subsequentes ou descontinuar o sunitinibe								
	Síndrome mão-pé (ligação à síndrome mão-pé (eritrodisestesia palmar-plantar)									
Segundo Grau	Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir o sunitinibe em 12,5mg Terceira ocorrência: Descontinuar o sunitinibe									
Terceiro Grau	Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir o sunitinibe em 12,5mg nos ciclos subsequentes ou descontinuar o sunitinibe									
Toxicidade cardíaca										
Declínio assintomático da Fração de Ejeção Ventricular* (Fração de Ejeção Ventricular inferior a 50% ou superior a 20% abaixo do valor basal)	Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir o sunitinibe em 12,5mg nos ciclos subsequentes (se não houver melhora na Fração de Ejeção Ventricular, suspender o sunitinibe)									
Declínio sintomático da Fração de Ejeção Ventricular	Cessar sunitinibe									
Referência:										
1. Bose, D., F. Meric-Bernstam, W. Hofstetter, et al. 2010. "Vascular endothelial growth factor targeted therapy in the perioperative setting: implications for patient care." Lancet Oncol 11(4):373-382.										
2. Demetri, G. D., A. T. van Oosterom, et al. 2006. "Efficacy and safety of sunitinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumour after failure of imatinib: a randomised controlled trial." Lancet. 368(9544): 1329-1338.										

16.10 Tumores Neuroendócrinos

Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo
Acetato de Lanreotida	1º.	Acetato de Lanreotida	60-120mg	S.C	N.A	D1	28 dias	T.L. P.D.	Mínimo	Aplicação 60 minutos
	Nenhuma modificação de dose na insuficiência renal e hepática. Referência: 1. Caplin, M. E., M. Pavel, J. B. Cwikla, et al. 2014. "Lanreotide in metastatic enteropancreatic neuroendocrine tumors." N Engl J Med 371(3):224-233. 2. Vinik, A. I., E. M. Wolin, N. Liyanage, et al. 2016. "Evaluation of Lanreotide Depot/Autogel Efficacy and Safety as a Carcinoid Syndrome Treatment (Elect): A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial." Endocr Pract 22(9):1068-1080. 3. Ludlam, W. H. and L. Anthony. 2011. "Safety review: dose optimization of somatostatin analogs in patients with acromegaly and neuroendocrine tumors." Adv Ther 28(10):825-841. 4. Wolin E.M. P.M., M. Pawel, J.B. Cwikla, et al. 2017. "Final progression-free survival (PFS) analyses for lanreotide autogel/depot 120mg in metastatic enteropancreatic neuroendocrine tumors (NETs): The CLARINET extension study." J Clin Oncol 35(15):4089-4089. 5. Martín-Richard, M., B. Massutí, E. Pineda, et al. 2013. "Antiproliferative effects of lanreotide autogel in patients with progressive, well-differentiated neuroendocrine tumours: a Spanish, multicentre, open-label, single arm phase II study." BMC Cancer 13(1):427. 6. Ruzsniewski, P., S. Ish-Shalom, M. Wymenga, et al. 2004. "Rapid and sustained relief from the symptoms of carcinoid syndrome: results from an open 6-month study of the 28-day prolonged-release formulation of lanreotide." Neuroendocrinology 80(4):244-251. 7. Kang, J., C. Yoo, H. S. Hwang, et al. 2019. "Efficacy and safety of lanreotide in Korean patients with metastatic, well-differentiated gastroenteropancreatic-neuroendocrine tumors: a retrospective analysis." Invest New Drugs 37(4):763-770. 8. Ruzsniewski, P., J. W. Valle, C. Lombard-Bohas, et al. 2016. "Patient-reported outcomes with lanreotide Autogel/Depot for carcinoid syndrome: An international observational study." Dig Liver Dis 48(5):552-558. 9. Chadha, M. K., J. Lombardo, T. Mashtare, et al. 2009. "High-dose octreotide acetate for management of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors." Anticancer Res 29(10):4127-4130. 10. Clinical Oncological Society of Australia (COSA) 2010. "Guidelines for the diagnosis and management of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours (GEP NETs).									

Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo
Capecitabina Temozolamida	1º.	Ondansetrona Comprimido 8mg	8mg	V.O	N.A	D1-D14	28 dias	P.D. T.L.	Baixo	3:00
	2º.	Temozolamida Cápsulas 5mg, 20mg 100mg, 140mg 180mg, 250mg	100mg/m²/dose Ou 200mg/m²/1x dia	V.O	12/12h	D1-D14				
	3º.	Capecitabina Comprimido 150mg 500mg	1500mg/m²	V.O	Tomadas 12/12 horas	D1-D14				
	Considerar doses mais baixas (capecitabina 600mg/m² e temozolomida 75mg/m²) se extensa quimioterapia/radioterapia prévia. A dosagem pode exigir arredondamento para a dose de comprimido/cápsula mais próxima para permitir a administração de uma dose mensurável.									
	Ajustes posológicos:									
	Toxicidade hematológica									
	Contagem Absoluta de Neutrófilos x 10 ⁹ /L (exame de sangue pré-tratamento)									
	1.000 a menos de 1.500		O tratamento deve continuar se o paciente estiver clinicamente bem;							
	500 a menos de 1.000		Retardar o tratamento até a recuperação							
	menos de 500		Atrasar o tratamento até a recuperação e considerar a redução de capecitabina e temozolomida em 25% para ciclos subsequentes							
Neutropenia febril ou atraso prévio para mielossupressão		Atrasar o tratamento até a recuperação e considerar a redução de capecitabina e temozolomida em 25% para ciclos subsequentes								
Plaquetas x 10 ⁹ /L (exame de sangue pré-tratamento)										
75 a menos de 100		A recomendação geral é adiar, no entanto, se o paciente estiver clinicamente bem, pode ser apropriado continuar o tratamento;								
50 a menos de 75		Retardar o tratamento até a recuperação								
menos de 50		Atrasar o tratamento até a recuperação e considerar a redução de capecitabina e temozolomida em 25% para ciclos subsequentes								
Recomendações de dosagem renal										
Cl/Cr (mL/min/1,73m²)		Temozolamida				Capecitabina				
≥60		Dose completa				Dose completa				
45-59		Dose completa				Considere uma redução de 25%				
30-44		Dose completa				Considere uma redução de 25%				
15-29		Omitir temozolamida				Considere uma redução de 50% ou omitir				
<15 (sem terapia de substituição renal)		Omitir temozolamida				Omitir capecitabina				
Comprometimento hepático										
Disfunção hepática										
Moderada		Não são necessárias modificações da dose								
Moderado		Reduzir a capecitabina em 25%								
Grave		Reduzir a capecitabina em 50%								
Hiperbilirrubinemia de grau ou 4 relacionada ao tratamento		Adiar o tratamento até que a toxicidade se resolva para o Segundo Grau ou menos								
Mucosite e estomatite										
Segundo Grau		Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir as doses para ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução da dose; Segunda ocorrência: Reduzir capecitabina em 25% Terceira ocorrência: Reduzir capecitabina em 50% Quarta ocorrência: Omitir capecitabina								
Terceiro ou Quarto Grau		Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir as doses para ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir capecitabina em 50%; Segunda ocorrência: Omitir capecitabina								
Diarréia										

	Segundo Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir a capecitabina em 25% Terceira ocorrência: Reduzir a capecitabina em 50% Quarta ocorrência: Omitir capecitabina
	3ª ou Quarto Grau	Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir a capecitabina em 50% Segunda ocorrência: Omitir a capecitabina
Síndrome mão-pé (ligação à síndrome mão-pé) (eritrodisestesia palmar-plantar)		
	Segundo Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir capecitabina em 25% Terceira ocorrência: Reduzir capecitabina em 50% Quarta ocorrência: Omitir capecitabina
	Terceiro Grau	Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir a capecitabina em 50% Segunda ocorrência: Omitir a capecitabina
Referência: 1. Fine, R. L. , A. P. Gulati, D. Tsushima, et al. 2014. "Prospective phase II study of capecitabine and temozolomide (CAPTEM) for progressive, moderately, and well-differentiated metastatic neuroendocrine tumors." ASCO Meeting Abstracts 32(3_suppl):179. 2. de Mestier, L., T. Walter, C. Evrard, et al. 2020. "Temozolomide Alone or Combined with Capecitabine for the Treatment of Advanced Pancreatic Neuroendocrine Tumor." Neuroendocrinology 110(1-2):83-91. 3. Thomas, K., B. A. Voros, M. Meadows-Taylor, et al. 2020. "Outcomes of Capecitabine and Temozolomide (CAPTEM) in Advanced Neuroendocrine Neoplasms (NENs)." Cancers (Basel) 12(1). 4. Chatzellis, E., A. Angelousi, K. Daskalakis, et al . 2019. "Activity and Safety of Standard and Prolonged Capecitabine/Temozolomide Administration in Patients with Advanced Neuroendocrine Neoplasms." Neuroendocrinology 109(4):333-345. 5. Kunz, P. L., P. J. Catalano, H. Nimeiri, et al. 2018. "A randomized study of temozolomide or temozolomide and capecitabine in patients with advanced pancreatic neuroendocrine tumors: A trial of the ECOG-ACRIN Cancer Research Group (E2211)." J Clin Oncol 36(15_suppl):4004-4004. 6. Abbasi, S., A. Kashashna and H. Albaba. 2014. "Efficacy of capecitabine and temozolomide combination in well-differentiated neuroendocrine tumors: Jordan experience." Pancreas 43(8):1303-1305. 7. Saif, M. W., K. Kaley, M. Brennan, et al. 2013. "A retrospective study of capecitabine/temozolomide (CAPTEM) regimen in the treatment of metastatic pancreatic neuroendocrine tumors (pNETs) after failing previous therapy." JOP 14(5):498-501. 8. Fine, R. L., A. P. Gulati, B. A. Krantz, et al. 2013. "Capecitabine and temozolomide (CAPTEM) for metastatic, well-differentiated neuroendocrine cancers: The Pancreas Center at Columbia University experience." Cancer Chemother Pharmacol 71(3):663-670. 9. Strosberg, J. R., R. L. Fine, J. Choi, et al. 2011. "First-line chemotherapy with capecitabine and temozolomide in patients with metastatic pancreatic endocrine carcinomas." Cancer 117(2):268-275. 10. Lu, Y., Z. Zhao, J. Wang, et al. 2018. "Safety and efficacy of combining capecitabine and temozolomide (CAPTEM) to treat advanced neuroendocrine neoplasms: A meta-analysis." Medicine (Baltimore) 97(41):e12784.		

Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo	
Carboplatina Etoposídeo	1º.	Akynzeo 300mg/0,56mg (não SUS) Cápsula ou	1 Cápsula	V.O	N.A	D1	21 dias	6 ciclos	Alto	3:30	
		Ondansetrona	16mg	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1-D3					
	2º.	Dexametasona	10mg								
	3º.	Etoposídeo	100mg/m²/dia	E.V S.F 0,9% 500mL S/PVC [0,2-0,4mg/mL]	60 minutos	D1-D3					
	4º.	Carboplatina	AUC 5	E.V S.G 5% 500mL [0,5-10mg/mL]	60 minutos	D1					
	5º.	S.F 0,9%	1 Frasco	E.V S.F 0,9% 100mL	10 minutos	D1					
	6º.	Ondansetrona Comprimido 8mg	8mg	V.O	N.A	D4-D6 12/12 horas SUS					
	Ajustes posológicos:										
	Toxicidade hematológica										
	Contagem Absoluta de Neutrófilos x 10³/L (exame de sangue pré-tratamento)										
	500 a menos de 1.000			Adiar o tratamento até a recuperação							
	menos de 500			Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir a carboplatina e o etoposídeo em 25% nos ciclos subsequentes							
	Neutropenia febril			Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir a carboplatina e o etoposídeo em 25% nos ciclos subsequentes							
	Plaquetas x 10³/L (exame de sangue pré-tratamento)										
75 a menos de 100			O tratamento deve continuar se o paciente estiver clinicamente bem.								
50 a menos de 75			Adiar o tratamento até a recuperação								
menos de 50			Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir a carboplatina e o etoposídeo em 25% nos ciclos subsequentes								
Insuficiência renal											
Cr/Cl (mL/min)											
30 a menos de 50			Reduzir o etoposídeo em 25% e a carboplatina recalcular a dose de carboplatina usando a fórmula de Calvert								
menos de 30			Reduzir o etoposídeo em 50% e recalcular a dose de carboplatina usando a fórmula de Calvert								
Insuficiência hepática											
Disfunção hepática											
Leve			Reduzir o etoposídeo em 25%								
Moderado			Reduzir o etoposídeo em 50%								
Grave			Omitir etoposídeo								
Mucosite e estomatite											
Segundo Grau			Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução Segunda ocorrência: Reduzir carboplatina e etoposídeo em 25% Terceira ocorrência: Reduzir carboplatina e etoposídeo em 50% Quarta ocorrência: Cessar o tratamento								
Terceiro ou Quarto Grau			Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir carboplatina e etoposídeo em 50% Segunda ocorrência: Interromper o tratamento								
Referência:											
1. Strosberg, J. R., D. Coppola, D. S. Klimstra, et al. 2010. "The NANETS consensus guidelines for the diagnosis and management of poorly differentiated (high-grade) extrapulmonary neuroendocrine carcinomas." Pancreas 39(6):799-800.											
2. Frizziero, M., F. Spada, A. Lamarca, et al. 2019. "Carboplatin in Combination with Oral or Intravenous Etoposide for Extra-Pulmonary, Poorly-Differentiated Neuroendocrine Carcinomas." Neuroendocrinology 109(2):100-112.											
3. Olsen, I. H., S. W. Langer, I. Jepsen, et al. 2012. "First-line treatment of patients with disseminated poorly differentiated neuroendocrine carcinomas with carboplatin, etoposide, and vincristine: a single institution experience." Acta Oncol 51(1):97-100.											

	4. Iwasa, S., C. Morizane, T. Okusaka, et al. 2010. "Cisplatin and etoposide as first-line chemotherapy for poorly differentiated neuroendocrine carcinoma of the hepatobiliary tract and pancreas." <i>Jpn J Clin Oncol</i> 40(4):313-318. 5. Fjallskog, M. L., D. P. Granberg, S. L. Welin, et al. 2001. "Treatment with cisplatin and etoposide in patients with neuroendocrine tumors." <i>Cancer</i> 92(5):1101-1107. 6. Mitry, E., E. Baudin, M. Ducreux, et al. 1999. "Treatment of poorly differentiated neuroendocrine tumours with etoposide and cisplatin." <i>Br J Cancer</i> 81(8):1351-1355. 7. Rossi, A., M. Di Maio, P. Chiodini, et al. 2012. "Carboplatin- or cisplatin-based chemotherapy in first-line treatment of small-cell lung cancer: the COCIS meta-analysis of individual patient data." <i>J Clin Oncol</i> 30(14):1692-1698.



Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo																							
Cisplatina Etoposídeo	1º.	Akynzeo 300mg/0,56mg (não SUS) Cápsula ou	1 Cápsula	V.O	N.A	D1	21 dias	6 ciclos	Alto	3:30																							
		Ondansetrona	16mg	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1-D3																											
	2º.	Dexametasona	10mg																														
	4º.	Etoposídeo	100mg/m²/dia	E.V S.F 0,9% 500mL S/PVC [0,2-0,4mg/mL]	60 minutos	D1-D3																											
	5º.	Cloreto de Potássio 19,1%	2 Ampolas	E.V S.F 0,9% 1000mL	180 minutos	D1																											
		Sulfato de Magnésio 10% 1000mg	1 Ampola																														
	6º.	Cisplatina	80mg/m²	E.V S.F 0,9% 500mL	180 minutos	D1																											
	6º.	Manitol 20%	1 Frasco	250mL	180 minutos	D1																											
	7º.	Hidratação	1 Frasco	E.V S.F 0,9% 1000mL	50 minutos	D1																											
	8º.	S.F 0,9%	1 Frasco	E.V S.F 0,9% 100mL	10 minutos	D2, D3																											
	9º.	Ondansetrona Comprimido 8mg	8mg	V.O	N.A	D4-D6 12/12 horas SUS																											
	Anotações: A dose total de cisplatina pode ser fracionada e administrada ao longo de 2 dias. A substituição do etoposídeo oral pelo etoposídeo intravenoso NÃO é recomendada neste esquema. Ajustes posológicos:																																
	<table><tr><th colspan="2">Toxicidade hematológica</th></tr><tr><th colspan="2">Contagem Absoluta de Neutrófilos x 10⁹/L (exame de sangue pré-tratamento)</th></tr><tr><td>500 a menos de 1.000</td><td>Adiar o tratamento até a recuperação</td></tr><tr><td>menos de 500</td><td>Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir a cisplatina e o etoposídeo em 25% nos ciclos subsequentes</td></tr><tr><td>Neutropenia febril</td><td>Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir a cisplatina e o etoposídeo em 25% nos ciclos subsequentes</td></tr><tr><th colspan="2">Plaquetas x 10⁹/L (exame de sangue pré-tratamento)</th></tr><tr><td>75 a menos de 100</td><td>O tratamento deve continuar se o paciente estiver clinicamente bem.</td></tr><tr><td>50 a menos de 75</td><td>Adiar o tratamento até a recuperação</td></tr><tr><td>menos de 50</td><td>Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir a cisplatina e o etoposídeo em 25% nos ciclos subsequentes</td></tr></table>											Toxicidade hematológica		Contagem Absoluta de Neutrófilos x 10 ⁹ /L (exame de sangue pré-tratamento)		500 a menos de 1.000	Adiar o tratamento até a recuperação	menos de 500	Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir a cisplatina e o etoposídeo em 25% nos ciclos subsequentes	Neutropenia febril	Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir a cisplatina e o etoposídeo em 25% nos ciclos subsequentes	Plaquetas x 10 ⁹ /L (exame de sangue pré-tratamento)		75 a menos de 100	O tratamento deve continuar se o paciente estiver clinicamente bem.	50 a menos de 75	Adiar o tratamento até a recuperação	menos de 50	Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir a cisplatina e o etoposídeo em 25% nos ciclos subsequentes				
	Toxicidade hematológica																																
	Contagem Absoluta de Neutrófilos x 10 ⁹ /L (exame de sangue pré-tratamento)																																
	500 a menos de 1.000	Adiar o tratamento até a recuperação																															
	menos de 500	Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir a cisplatina e o etoposídeo em 25% nos ciclos subsequentes																															
	Neutropenia febril	Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir a cisplatina e o etoposídeo em 25% nos ciclos subsequentes																															
Plaquetas x 10 ⁹ /L (exame de sangue pré-tratamento)																																	
75 a menos de 100	O tratamento deve continuar se o paciente estiver clinicamente bem.																																
50 a menos de 75	Adiar o tratamento até a recuperação																																
menos de 50	Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir a cisplatina e o etoposídeo em 25% nos ciclos subsequentes																																
<table><tr><th colspan="2">Insuficiência renal</th></tr><tr><th colspan="2">Cr/Cl (mL/min)</th></tr><tr><td>30 a menos de 50</td><td>Reduzir o etoposídeo em 25% e a cisplatina em 50% ou considerar substituir a cisplatina por carboplatina</td></tr><tr><td>menos de 30</td><td>Reduzir o etoposídeo em 50% e omitir a cisplatina; considere substituir cisplatina por carboplatina</td></tr><tr><th colspan="2">Insuficiência hepática</th></tr><tr><th colspan="2">Disfunção hepática</th></tr><tr><td>Leve</td><td>Reduzir o etoposídeo em 25%</td></tr><tr><td>Moderado</td><td>Reduzir o etoposídeo em 50%</td></tr><tr><td>Grave</td><td>Omitir etoposídeo</td></tr></table>											Insuficiência renal		Cr/Cl (mL/min)		30 a menos de 50	Reduzir o etoposídeo em 25% e a cisplatina em 50% ou considerar substituir a cisplatina por carboplatina	menos de 30	Reduzir o etoposídeo em 50% e omitir a cisplatina; considere substituir cisplatina por carboplatina	Insuficiência hepática		Disfunção hepática		Leve	Reduzir o etoposídeo em 25%	Moderado	Reduzir o etoposídeo em 50%	Grave	Omitir etoposídeo					
Insuficiência renal																																	
Cr/Cl (mL/min)																																	
30 a menos de 50	Reduzir o etoposídeo em 25% e a cisplatina em 50% ou considerar substituir a cisplatina por carboplatina																																
menos de 30	Reduzir o etoposídeo em 50% e omitir a cisplatina; considere substituir cisplatina por carboplatina																																
Insuficiência hepática																																	
Disfunção hepática																																	
Leve	Reduzir o etoposídeo em 25%																																
Moderado	Reduzir o etoposídeo em 50%																																
Grave	Omitir etoposídeo																																
<table><tr><th colspan="2">Neuropatia periférica</th></tr><tr><td>Segundo Grau</td><td>Reduzir a cisplatina em 25%; se persistir, reduzir a cisplatina em 50%</td></tr><tr><td>Terceiro ou Quarto Grau</td><td>Omitir cisplatina</td></tr></table>											Neuropatia periférica		Segundo Grau	Reduzir a cisplatina em 25%; se persistir, reduzir a cisplatina em 50%	Terceiro ou Quarto Grau	Omitir cisplatina																	
Neuropatia periférica																																	
Segundo Grau	Reduzir a cisplatina em 25%; se persistir, reduzir a cisplatina em 50%																																
Terceiro ou Quarto Grau	Omitir cisplatina																																
<table><tr><th colspan="2">Mucosite e estomatite</th></tr><tr><td>Segundo Grau</td><td>Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para</td></tr></table>											Mucosite e estomatite		Segundo Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para																			
Mucosite e estomatite																																	
Segundo Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para																																

		os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução Segunda ocorrência: Reduzir cisplatina e etoposídeo em 25% Terceira ocorrência: Reduzir cisplatina e etoposídeo em 50% Quarta ocorrência: Cessar o tratamento
	Terceiro ou Quarto Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir cisplatina e etoposídeo em 50% Segunda ocorrência: Interromper o tratamento
Referência: 1. Yamaguchi, T., N. Machida, C. Morizane, et al. 2014. "Multicenter retrospective analysis of systemic chemotherapy for advanced neuroendocrine carcinoma of the digestive system." Cancer Sci 105(9):1176-1181. 2. Iwasa, S., C. Morizane, T. Okusaka, et al. 2010. "Cisplatin and etoposide as first-line chemotherapy for poorly differentiated neuroendocrine carcinoma of the hepatobiliary tract and pancreas." Jpn J Clin Oncol 40(4):313-318. 3. Fjallskog, M. L., D. P. Granberg, S. L. Welin, et al. 2001. "Treatment with cisplatin and etoposide in patients with neuroendocrine tumors." Cancer 92(5):1101-1107. 4. Mitry, E., E. Baudin, M. Ducreux, et al. 1999. "Treatment of poorly differentiated neuroendocrine tumours with etoposide and cisplatin." Br J Cancer 81(8):1351-1355. 5. Rossi, A., M. Di Maio, P. Chiodini, et al. 2012. "Carboplatin- or cisplatin-based chemotherapy in first-line treatment of small-cell lung cancer: the COCIS meta-analysis of individual patient data." J Clin Oncol 30(14):1692-1698.		

Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo																
Etiltelotristático	1º.	Telotristate Etílico	250mg	V.O	V.O	3 vezes ao dia	Contínuo	T.L. P.D.	Mínimo	Retirada 30 minutos																
	Anotações: O telotristate etílico não tem qualquer efeito comprovado no controlo da doença subjacente. A resposta clínica é geralmente alcançada dentro de 12 semanas após o tratamento. A continuação do tratamento deve ser reavaliada se não houver resposta dentro de 12 semanas																									
	Ajustes posológicos:																									
	<table><tr><th colspan="2">Recomendações de dosagem renal</th></tr><tr><td>Cl/Cr (mL/min/1,73m²)</td><td>Dose recomendada</td></tr><tr><td>≥ 15</td><td>Não é necessária qualquer modificação da dose</td></tr><tr><td>< 15</td><td>Esta droga não foi estudada em pacientes com disfunção renal em estágio terminal</td></tr><tr><th colspan="2">Compromisso hepático</th></tr><tr><td>Moderada</td><td>Considere reduzir a dose para 250mg duas vezes por dia de acordo com a tolerabilidade</td></tr><tr><td>Moderado</td><td>Considere reduzir a dose para 250mg uma vez por dia de acordo com a tolerabilidade</td></tr><tr><td>Grave</td><td>Não recomendado, pois não há dados disponíveis</td></tr></table>										Recomendações de dosagem renal		Cl/Cr (mL/min/1,73m²)	Dose recomendada	≥ 15	Não é necessária qualquer modificação da dose	< 15	Esta droga não foi estudada em pacientes com disfunção renal em estágio terminal	Compromisso hepático		Moderada	Considere reduzir a dose para 250mg duas vezes por dia de acordo com a tolerabilidade	Moderado	Considere reduzir a dose para 250mg uma vez por dia de acordo com a tolerabilidade	Grave	Não recomendado, pois não há dados disponíveis
	Recomendações de dosagem renal																									
	Cl/Cr (mL/min/1,73m²)	Dose recomendada																								
	≥ 15	Não é necessária qualquer modificação da dose																								
	< 15	Esta droga não foi estudada em pacientes com disfunção renal em estágio terminal																								
	Compromisso hepático																									
	Moderada	Considere reduzir a dose para 250mg duas vezes por dia de acordo com a tolerabilidade																								
Moderado	Considere reduzir a dose para 250mg uma vez por dia de acordo com a tolerabilidade																									
Grave	Não recomendado, pois não há dados disponíveis																									
Referência: 1. Ipsen Pty Ltd. Telotristat ethyl product information. 2018. 2. Kulke, M. H., D. Hörsch, M. E. Caplin, et al. 2017. "Telotristat Ethyl, a Tryptophan Hydroxylase Inhibitor for the Treatment of Carcinoid Syndrome." J Clin Oncol 35(1):14-23. 3. Pavel, M., D. J. Gross, M. Benavent, et al. 2018. "Telotristat ethyl in carcinoid syndrome: safety and efficacy in the TELECAST phase 3 trial." Endocr Relat Cancer 25(3):309-322.																										

Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo
Everolimus	1º.	Everolimus 2,5mg 5mg 10mg	10mg	V.O	1 vez ao dia	Contínuo	Contínuo	T.L. P.D.	Mínimo	Retirada 30 minutos
	Ajustes posológicos:									
	Toxicidade hematológica									
	Contagem Absoluta de Neutrófilos x 10º/L (exame de sangue pré-tratamento)									
	1.000 a menos de 1.500			O tratamento deve continuar se o paciente estiver clinicamente bem						
	500 a menos de 1.000			Adiar o tratamento até a recuperação						
	menos de 500			Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir o everolimus para 5mg uma vez ao dia nos ciclos subsequentes						
	Neutropenia febril			Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir o everolimus para 5mg uma vez ao dia nos ciclos subsequentes						
	Plaquetas x 10º/L (exame de sangue pré-tratamento)									
	75 a menos de 100			Se o paciente estiver clinicamente bem pode ser apropriado continuar o tratamento						
	50 a menos de 75			Adiar o tratamento até a recuperação						
	25 a menos de 50			Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir o everolimus para 5mg uma vez ao dia nos ciclos subsequentes						
	menos de 25			Omitir everolimus						
	Recomendações de dosagem renal									
	Cl/Cr (mL/min/1,73m²)			Everolimus						
	≥60			Dose completa						
	45-59			Dose completa Aumento do risco de eventos adversos renais						
	30-44			Dose completa Aumento do risco de eventos adversos renais						
	15-29			Dose completa Aumento do risco de eventos adversos renais						
	<15 (sem terapia de substituição renal)			Reduzir dose para próximo nível						
	Insuficiência hepática									
	Disfunção hepática									
	Leve			Não são necessárias modificações de dose						
	Moderado			Reduza o everolimus para 5mg uma vez ao dia						
	Grave			Omitir everolimus						
	Mucosite e estomatite									
	O uso preventivo de enxaguante bucal à base de esteróides pode ajudar o paciente a evitar alteração ou interrupção da dose Gerenciar com tratamentos bucais analgésicos tópicos (por exemplo, benzocaína, lidocaína, etc.) com ou sem corticosteróides tópicos (por exemplo, pasta oral de tricaninolona) Evite usar agentes que contenham álcool, peróxido de hidrogênio, iodo e derivados de tomilho									
	Segundo Grau			Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir everolimus para 5mg uma vez ao dia Terceira ocorrência: Reduzir everolimus para 5mg em dias alternados Quarta ocorrência: Suspender everolimus						
	Terceiro Grau			Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir everolimus para 5mg uma vez ao dia Segunda ocorrência: Descontinuar everolimus						
	Quarto Grau			Descontinuar everolimus						
	Diarréia									
	Segundo Grau			Atrasar o tratamento até que a toxicidade seja resolvida para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir everolimus para 5mg uma vez ao dia Terceira ocorrência: Reduzir everolimus para 5mg em dias alternados						

		Quarta ocorrência: Suspende everolimus
	Terceiro Grau	Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir everolimus para 5mg uma vez ao dia Segunda ocorrência: Descontinuar everolimus
	Quarto Grau	Descontinuar

Pneumonite (não infecciosa)		
	Segundo Grau	Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir everolimus para 5mg uma vez ao dia Segunda ocorrência: Descontinuar everolimus
	Terceiro ou Quarto Grau	Descontinuar

Referência:

1. Peterson, D., C. Boers-Doets, R. Bensadoun, et al. 2015. "Management of oral and gastrointestinal mucosal injury: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up". Annals of Onc 26 (Supp 5): v139-v151.

2. Rugo, H. S., L. Seneviratne, J. T. Beck, et al. 2017. "Prevention of everolimus-related stomatitis in women with hormone receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer using dexamethasone mouthwash (SWISH): a single-arm, phase 2 trial." Lancet Oncol 18(5):654-662.

3. Yao, J. C., M. H. Shah, T. Ito, et al. 2011. "Everolimus for advanced pancreatic neuroendocrine tumors." N Engl J Med 364(6):514-523.

4. Yao, JC, M Pavel, C Lombard-Bohas, et al. 2014. "Everolimus for the treatment of advanced pancreatic neuroendocrine tumors: final overall survival results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter phase III trial (RADIANT-3)." Ann Oncol 25(4):11320.

Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo
Octreotida	1º.	Octreotide LAR	30	S.C ou I.M	N.A	D1	28 dias	T.L. P.D.	Mínimo	Aplicação 60 minutos
	Nenhuma modificação de dose na insuficiência renal e hepática. Anotações: Doses de 100 a 600mcg/dia em 2 a 4 doses fracionadas são administradas na síndrome carcinoide. Se for necessário controle adicional dos sintomas, pode aumentar dobrando a dose a cada 3 a 4 dias até que os sintomas sejam controlados. Faixa usual: 50-750mcg/dia. Referência: 1. Ludlam, W. H. and L. Anthony. 2011. "Safety review: dose optimization of somatostatin analogs in patients with acromegaly and neuroendocrine tumors." Adv Ther 28(10):825-841. 2. Wolin E.M. P.M., M. Pawel, J.B. Cwikla, et al. 2017. "Final progression-free survival (PFS) analyses for lanreotide autogel/depot 120mg in metastatic enteropancreatic neuroendocrine tumors (NETs): The CLARINET extension study." J Clin Oncol 35(15):4089-4089. 3. Caplin, M. E., M. Pavel, J. B. Cwikla, et al. 2014. "Lanreotide in metastatic enteropancreatic neuroendocrine tumors." N Engl J Med 371(3):224-233. 4. Rinke, A., H. H. Muller, C. Schade-Brittinger, et al. 2009. "Placebo-controlled, double-blind, prospective, randomized study on the effect of octreotide LAR in the control of tumor growth in patients with metastatic neuroendocrine midgut tumors: a report from the PROMID Study Group." J Clin Oncol 27(28):4656-4663. 5. Rubin, J., J. Ajani, W. Schirmer, et al. 1999. "Octreotide acetate long-acting formulation versus open-label subcutaneous octreotide acetate in malignant carcinoid syndrome." J Clin Oncol 17(2):600-606. 6. Chadha, M. K., J. Lombardo, T. Mashtare, et al. 2009. "High-dose octreotide acetate for management of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors." Anticancer Res 29(10):4127-4130.									

Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo
Sunitinibe	1º.	Sunitinibe Cápsulas 12,5mg 25mg 50mg	37,5mg	V.O	1 vez ao dia	D1-D28	42 dias	T.L. P.D.	Mínimo	Retirada 30 minutos
	Ajustes posológicos:									
	Reduza a dose de sunitinibe em 12,5mg até um mínimo de 25mg se coadministrado com um Grave inibidor do CYP3A4.									
	Aumente a dose em incrementos de 12,5mg até um máximo de 62,5mg se coadministrada com um indutor Grave do CYP3A4.									
	Toxicidade hematológica									
	Contagem Absoluta de Neutrófilos x 10⁹/L (exame de sangue pré-tratamento)									
	1.000 a menos de 1,5	O tratamento deve continuar se o paciente estiver clinicamente bem								
	500 a menos de 1.000	Adiar o tratamento até que a Contagem Absoluta de Neutrófilos seja maior ou igual a 1,5								
	menos de 500	Adiar o tratamento até que a Contagem Absoluta de Neutrófilos seja maior ou igual a 1,5 e reduzir o sunitinibe em 12,5mg nos ciclos subsequentes								
	Neutropenia febril	Adiar o tratamento até que a Contagem Absoluta de Neutrófilos seja maior ou igual a 1,5 e reduzir o sunitinibe em 12,5mg nos ciclos subsequentes								
	Plaquetas x 10⁹/L (exame de sangue pré-tratamento)									
	75 a menos de 100	Não é necessária modificação de dose								
	50 a menos de 75	Adiar o tratamento até que as plaquetas sejam maiores ou iguais a 50								
	menos de 50	Adiar o tratamento até que as plaquetas sejam maiores ou iguais a 50 e reduzir o sunitinibe em 12,5mg nos ciclos subsequentes								
	Recomendações de dosagem renal									
	Não é necessária redução da dose na disfunção renal.									
	Insuficiência hepática									
	Não é necessário ajuste da dose inicial na insuficiência hepática leve a moderada O sunitinibe não foi estudado em pacientes com insuficiência hepática grave									
	Mucosite e estomatite									
	Terceiro Grau	Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir o sunitinibe em 12,5mg Terceira ocorrência: Descontinuar o sunitinibe								
	Quarto Grau	Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir o sunitinibe em 12,5mg nos ciclos subsequentes ou descontinuar o sunitinibe								
	Diarréia									
	Terceiro Grau	Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir o sunitinibe em 12,5mg Terceira ocorrência: Descontinuar o sunitinibe								
	Quarto Grau	Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir o sunitinibe em 12,5mg nos ciclos subsequentes ou descontinuar o sunitinibe								
	Síndrome mão-pé (ligação à síndrome mão-pé (eritrodisestesia palmar-plantar)									
Segundo Grau	Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir o sunitinibe em 12,5mg Terceira ocorrência: Descontinuar o sunitinibe									
Terceiro Grau	Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir o sunitinibe em 12,5mg nos ciclos subsequentes ou descontinuar o sunitinibe									
Toxicidade cardíaca										
Declínio assintomático da Fração de Ejeção Ventricular* (Fração de Ejeção Ventricular inferior a 50% ou superior a 20% abaixo do valor basal)	Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir o sunitinibe em 12,5mg nos ciclos subsequentes (se não houver melhora na Fração de Ejeção Ventricular, suspender o sunitinibe)									
Declínio sintomático da Fração de Ejeção Ventricular	Cessar sunitinibe									
Referência:										
1. Bose, D., F. Meric-Bernstam, W. Hofstetter, et al. 2010. "Vascular endothelial growth factor targeted therapy in the perioperative setting: implications for patient care." Lancet Oncol 11(4):373-382.										
2. Raymond, E., L. Dahan, J. L. Raoul, et al. 2011. "Sunitinib malate for the treatment of pancreatic neuroendocrine tumors." N Engl J Med 364(6):501-513.										
3. Faivre, S., P. Niccoli, D. Castellano, et al. 2017. "Sunitinib in pancreatic neuroendocrine tumors: updated progression-free survival and final overall survival										

	from a phase III randomized study". Annals of Oncology 28:339-343. 4. Vinik, A., Y. Bang, J. Raoul, et al. 2010. "Patient-reported outcomes (PROs) in patients (pts) with pancreatic neuroendocrine tumors (NET) receiving sunitinib (SU) in a phase III trial." ASCO Meeting Abstracts 28(15_suppl):4003. Read abstract 5. Raymond, E., M. H. Kulke, S. Qin, et al. 2018. "Efficacy and Safety of Sunitinib in Patients with Well-Differentiated Pancreatic Neuroendocrine Tumours." Neuroendocrinology 107(3):237-245 6. Valle, J. W., I. Borbath, B. Rosbrook, et al. 2019. "Sunitinib in patients with pancreatic neuroendocrine tumors: update of safety data." Future Oncol 15(11):1219-1230.



Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo
BEP	1º.	Ondansetrona	16mg	E.V	15 minutos	D1-D5	21 dias	4 Ciclos	Alto	D1, D3, D4, D5: 7:00 D2: 7:30 D9, D16: 2:00
		Dexametasona	10mg	S.F 0,9% 100mL						
	2º.	Ondansetrona	8mg	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D9, D16				
	3º.	Bleomicina	30UI	E.V S.F 0,9% 100mL	20 minutos	D2, D9, D16				
	4º.	Etoposídeo	100mg/m²	E.V S.F 0,9% 500mL S/PVC [0,2-0,4mg/mL]	60 minutos	D1-D5				
	5º.	Sulfato de Magnésio 10% 1000mg	1 Ampola	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1-D5				
	6º.	Cisplatina	20mg/m²	E.V S.F 0,9% 500mL	60 minutos	D1-D5				
	7º.	Hidratação	1 Frasco	E.V S.F 0,9% 500mL	30 minutos	D1-D5				
	8º.	S.F 0,9%	1 Frasco	E.V S.F 0,9% 100mL	10 minutos	D9, D16				
	9º.	Ondansetrona Comprimido 8mg	8mg	V.O	N.A	D7-D9 12/12 horas				
Bleomicina Etoposídeo Cisplatina	Ajustes posológicos:									
	Toxicidade hematológica									
	Atrasos e reduções de dose não são recomendados, pois a eficácia deste tratamento pode ser bastante comprometida									
	Insuficiência renal									
	Cr/Cl (mL/min)									
	maior ou igual a 70			Não são necessárias modificações de dose						
	50 a menos de 70			Reduzir a cisplatina em 25%						
	30 a menos de 50			Reduzir a bleomicina e o etoposídeo em 25% e a cisplatina em 50%						
	menos de 30			Considere um regime alternativo						
	Insuficiência hepática									
	Disfunção hepática									
	Leve			Reduzir o etoposídeo em 25%						
	Moderado			Reduzir o etoposídeo em 50%						
	Grave			Omitir etoposídeo						
	Referência:									
	1. NICHOLS, C. R.; et al. Randomized comparison of cisplatin and etoposide and either bleomycin or ifosfamide in treatment of advcaned disseminated germ cell tumors: an Eastern Cooperative Oncology Group, Southwest Oncology Group, and CANCER and Leukemia Group B Study. Journal of Clinical Oncology; Nº.16(4); Page: 1287-93; 1998.									

Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo
Carboplatina AUC 7	1º.	Akynzeo 300mg/0,56mg (não SUS) Cápsula ou	1 Cápsula	V.O	N.A	D1	1-2 Ciclos (21 dias)	1-2 Ciclos	Alto	3:00
		Ondansetrona	16mg	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1				
	2º.	Dexametasona	20mg							
	3º.	Carboplatina	AUC 7	E.V S.G 5% 500mL [0,5-2mg/m]	60 minutos	D1				
	4º.	S.F 0,9%	1 Frasco	E.V S.F 0,9% 100mL	10 minutos	D1				
	5º.	Dexametasona Comprimido 4mg	4mg	V.O	N.A	D2-D4 12/12 horas				
	6º.	Ondansetrona Comprimido 8mg	8mg	V.O	N.A	D2-D4 12/12 horas				
Critérios para iniciar o protocolo: Bom estado geral e sem infecções; depuração de creatinina dentro dos limites normais; critérios hematológicos se aplicam antes do início da terapia: Leucócitos ≥1.200 x 10⁹, Neutrófilos ≥500 x 10⁹, Plaquetas ≥1.200 x 10⁹. A equação de Cockcroft-Gault deve ser limitada a 125mL/min quando for usada para calcular o valor inicial dose de carboplatina. Precauções: 1. Toxicidade Renal: Os pacientes devem manter hidratação adequada em casa. 2. Neutropenia: Febre ou outras evidências de infecção devem ser avaliadas imediatamente e tratadas agressivamente. 3. A toxicidade subjetiva pode incluir náuseas, vômitos; zumbido, perda auditiva em altas frequências; dormência e formigamento nos pés. 4. Hipersensibilidade: Podem ocorrer reações à carboplatina. Referência: OLIVER, R. T.; et al. MRC TE19 collaborators and the EORTC 30982 collaborators. Radiotherapy versus single-Dose carboplatin in adjuvant treatment of stage I seminoma: a randomised trial. Lancet; Nº. 366; Page: 9482; 2005.										

Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo	
EP Etoposídeo Cisplatina	1º.	Ondansetrona	16mg	E.V	15 minutos	D1-D5	21 dias	4 Ciclos	Alto	D1-D5: 5:30	
		Dexametasona	10mg	S.F 0,9% 100mL							
	2º.	Etoposídeo	100mg/m²	E.V S.F 0,9% 500mL S/PVC [0,2-0,4mg/mL]	60 minutos	D1-D5					
	3º.	Sulfato de Magnésio 10% 1000mg	1 Ampola	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1-D5					
	4º.	Cisplatina	20mg/m²	E.V S.F 0,9% 500mL	60 minutos	D1-D5					
	5º.	Hidratação	1 Frasco	E.V S.F 0,9% 500mL	30 minutos	D1-D5					
	6º.	Ondansetrona Comprimido 8mg	8mg	V.O	N.A	D6-D8 12/12 horas					
	Ajustes posológicos:										
	Toxicidade hematológica										
	Contagem Absoluta de Neutrófilos x 10º/L (exame de sangue pré-tratamento)										
	500 a menos de 1.000			Adiar o tratamento até a recuperação							
	menos de 500			Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir a cisplatina e o etoposídeo em 25% nos ciclos subsequentes							
	Neutropenia febril			Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir a cisplatina e o etoposídeo em 25% nos ciclos subsequentes							
	Plaquetas x 10º/L (exame de sangue pré-tratamento)										
	75 a menos de 100			O tratamento deve continuar se o paciente estiver clinicamente bem.							
	50 a menos de 75			Adiar o tratamento até a recuperação							
	menos de 50			Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir a cisplatina e o etoposídeo em 25% nos ciclos subsequentes							
	Insuficiência renal										
	Cr/Cl (mL/min)										
	30 a menos de 50			Reduzir o etoposídeo em 25% e a cisplatina em 50% ou considerar substituir a cisplatina por carboplatina							
	menos de 30			Reduzir o etoposídeo em 50% e omitir a cisplatina; considere substituir cisplatina por carboplatina							
Insuficiência hepática											
Disfunção hepática											
Leve			Reduzir o etoposídeo em 25%								
Moderado			Reduzir o etoposídeo em 50%								
Grave			Omitir etoposídeo								
Neuropatia periférica											
Segundo Grau			Reduzir a cisplatina em 25%; se persistir, reduzir a cisplatina em 50%								
Terceiro ou Quarto Grau			Omitir cisplatina								
Mucosite e estomatite											
Segundo Grau			Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução Segunda ocorrência: Reduzir cisplatina e etoposídeo em 25% Terceira ocorrência: Reduzir cisplatina e etoposídeo em 50% Quarta ocorrência: Cessar o tratamento								
Terceiro ou Quarto Grau			Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir cisplatina e etoposídeo em 50% Segunda ocorrência: Interromper o tratamento								
Referência:											
1. CULINE, S.; et al. Genito-Urinary Group of the French Federation of CANCER Center (GETUG T93BP). Refining the optimal chemotherapy regimen for good-risk metastatic non seminomatous germ-cell tumors: a randomized trial of the Genito-Urinary Group of the French Federation of CANCER Centers (GETUG T93BP); Ann Oncology; Nº. 18; Page: 917; 2007.											

Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo	
GEMOX Gemcitabina Oxaliplatina	1º.	Akynzeo 300mg/0,56mg (não SUS) Cápsula ou	1 Cápsula	V.O	N.A	D1	21 dias	6 Ciclos	Alto	4:30	
		Ondansetrona	16mg	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1					
	2º.	Dexametasona	20mg								
	3º.	Difenidramina	50mg	E.V S.F 0,9% 100mL	30 minutos	D1					
	4º.	Cimetidina	300mg	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1					
	5º.	Ondansetrona	8mg	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D8					
	6º.	Oxaliplatina	130mg/m²	E.V S.G 5% 500mL [>0,2mg/mL]	120 minutos	D1					
	7º.	Gemcitabina	1000mg/m²	E.V S.F 0,9% 500mL [0,1-10mg/mL]	30 minutos	D1, D8					
	8º.	S.F 0,9%	1 Frasco	E.V S.F 0,9% 100mL	10 minutos	D1, D8					
	9º.	Dexametasona Comprimido 4mg	4mg	V.O	N.A	D2-D4 12/12 horas					
	10º.	Ondansetrona Comprimido 8mg	8mg	V.O	N.A	D2-D4 D9-D11 12/12 horas					
	Ajustes posológicos:										
	Toxicidade hematológica										
Contagem Absoluta de Neutrófilos x 10³/L (exame de sangue pré-tratamento)											
500 a menos de 1.000			Adiar o tratamento até a recuperação								
menos de 500			Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir a gemcitabina e a oxaliplatina em 25% nos ciclos subsequentes								
Neutropenia febril ou atraso prévio para mielossupressão			Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir a gemcitabina e a oxaliplatina em 25% nos ciclos subsequentes								
Recuperação prolongada com atraso superior a duas semanas ou terceiro atraso para mielossupressão			Adie o tratamento até a recuperação, considere reduzir a gemcitabina e a oxaliplatina em 50% nos ciclos subsequentes ou interrompa								
Plaquetas x 10³/L (exame de sangue pré-tratamento)											
75 a menos de 100			O tratamento deve continuar se o paciente estiver clinicamente bem								
50 a menos de 75			Adiar o tratamento até a recuperação								
menos de 50			Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir a oxaliplatina e a gemcitabina em 25% nos ciclos subsequentes								
Recomendações de dosagem renal											
Cl/Cr (mL/min/1,73m²)			Gemcitabina				Oxaliplatina				
≥60			Dose completa				Dose completa				
45-59			Dose completa Potencial para aumento do risco de eventos adversos				Dose completa				
30-44			Dose completa Potencial para aumento do risco de eventos adversos				Dose completa				
15-29			Dose completa Potencial para aumento do risco de eventos adversos				Dose completa				
<15 (sem terapia de substituição renal)			Redução 25-50% da dose.				Redução 50% da dose				
Insuficiência hepática											
Disfunção hepática											
Leve			Não são necessárias modificações de dose								
Moderado			Reduzir a gemcitabina em 25%								
Grave			Reduzir a gemcitabina em 50% e oxaliplatina em 25%								
Hiperbilirrubinemia de Terceiro ou Quarto Grau relacionada ao tratamento			Adiar o tratamento até que a toxicidade passe para Segundo Grau ou menos e reduzir a dose de gemcitabina para ciclos subsequentes conforme recomendado acima								

Disestesia laringofaríngea aguda	
Não são necessárias reduções de dose. Os pacientes devem ser aconselhados a evitar a exposição ao frio e a evitar a ingestão de alimentos e/ou bebidas frias durante e por pelo menos 48 horas após a administração de oxaliplatina. Se os sintomas forem graves e/ou angustiantes, as perfusões subsequentes devem ser administradas durante um período mais longo (por exemplo, 6 horas).	

Neuropatia periférica	
Segundo Grau que está presente no início do próximo ciclo	Reduzir a oxaliplatina em 25%; se persistir, considere omitir a oxaliplatina
Terceiro ou Quarto Grau	Omitir oxaliplatina

Mucosite e estomatite	
Segundo Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade seja resolvida para Primeiro Grau ou menos e reduzir as doses para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir a oxaliplatina e a gemcitabina em 25% Terceira ocorrência: Reduzir a oxaliplatina e a gemcitabina em 50% Quarta ocorrência: Suspender quimioterapia
Terceiro ou Quarto Grau	Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir as doses para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir a oxaliplatina e a gemcitabina em 50% Segunda ocorrência: Suspender a quimioterapia

Diarréia	
Segundo Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade seja resolvida para Primeiro Grau ou menos e reduzir as doses para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir a oxaliplatina e a gemcitabina em 25% Terceira ocorrência: Reduzir a oxaliplatina e a gemcitabina em 50% Quarta ocorrência: Suspender quimioterapia
Terceiro ou Quarto Grau	Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir as doses para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir a oxaliplatina e a gemcitabina em 50% Segunda ocorrência: Suspender a quimioterapia

Referência:

1. Pectasides et al. Gemcitabine and oxaliplatin (GEMOX) in patients with cisplatin-refractory germ cell tumors: a phase II study; Ann Oncology; 2004.

Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo
	1º.	Difenidramina	50mg	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1	21 dias	4 Ciclos	Alto	D1: 12:00 D2-D3: 8:00
	2º.	Cimetidina	300mg	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1-D5				
	3º.	Ondansetrona	16mg	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1-D5				
		Dexametasona	D1: 20mg							
			D2-D5: 10mg							
	4º.	Paclitaxel	175mg/m²	E.V S.F 0,9% 500mL S/PVC [0,3-1,2mg/mL]	180 minutos	D1				
	5º.	Sulfato de Magnésio 10% 1000mg	1 Ampola	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1-D5				
	6º.	Cisplatina	20mg/m²	E.V S.F 0,9% 500mL	60 minutos	D1-D5				
	7º.	Ifosfamida	1200mg/m²	E.V S.F 0,9% 460mL	60 minutos	D1-D5				
		Mesna	600mg/m²							
	8º.	Mesna 4 e 8 horas após a Ifosfamida	600mg/m²	V.O	V.O	D1-D5				
	10º.	Hidratação	1 Frasco	E.V S.F 0,9% 500mL	30 minutos	D1-D5				
	11º.	Granulokine	300mcg	S.C Pronto para uso	N.A	D6-D12				
12º.	Ondansetrona Comprimido 8mg	8mg	V.O	N.A	D6-D8 12/12 horas					
TIP Cisplatina Ifosfamida Mesna Paclitaxel	Ajustes posológicos:									
	Toxicidade hematológica									
	Contagem Absoluta de Neutrófilos x 10 ⁹ /L (exame de sangue pré-tratamento)									
	1.000 a menos de 1.500		O tratamento deve continuar se o paciente estiver clinicamente bem							
	500 a menos de 1.000		Retardar o tratamento até a recuperação e considerar a redução da cisplatina e ifosfamida em 25% para os ciclos subsequentes							
	menos de 500		Retardar o tratamento até a recuperação e reduzir a cisplatina, o paclitaxel e a ifosfamida em 25% para os ciclos subsequentes e considerar a redução da cisplatina em 25% para os ciclos subsequentes							
	Neutropenia febril ou atraso prévio para mielossupressão		Retardar o tratamento até a recuperação e reduzir a cisplatina, a ifosfamida e o paclitaxel em 25% para os ciclos subsequentes							
	Recuperação prolongada com mais de duas semanas de atraso ou três atrasos para mielossupressão		Retardar o tratamento até a recuperação e reduzir a cisplatina, a ifosfamida e o paclitaxel em 50% para ciclos subsequentes ou cessar							
	Plaquetas x 10 ⁹ /L (exame de sangue pré-tratamento)									
	75 a menos de 100		A recomendação geral é adiar, no entanto, se o paciente estiver clinicamente bem, pode ser apropriado continuar o tratamento							
	50 a menos de 75		Retardar o tratamento até a recuperação							
	menos de 50		Retardar o tratamento até a recuperação e reduzir a cisplatina, a ifosfamida e o paclitaxel em 25% para os ciclos subsequentes							
	Recomendações de dosagem renal									
	Cl/Cr (mL/min/1,73m²)		Cisplatina				Paclitaxel		Ifosfamida	
	≥60		100% da dose.				Dose completa		Dose completa	
	45-59		Reduzir a cisplatina em 25%				Dose completa		Reduzir em 25%	
	30-44		Reduzir a cisplatina em 50%				Reduzir em 25%		Reduzir em 25%	
	15-29		Omitir cisplatina				Reduzir em 25%		Reduzir em 50%	
	<15 (sem terapia de substituição renal)		Omitir cisplatina				Reduzir em 25%		Reduzir em 50%	
	Hemodiálise		Cisplatina HDI: dialisável; administrar 50% da dose após HD nos dias de diálise; DP: administrar 50% da dose; CRRT: administrar 75% da dose normal; HD: 37,5-50mg/m² a cada 3-4 semanas (50% de redução na dose); CAPD: 37,5-50mg/m² a cada 3-4 semanas (50% de redução na dose); CRRT: 60-75mg/m² a cada 3-4 semanas (25% de redução na dose)							

	Comprometimento hepático	
	Disfunção hepática	
	Leve	Reduzir o paclitaxel e a ifosfamida em 25%
	Moderado	Reduzir a cisplatina e o paclitaxel e a ifosfamida em 25%
	Grave	Reduzir o paclitaxel e a ifosfamida em 50%
	Mucosite e estomatite	
	Segundo Grau	Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir as doses para ciclos subsequentes da seguinte forma Primeira ocorrência: Sem redução da dose Segunda ocorrência: Reduzir cisplatina e paclitaxel e a ifosfamida em 25% Terceira ocorrência: Reduzir cisplatina e paclitaxel e a ifosfamida em 50% Quarta ocorrência: Omitir cisplatina e paclitaxel e a ifosfamida
	Terceiro ou Quarto Grau	Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir as doses para ciclos subsequentes da seguinte forma Primeira ocorrência: Reduzir cisplatina e paclitaxel e a ifosfamida em 50% Segunda ocorrência: Omitir cisplatina e paclitaxel e a ifosfamida
	Neurotoxicidade	
	Terceiro ou Quarto Grau	Interromper o tratamento; considerar trocar protocolo
	Referência:	
	1. KONDAGUNTA, G. V.; et al. Combination of paclitaxel, ifosfamide, and cisplatin is an effective second-line therapy for patients with relapsed testicular germ cell tumors; Journal of Clinical Oncology; Nº. 23(27); Page: 6549; 2005.	

Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo
TICE Carboplatina Etoposídeo Ifosfamida Mesna Paclitaxel	1º.	Difenidramina	50mg	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1, D15 E se reações ao etoposídeo	100 dias Do início ao final do tratamento	1 Ciclo Com infusão de células tronco no final	Alto	D1, D15: 12:00 D2-D3, D15-D18: 8:00
	2º.	Cimetidina	300mg	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1-D4 D15-D18 D29-D31 D51-D53 D-4 até recuperação do TMO				
	3º.	Ondansetrona	D1-D4 D15-D19 D29-D31 D52-D54 D75-D77 (D-4 ao D-2): 16mg	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1-D4 D15-D18 D29-D31 D51-D53 D-4 até recuperação do TMO				
		Dexametasona	D1, D15, D29, D52, D-4 (D75): 20mg							
			D2-D4, D16-D19 D30-D31, D53-D54, D-3 (D76) ao D-2 (D77): 10mg							
	4º.	Paclitaxel	200mg/m²	E.V S.F 0,9% 500mL S/PVC [0,3-1,2mg/mL]	180 minutos	D1, D15				
	5º.	Ifosfamida	2000mg/m²	E.V S.F 0,9% 460mL	60 minutos	D1-D4 D15-D18				
		Mesna	600mg/m²							
	6º.	Mesna	60% da dose da Ifosfamida na hora 4 e hora 8 após	V.O	V.O	D1-D4 D15-D18				
	7º.	Hidratação	1 Frasco	E.V S.F 0,9% 500mL	30 minutos	D1-D4 D15-D18				
	8º.	Etoposídeo	400mg/m²/dia	E.V S.F 0,9% 500mL S/PVC [0,2-0,4mg/mL]	60 minutos	D29-D31, D52-D54, D-4 (D75) ao D-2 (D77)				
	10º.	Carboplatina	AUC 8	E.V S.G 5% 500mL [0,5-10mg/mL]	60 minutos	D29, D51, D-4 (D75) ao D-2 (D77)				
	11º.	Granulokine Ou Pegfilgrastim no D6, D20, D33, D56 e D+1	300mcg	S.C Pronto para uso	N.A	D6-D14 D19-D28 D33-D43 D56-D66 Após infusão de células tronco D+3 até enxertia				
12º.	Infusão de células-tronco D0									
13º.	Ondansetrona Comprimido 8mg	8mg	V.O	N.A	D5-D7 D20-D22 D30-D32 D53-D55 12/12 horas					
Ajustes posológicos:										
Comprometimento hepático										
Disfunção hepática										
Leve			Reduzir em 10% todos os medicamentos							
Moderado			Reduzir em 15% todos os medicamentos							
Grave			Reduzir em 20% todos os medicamentos							
Mucosite e estomatite										
Segundo Grau			Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido							
Neurotoxicidade										
Terceiro ou Quarto Grau			Tratar e fazer profilaxia com azul de metileno nos próximos ciclos com ifosfamida							

	Referência: 1. Kondagunta GV, Bacik J, Sheinfeld J et al. 2007 "Paclitaxel plus Ifosfamide followed by high-dose carboplatin plus etoposide in previously treated germ cell tumors". J Clin Oncol. Jan 1;25(1):85-90. 2. Wood L, Kollmannsberger C, Jewett M et al. 2010 "Canadian consensus guidelines for the management of testicular germ cell cancer". Can Urol Assoc J. 2010 Apr;4(2):e19-38. 3. Einhorn LH, Williams SD, Chamness A et al. 2007 " High-dose chemotherapy and stem-cell rescue for metastatic germ-cell tumors". N Engl J Med. Jul 26;357(4):340-8. 4. Agarwal R, Dvorak CC, Stockerl-Goldstein KE et al. 2009. High-dose chemotherapy followed by stem cell rescue for high-risk germ cell tumors: the Stanford experience. Bone Marrow Transplant. 2009 Apr;43(7):547-52 5. International Prognostic Factors Study, Group, A. Lorch, J. Beyer, et al. 2010. "Prognostic factors in patients with metastatic germ cell tumors who experienced treatment failure with cisplatin-based first-line chemotherapy." J Clin Oncol 28(33):4906-4911. 6. Lorch A, Bascoul-Mollevi C, Kramar A et al. 2011 Conventional-dose versus high-dose chemotherapy as first salvage treatment in male patients with metastatic germ cell tumors: evidence from a large international database. J Clin Oncol. Jun 1;29(16):2178-84 7. Pico, J. L., G. Rosti, A. Kramar, et al. 2005. "A randomised trial of high-dose chemotherapy in the salvage treatment of patients failing first-line platinum chemotherapy for advanced germ cell tumours." Ann Oncol 16(7):1152-1159. 8. Beyer, J., S. Stenning, A. Gerl, et al. 2002. "High-dose versus conventional-dose chemotherapy as first-salvage treatment in patients with non-seminomatous germ-cell tumors: a matched-pair analysis." Ann Oncol 13(4):599-605. 9. Lorch A, Kollmannsberger C, Hartmann JT et al. 2007 " Single versus sequential high-dose chemotherapy in patients with relapsed or refractory germ cell tumors: a prospective randomized multicenter trial of the German Testicular Cancer Study Group ". J Clin Oncol. Jul 1;25(19):2778-84. 10. King, J., N. Adra. 2022 “Current status of stem cell transplant in treatment of testicular germ cell tumors”. Curr Oncol Rep. 24(3):303-310. 11. Feldman, D. R., J. Sheinfeld, D. F. Bajorin, et al. 2010. "TI-CE high-dose chemotherapy for patients with previously treated germ cell tumors: results and prognostic factor analysis." J Clin Oncol 28(10):1706-1713.

Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo
	1º.	Ondansetrona	16mg	E.V	15 minutos	D1-D5	21 dias	2 Ciclos	Alto	D1, D2: 09:30 D3-D5: 9:00
		Dexametasona	10mg	S.F 0,9% 100mL						
	2º.	Vimblastina	0,11mg/kg	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1-D2				
	3º.	Sulfato de Magnésio 10% 1000mg	1 Ampola	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1-D5				
	4º.	Cisplatina	20mg/m²	E.V S.F 0,9% 500mL	60 minutos	D1-D5				
	5º.	Ifosfamida	1200mg/m²	E.V S.F 0,9% 460mL	60 minutos	D1-D5				
		Mesna	600mg/m²							
	6º.	Mesna 4 e 8 horas após a Ifosfamida	600mg/m²	V.O	N.A	D1-D5				
	7º.	Hidratação	1 Frasco	E.V S.F 0,9% 500mL	30 minutos	D1-D5				
	8º.	Ondansetrona Comprimido 8mg	8mg	V.O	N.A	D6-D8 12/12 horas				
VEIP Cisplatina Ifosfamida Mesna Vimblastina	Ajustes posológicos:									
	Toxicidade hematológica									
	Contagem Absoluta de Neutrófilos x 10 ⁹ /L (exame de sangue pré-tratamento)									
	1.000 a menos de 1.500		O tratamento deve continuar se o paciente estiver clinicamente bem							
	500 a menos de 1.000		Retardar o tratamento até a recuperação e considerar a redução da cisplatina e ifosfamida em 25% para os ciclos subsequentes							
	menos de 500		Retardar o tratamento até a recuperação e reduzir a cisplatina, o paclitaxel e a ifosfamida em 25% para os ciclos subsequentes e considerar a redução da cisplatina em 25% para os ciclos subsequentes							
	Neutropenia febril ou atraso prévio para mielossupressão		Retardar o tratamento até a recuperação e reduzir a cisplatina, a ifosfamida e o paclitaxel em 25% para os ciclos subsequentes							
	Recuperação prolongada com mais de duas semanas de atraso ou três atrasos para mielossupressão		Retardar o tratamento até a recuperação e reduzir a cisplatina, a ifosfamida e o paclitaxel em 50% para ciclos subsequentes ou cessar							
	Plaquetas x 10 ⁹ /L (exame de sangue pré-tratamento)									
	75 a menos de 100		A recomendação geral é adiar, no entanto, se o paciente estiver clinicamente bem, pode ser apropriado continuar o tratamento							
	50 a menos de 75		Retardar o tratamento até a recuperação							
	menos de 50		Retardar o tratamento até a recuperação e reduzir a cisplatina, a ifosfamida e o paclitaxel em 25% para os ciclos subsequentes							
	Recomendações de dosagem renal									
	Cl/Cr (mL/min/1,73m²)		Cisplatina				Paclitaxel		Ifosfamida	
	≥60		100% da dose.				Dose completa		Dose completa	
	45-59		Reduzir a cisplatina em 25%				Dose completa		Reduzir em 25%	
	30-44		Reduzir a cisplatina em 50%				Reduzir em 25%		Reduzir em 25%	
	15-29		Omitir cisplatina				Reduzir em 25%		Reduzir em 50%	
	<15 (sem terapia de substituição renal)		Omitir cisplatina				Reduzir em 25%		Reduzir em 50%	
	Hemodiálise		Cisplatina HDI: dialisável; administrar 50% da dose após HD nos dias de diálise; DP: administrar 50% da dose; CRRT: administrar 75% da dose normal; HD: 37,5-50mg/m² a cada 3-4 semanas (50% de redução na dose); CAPD: 37,5-50mg/m² a cada 3-4 semanas (50% de redução na dose); CRRT: 60-75mg/m² a cada 3-4 semanas (25% de redução na dose)							
	Comprometimento hepático									
	Disfunção hepática									
	Leve		Reduzir o paclitaxel e a ifosfamida em 25%							
	Moderado		Reduzir a cisplatina e o paclitaxel e a ifosfamida em 25%							
	Grave		Reduzir o paclitaxel e a ifosfamida em 50%							
	Mucosite e estomatite									

	Segundo Grau	Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir as doses para ciclos subsequentes da seguinte forma Primeira ocorrência: Sem redução da dose Segunda ocorrência: Reduzir cisplatina e paclitaxel e a ifosfamida em 25% Terceira ocorrência: Reduzir cisplatina e paclitaxel e a ifosfamida em 50% Quarta ocorrência: Omitir cisplatina e paclitaxel e a ifosfamida
	Terceiro ou Quarto Grau	Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir as doses para ciclos subsequentes da seguinte forma Primeira ocorrência: Reduzir cisplatina e paclitaxel e a ifosfamida em 50% Segunda ocorrência: Omitir cisplatina e paclitaxel e a ifosfamida
	Neurotoxicidade	
	Terceiro ou Quarto Grau	Interromper o tratamento; considerar trocar protocolo
	Referência: 1. KONDAGUNTA, G. V.; et al. Combination of paclitaxel, ifosfamide, and cisplatin is an effective second-line therapy for patients with relapsed testicular germ cell tumors; Journal of Clinical Oncology; Nº. 23(27); Page: 6549; 2005.	



Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo
VIP Cisplatina Etoposídeo Ifosfamida Mesna	1º.	Ondansetrona	16mg	E.V	15 minutos	D1-D5	21 dias	4 Ciclos	Alto	D1-D5: 12:00
		Dexametasona	10mg	S.F 0,9% 100mL						
	2º.	Etoposídeo	75mg/m²	E.V-S.F 0,9% 500mL-S/PVC [0,2-0,4mg/mL]	60 minutos	D1-D5				
	3º.	Sulfato de Magnésio 10% 1000mg	1 Ampola	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1-D5				
	4º.	Cisplatina	20mg/m²	E.V S.F 0,9% 500mL	120 minutos	D1-D5				
	5º.	Ifosfamida	1200mg/m²	E.V	60 minutos	D1-D5				
		Mesna	600mg/m²	S.F 0,9% 460mL						
	6º.	Mesna 4 e 8 horas após a Ifosfamida	600mg/m²	V.O	N.A	D1-D5				
	7º.	Hidratação	1 Frasco	E.V S.F 0,9% 500mL	30 minutos	D1-D5				
	8º.	Granulokine	300mcg	S.C Pronto para uso	N.A	D6-D10				
	9º.	Ondansetrona Comprimido 8mg	8mg	V.O	N.A	D6-D8 12/12 horas				
Referência: 1. NICHOLS, C. R.; Randomized comparison of cisplatin and etoposide and either bleomycin or ifosfamide in treatment of advcaned disseminated germ cell tumors: an Eastern Cooperative Oncology Group, Southwest Oncology Group, and CANCER and Leukemia Group B Study; Journal Clinic of Oncology; Nº. 16(4); Page: 1287-93; 1998.										

18.1 Colorretal

Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo
	1º.	Ondansetrona	8mg	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1, D3	1 Ciclo Com radioterapia	1 Ciclo	Baixo	D1: 3:00 D3: 2:30
	2º.	Mitomicina	12mg/m² (Dose máxima 20mg)	E.V S.F 0,9% 100mL [0,2-0,4mg/mL]	15 minutos	D1				
	3º.	S.F 0,9%	1 Frasco	E.V S.F 0,9% 100mL	10 minutos	D1				
	4º.	Capecitabina	1650mg/m²/dia	V.O	V.O 12/12h	D1 a D 5, D8 a D12, D15 a D19, D22 a D26, D29 a D33, D36 a D40				
	5º.	Ondansetrona Comprimido 8mg	8mg	V.O	N.A	D2-D4 12/12 horas SUS				
Ajustes posológicos: A equivalência da capecitabina à Fluorouracila neste contexto ainda não foi estabelecida. Esse protocolo não é padrão de tratamento para câncer anal, no entanto, pode ser considerado em pacientes em que o Fluorouracila infusional contínuo é inadequado (por exemplo, em pacientes com preocupações relacionadas ao acesso venoso). Como a maioria dos ensaios clínicos excluiu pacientes com HIV/AIDS, as informações sobre como tratar esses pacientes são limitadas. Antes da era HAART (terapia antirretroviral altamente ativa), os pacientes com HIV/AIDS tinham sobrevida reduzida e toxicidades agudas significativas à quimioradioterapia padrão. Desde a introdução da HAART, há evidências que sugerem que a quimioradioterapia com mitomicina/5-FU pode ser segura e eficaz nessa população de pacientes.1, 2 Há dados limitados para dar suporte ao uso de mitomicina/capecitabina em pacientes com HIV/AIDs. Fatores como performance status, contagem de CD4, adesão à HAART, complicações relacionadas ao HIV/AIDS (por exemplo, infecções oportunistas, etc.) precisam ser levados em consideração ao determinar um regime de tratamento e/ou ajustes de dose.										
Mitomicina Capecitabina	Toxicidade hematológica									
	Contagem Absoluta de Neutrófilos x 10º/L (exame de sangue pré-tratamento)									
	1.000 a menos de 1.500		O tratamento deve continuar se o paciente estiver clinicamente bem;							
	500 a menos de 1.000		Retardar o tratamento até a recuperação							
	menos de 500		Atrasar o tratamento até a recuperação e considerar a redução de capecitabina e a mitomicina em 25% para ciclos subsequentes							
	Neutropenia febril ou atraso prévio para mielossupressão		Atrasar o tratamento até a recuperação e considerar a redução de capecitabina e a mitomicina em 25% para ciclos subsequentes							
	Plaquetas x 10º/L (exame de sangue pré-tratamento)									
	75 a menos de 100		A recomendação geral é adiar, no entanto, se o paciente estiver clinicamente bem, pode ser apropriado continuar o tratamento							
	50 a menos de 75		Retardar o tratamento até a recuperação							
	menos de 50		Atrasar o tratamento até a recuperação e considerar a redução de capecitabina e a mitomicina em 25% para ciclos subsequentes							
	Recomendações de dosagem renal									
	Cl/Cr (mL/min/1,73m²)		Mitomicina				Capecitabina			
	≥60		Dose completa				Dose completa			
	45-59		Dose completa				Considere uma redução de 25%			
	30-44		Dose completa				Considere uma redução de 25%			
	15-29		Omitir mitomicina				Considere uma redução de 50% ou omitir			
	<15 (sem terapia de substituição renal)		Omitir mitomicina				Omitir capecitabina			
	Comprometimento hepático									
	Disfunção hepática									
	Moderada			Não são necessárias modificações da dose						
Moderado			Reduzir a capecitabina em 25%							
Grave			Reduzir a capecitabina em 50%							
Hiperbilirrubinemia de grau ou 4 relacionada ao tratamento			Adiar o tratamento até que a toxicidade se resolva para o Segundo Grau ou menos							
Mucosite e estomatite										

	Segundo Grau	Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir as doses para ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução da dose; Segunda ocorrência: Reduzir capecitabina em 25% Terceira ocorrência: Reduzir capecitabina em 50% Quarta ocorrência: Omitir capecitabina
	Terceiro ou Quarto Grau	Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir as doses para ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir capecitabina em 50%; Segunda ocorrência: Omitir capecitabina
	Diarréia	
	Segundo Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir a capecitabina em 25% Terceira ocorrência: Reduzir a capecitabina em 50% Quarta ocorrência: Omitir capecitabina
	3ª ou Quarto Grau	Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir a capecitabina em 50% Segunda ocorrência: Omitir a capecitabina
	Síndrome mão-pé (ligação à síndrome mão-pé) (eritrodisestesia palmar-plantar)	
	Segundo Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir capecitabina em 25% Terceira ocorrência: Reduzir capecitabina em 50% Quarta ocorrência: Omitir capecitabina
	Terceiro Grau	Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir a capecitabina em 50% Segunda ocorrência: Omitir a capecitabina
	Referência: 1. Seo, Y., M. T. Kinsella, H. L. Reynolds, et al. 2009. "Outcomes of Chemoradiotherapy With 5-Fluorouracil and Mitomycin C for Anal Cancer in Immunocompetent Versus Immunodeficient Patients." International Journal of Radiation Oncology Biology Physics 75(1):143-149. 2. Fraunholz, I., W. Christian, E. Klaus, et al. 2010. "Concurrent Chemoradiotherapy with 5-Fluorouracil and Mitomycin C for Invasive Anal Carcinoma in Human Immunodeficiency Virus-Positive Patients Receiving Highly Active Antiretroviral Therapy." International Journal of Radiation Oncology Biology Physics. 76 (5): 1425-1432. 3. Bartelink, H., F. Roelofsen, F. Eschwege, et al. 1997. "Concomitant radiotherapy and chemotherapy is superior to radiotherapy alone in the treatment of locally advanced anal cancer: results of a phase III randomized trial of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Radiotherapy and Gastrointestinal Cooperative Groups." J Clin Oncol 15(5):2040-2049. 4. 1996. UK Co-ordinating Committee on Cancer Research. 1996 "Epidermoid anal cancer: results from the UKCCCR randomised trial of radiotherapy alone versus radiotherapy, 5-fluorouracil, and mitomycin. UKCCCR Anal Cancer Trial Working Party. " Lancet 348(9034):1049-1054. 5. Flam, M., M. John, T. F. Pajak, et al. 1996. "Role of mitomycin in combination with fluorouracil and radiotherapy, and of salvage chemoradiation in the definitive nonsurgical treatment of epidermoid carcinoma of the anal canal: results of a phase III randomized intergroup study." J.Clin Oncol. 14(9):2527-2539. 6. Twelves, C., A. Wong, M. P. Nowacki, et al. 2005. "Capecitabine as adjuvant treatment for stage III colon cancer." N.Engl.J.Med. 352(26):2696-2704. 7. Oliveira, S. C., C. M. Moniz, R. Riechelmann, et al. 2016. "Phase II Study of Capecitabine in Substitution of 5-FU in the Chemoradiotherapy Regimen for Patients with Localized Squamous Cell Carcinoma of the Anal Canal." J Gastrointest Cancer 47(1):75-81. 8. Glynne-Jones, R., H. Meadows, S. Wan, et al. 2008. "EXTRA--a multicenter phase II study of chemoradiation using a 5 day per week oral regimen of capecitabine and intravenous mitomycin C in anal cancer." Int J Radiat Oncol Biol Phys 72(1):119-126. 9. Goodman, K.A., D. Rothenstein, C. Lajhem, et al. 2014. "Capecitabine Plus Mitomycin in Patients Undergoing Definitive Chemoradiation for Anal Squamous Cell Carcinoma." Int J Radiat Oncol. 9(1):1-7. 10. Thind, G., B. Johal, M. Follwell, et al. 2014. "Chemoradiation with capecitabine and mitomycin-C for stage I-III anal squamous cell carcinoma." Radiat Oncol 9:124. 11. Meulendijks, D., L. Dewit, N. B. Tomaso, et al. 2014. "Chemoradiotherapy with capecitabine for locally advanced anal carcinoma: an alternative treatment option." Br J Cancer 111(9):1726-1733.	

Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo
Capecitabina Metronômica	1º.	Capecitabina Comprimido 150mg 500mg	1300mg/m²	V.O	Tomadas 12/12 horas	Contínuo	Contínuo	1 ano	Mínimo	Retirada 30 minutos
	Ajustes posológicos:									
	Toxicidade hematológica									
	Contagem Absoluta de Neutrófilos x 10º/L (exame de sangue pré-tratamento)									
	500 a menos de 1.000			Adie o tratamento até a recuperação						
	menos de 500			Adie o tratamento até a recuperação e reduza a capecitabina em 25% nos ciclos subsequentes						
	Neutropenia febril			Adie o tratamento até a recuperação e reduza a capecitabina em 25% nos ciclos subsequentes						
	Plaquetas x 10º/L (exame de sangue pré-tratamento)									
	75 a menos de 100			O tratamento deve continuar se o paciente estiver clinicamente bem						
	50 a menos de 75			Adiar o tratamento até a recuperação						
	menos de 50			Atrasar o tratamento até a recuperação e reduzir a capecitabina em 25% nos ciclos subsequentes						
	Toxicidade renal									
	Cl/Cr (mL/min/1,73m²)			Capecitabina						
	≥60			Dose completa						
	45-59			Dose completa Aumento do risco de eventos adversos						
	30-44			Considere uma redução de 25% Aumento do risco de eventos adversos						
	15-29			Evitar não recomendado						
	<15 (sem terapia de substituição renal)			Evitar não recomendado						
	Insuficiência hepática									
	Disfunção hepática									
	Leve			Não são necessárias modificações de dose						
	Moderado			Reduzir a capecitabina em 25%						
	Grave			Reduzir a capecitabina em 50%						
	Hiperbilirrubinemia de Terceiro Grau ou 4 relacionada ao tratamento			Adiar o tratamento até que a toxicidade passe para Segundo Grau ou menos						
	Mucosite e estomatite									
	Segundo Grau			Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir a capecitabina em 25% Terceira ocorrência: Reduzir a capecitabina em 50% Quarta ocorrência: Omitir capecitabina						
	Terceiro ou Quarto Grau			Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir a capecitabina em 50% Segunda ocorrência: Omitir a capecitabina						
	Diarréia									
	Segundo Grau			Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir a capecitabina em 25% Terceira ocorrência: Reduzir a capecitabina em 50% Quarta ocorrência: Omitir capecitabina						
	Terceiro ou Quarto Grau			Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir a capecitabina em 50% Segunda ocorrência: Omitir a capecitabina						
	Síndrome mão-pé (ligação à síndrome mão-pé) (eritrodisestesia palmar-plantar)									
	Segundo Grau			Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma:						

		Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir capecitabina em 25% Terceira ocorrência: Reduzir capecitabina em 50% Quarta ocorrência: Omitir capecitabina
	Terceiro Grau	Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir a capecitabina em 50% Segunda ocorrência: Omitir a capecitabina

Referência:

6. Chen, Y. P., X. Liu, Q. Zhou, et al. 2021. "Metronomic capecitabine as adjuvant therapy in locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma: a multicentre, open-label, parallel-group, randomised, controlled, phase 3 trial." Lancet 398(10297):303-313.



Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo				
Carboplatina Fluorouracila	1º.	Cimetidina	300mg	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1, D3	21-28 dias	3 ciclos	D1 Alto D2-D4: Baixo	D1: 3:30 D3: 2:00				
	2º.	Akynzeo 300mg/0,56mg (não SUS) Cápsula ou	1 Cápsula	V.O	N.A	D1								
		Ondansetrona	16mg	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1								
	3º.	Dexametasona	10mg											
	4º.	Carboplatina	AUC 5	E.V S.G 5% 500mL [0,5-10mg/mL]	60 minutos	D1								
	5º.	Fluorouracila	1000mg/mg² (4g total)	E.V Infusor Elastomérico Volume Final 99mL	2 bolsas de 48 horas	D1-D2 D3-D4								
	6º.	S.F 0,9%	1 Frasco	E.V S.F 0,9% 100mL	10 minutos	D1								
	7º.	Dexametasona Comprimido 4mg	4mg	V.O	N.A	D2-D4 12/12 horas								
	8º.	Ondansetrona Comprimido 8mg	8mg	V.O	N.A	D2-D4 12/12 horas SUS								
	Anotações: Embora a quimioterapia adjuvante tenha sido a parte padrão de muitos regimes de quimioradioterapia concomitante, seu benefício é incerto e a toxicidade é substancial. Ela só deve ser considerada em pacientes com doença de alto risco (T3 & T4), bom performance status e recuperação adequada da toxicidade da quimioradioterapia.													
	Ajustes posológicos:													
	Toxicidade hematológica													
	Contagem Absoluta de Neutrófilos x 10⁹/L (exame de sangue pré-tratamento)													
	1.000 a menos de 1.500		O tratamento deve continuar se o paciente estiver clinicamente bem											
	500 a menos de 1.000		Adiar o tratamento até a recuperação											
	menos de 500		Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir a carboplatina e o fluorouracil em 25% nos ciclos subsequentes											
	Neutropenia febril		Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir a carboplatina e o fluorouracil em 25% nos ciclos subsequentes											
	Plaquetas x 10⁹/L (exame de sangue pré-tratamento)													
	75 a menos de 100		Se o paciente estiver clinicamente bem pode ser apropriado continuar o tratamento.											
	50 a menos de 75		Adiar o tratamento até a recuperação											
	menos de 50		Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir a carboplatina e o fluorouracil em 25% nos ciclos subsequentes											
Insuficiência renal														
Depuração de creatinina (mL/min)														
30 a 50		Reduzir o fluorouracila em 25% e recalcular a dose de carboplatina usando a fórmula de Calvert												
menos de 30		Reduzir o fluorouracila em 50% e recalcular a dose de carboplatina usando a fórmula de Calvert.												
Insuficiência hepática														
Disfunção hepática														
Leve			Não são necessárias modificações de dose											
Moderado			Reduzir o fluorouracila em 25%											
Grave			Reduzir o fluorouracila em 50%											
Mucosite e estomatite														
Segundo Grau			Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir o fluorouracil em 25% Terceira ocorrência: Reduzir o fluorouracil em 50%											

		Quarta ocorrência: Omitir fluorouracila
	Terceiro ou Quarto Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir o fluorouracil em 50% Segunda ocorrência: Omitir o fluorouracil
Diarréia		
	Segundo Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir fluorouracil em 25% Terceira ocorrência: Reduzir fluorouracil em 50% Quarta ocorrência: Omitir fluorouracila
	Terceiro Grauº ou 4º	Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir o fluorouracil em 50% Segunda ocorrência: Omitir o fluorouracil
Síndrome mão-pé (ligação à síndrome mão-pé) (eritrodisestesia palmar-plantar)		
	Segundo Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir fluorouracil em 25% Terceira ocorrência: Reduzir fluorouracil em 50% Quarta ocorrência: Omitir fluorouracila
	Terceiro Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir o fluorouracil em 50% Segunda ocorrência: Omitir o fluorouracil
Referência: 1. Chitapanarux, I., V. Lorvidhaya, P. Kamnerdsupaphon, et al. 2007. "Chemoradiation comparing cisplatin versus carboplatin in locally advanced nasopharyngeal cancer: randomised, non-inferiority, open trial." Eur J Cancer 43(9):1399-1406. 2. Al-Sarraf, M., M. LeBlanc, P. G. Giri, et al. 1998. "Chemoradiotherapy versus radiotherapy in patients with advanced nasopharyngeal cancer: phase III randomized Intergroup study 0099." J.Clin Oncol 16(4):1310-1317. 3. Wee, J., E. H. Tan, B. C. Tai, et al. 2005. "Randomized trial of radiotherapy versus concurrent chemoradiotherapy followed by adjuvant chemotherapy in patients with American Joint Committee on Cancer/International Union against cancer stage III and IV nasopharyngeal cancer of the endemic variety." J Clin Oncol 23(27):6730-6738. 4. Baujat, B., H. Audry, J. Bourhis, et al. 2006. "Chemotherapy in locally advanced nasopharyngeal carcinoma: an individual patient data meta-analysis of eight randomized trials and 1753 patients." Int.J.Radiat.Oncol Biol.Phys. 64(1):47-56. 5. Langendijk, J. A., C. R. Leemans, J. Buter, et al. 2004. "The additional value of chemotherapy to radiotherapy in locally advanced nasopharyngeal carcinoma: a meta-analysis of the published literature." J.Clin Oncol. 22(22):4604-4612. 6. Ouyang, P. Y., Xie, C. & Mao, Y. P. et al. 2013 "Significant efficacies of neoadjuvant and adjuvant chemotherapy for nasopharyngeal carcinoma by meta-analysis of published literature-based randomized, controlled trials." Ann Oncol 24(8):2136-46.		

Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo	
Carboplatina Capecitabina	1º.	Akynzeo 300mg/0,56mg (não SUS) Cápsula ou	1 Cápsula	V.O	N.A	D1	21 dias	3 ciclos ou mais	Alto	7:00	
		Ondansetrona	16mg	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1					
	2º.	Dexametasona	20mg								
	3º.	Carboplatina	AUC 5	E.V S.G 5% 500mL [0,5-2mg/m]	60 minutos	D1					
	4º.	Capecitabina 150mg 500mg	2000mg/m²	V.O	Tomadas 12/12 horas	D1-D14					
	5º.	S.F 0,9%	1 Frasco	E.V S.F 0,9% 100mL	10 minutos	D1					
	6º.	Dexametasona Comprimido 4mg	4mg	V.O	N.A	D2-D4 12/12 horas					
	7º.	Ondansetrona Comprimido 8mg	8mg	V.O	N.A	D2-D4 12/12 horas SUS					
	Ajustes posológicos:										
	Toxicidade hematológica										
	Contagem Absoluta de Neutrófilos x 10³/L (exame de sangue pré-tratamento)										
	1.000 a menos de 1.500			O tratamento deve continuar se o paciente estiver clinicamente bem.							
	500 a menos de 1.000			Adi r o tratamento até a recuperação							
	menos de 500			Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir a carboplatina e a capecitabina em 25% nos ciclos subsequentes							
	Neutropenia febril			Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir a carboplatina e a capecitabina em 25% nos ciclos subsequentes							
	Plaquetas x 10³/L (exame de sangue pré-tratamento)										
	75 a menos de 100			A recomendação geral é adiar, porém se o paciente estiver clinicamente bem pode ser apropriado continuar o tratamento							
	50 a menos de 75			Adiar o tratamento até a recuperação							
	menos de 50			Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir a carboplatina e a capecitabina em 25% nos ciclos subsequentes							
Insuficiência renal											
Cr/Cl (mL/min)											
maior ou igual a 70				Não são necessárias modificações de dose							
50 a menos de 70				Reduzir a cisplatina em 25%							
30 a menos de 50				Reduzir a capecitabina em 25% e a carboplatina em 50%							
menos de 30				Reter tratamento							
Insuficiência hepática											
Disfunção hepática											
Leve				Não são necessárias modificações de dose							
Moderado				Reduzir a capecitabina em 25%							
Grave				Reduzir a capecitabina em 50%							
Hiperbilirrubinemia de Terceiro Grau ou 4 relacionada ao tratamento				Adiar o tratamento até que a toxicidade passe para segundo Grau ou menos							
Neuropatia periférica											
Segundo Grau, Terceiro ou Quarto Grau				Omitir cisplatina							
Mucosite e estomatite											
Segundo Grau				Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir as doses para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir carboplatina e capecitabina em 25%							

	Terceira ocorrência: Reduzir carboplatina e capecitabina em 50% Quarta ocorrência: Omitir cisplatina e capecitabina
Terceiro ou Quarto Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir as doses para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir carboplatina e capecitabina em 50% Segunda ocorrência: Omitir carboplatina e capecitabina
Diarréia	
Segundo Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir carboplatina em 25% Terceira ocorrência: Reduzir carboplatina em 50% Quarta ocorrência: Omitir capecitabina
Terceiro ou Quarto Grau	Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir a carboplatina em 50% Segunda ocorrência: Omitir a capecitabina
Síndrome mão-pé) (ligação à síndrome mão-pé (eritrodisestesia palmar-plantar)	
Segundo Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir capecitabina em 25% Terceira ocorrência: Reduzir capecitabina em 50% Quarta ocorrência: Omitir capecitabina
Terceiro Grau	Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir a capecitabina em 50% Segunda ocorrência: Omitir a capecitabina
Referência: 1. Lee, A. W. M., R. K. C. Ngan, W. T. Ng, et al. 2020. "NPC-0501 trial on the value of changing chemoradiotherapy sequence, replacing 5-fluorouracil with capecitabine, and altering fractionation for patients with advanced nasopharyngeal carcinoma." Cancer 126(16):3674-3688.	

Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo					
Cisplatina Capecitabina	1º.	Akynzeo 300mg/0,56mg (não SUS) Cápsula ou	1 Cápsula	V.O	N.A	D1	21 dias	3 ciclos ou mais	Alto	7:00					
		Ondansetrona	16mg	E.V	15 minutos	D1									
	2º.	Dexametasona	20mg	S.F 0,9% 100mL											
	3º.	Cloreto de Potássio 19,1%	2 Ampolas	E.V	180 minutos	D1									
		Sulfato de Magnésio 10% 1000mg	1 Ampola								S.F 0,9% 1000mL				
	4º.	Cisplatina	100mg/m²	E.V	180 minutos	D1									
	4º.	Manitol 20%	1 Frasco	250mL	180 minutos	D1									
		5º.	Capecitabina 150mg 500mg								2000mg/m²	V.O	Tomadas 12/12 horas	D1-D14	
	6º.	Hidratação	1 Frasco	E.V	50 minutos	D1									
	7º.	Dexametasona Comprimido 4mg	4mg	V.O	N.A	D2-D4 12/12 horas									
		8º.	Ondansetrona Comprimido 8mg								8mg	V.O	N.A	D2-D4 12/12 horas SUS	
	Ajustes posológicos:														
	Toxicidade hematológica														
	Contagem Absoluta de Neutrófilos x 10 ⁹ /L (exame de sangue pré-tratamento)														
	1.000 a menos de 1.500			O tratamento deve continuar se o paciente estiver clinicamente bem.											
	500 a menos de 1.000			Adi r o tratamento até a recuperação											
	menos de 500			Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir a cisplatina e a capecitabina em 25% nos ciclos subsequentes											
	Neutropenia febril			Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir a cisplatina e a capecitabina em 25% nos ciclos subsequentes											
	Plaquetas x 10 ⁹ /L (exame de sangue pré-tratamento)														
	75 a menos de 100			A recomendação geral é adiar, porém se o paciente estiver clinicamente bem pode ser apropriado continuar o tratamento											
	50 a menos de 75			Adiar o tratamento até a recuperação											
menos de 50			Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir a cisplatina e a capecitabina em 25% nos ciclos subsequentes												
Insuficiência renal															
Cr/Cl (mL/min)															
maior ou igual a 70			Não são necessárias modificações de dose												
50 a menos de 70			Reduzir a cisplatina em 25%												
30 a menos de 50			Reduzir a capecitabina em 25% e a cisplatina em 50%												
menos de 30			Reter tratamento												
Insuficiência hepática															
Disfunção hepática															
Leve			Não são necessárias modificações de dose												
Moderado			Reduzir a capecitabina em 25%												
Grave			Reduzir a capecitabina em 50%												
Hiperbilirrubinemia de Terceiro Grau ou 4 relacionada ao tratamento			Adiar o tratamento até que a toxicidade passe para Segundo Grau ou menos												
Neuropatia periférica															
Segundo Grau, Terceiro ou Quarto Grau			Omitir cisplatina												
Mucosite e estomatite															

	Segundo Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir as doses para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir cisplatina e capecitabina em 25% Terceira ocorrência: Reduzir cisplatina e capecitabina em 50% Quarta ocorrência: Omitir cisplatina e capecitabina
	Terceiro ou Quarto Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir as doses para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir cisplatina e capecitabina em 50% Segunda ocorrência: Omitir cisplatina e capecitabina
	Diarréia	
	Segundo Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir capecitabina em 25% Terceira ocorrência: Reduzir capecitabina em 50% Quarta ocorrência: Omitir capecitabina
	Terceiro ou Quarto Grau	Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir a capecitabina em 50% Segunda ocorrência: Omitir a capecitabina
	Síndrome mão-pé) (ligação à síndrome mão-pé (eritrodisestesia palmar-plantar)	
	Segundo Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir capecitabina em 25% Terceira ocorrência: Reduzir capecitabina em 50% Quarta ocorrência: Omitir capecitabina
	Terceiro Grau	Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir a capecitabina em 50% Segunda ocorrência: Omitir a capecitabina
Referência:		
1. Lee, A. W. M., R. K. C. Ngan, W. T. Ng, et al. 2020. "NPC-0501 trial on the value of changing chemoradiotherapy sequence, replacing 5-fluorouracil with capecitabine, and altering fractionation for patients with advanced nasopharyngeal carcinoma." Cancer 126(16):3674-3688.		

Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo
Cisplatina Fracionada	1º.	Akynzeo 300mg/0,56mg (não SUS) Cápsula ou	1 Cápsula	V.O	N.A	D1	21 dias	3 ciclos	Alto	7:00
		Ondansetrona	16mg	E.V	15 minutos	D1				
	2º.	Dexametasona	20mg	S.F 0,9% 100mL						
	3º.	Cloreto de Potássio 19,1%	2 Ampolas	E.V	180 minutos	D1				
		Sulfato de Magnésio 10% 1000mg	1 Ampola	E.V	15 minutos	D1-D4				
	4º.	Cisplatina	100mg/m² no D1 ou 25mg/m² D1-D4	E.V	180 minutos Ou 60 minutos se D1-D4	D1				
	4º.	Manitol 20%	1 Frasco	250mL	180 minutos	D1 Em ambos esquemas				
	5º.	Hidratação	1 Frasco	E.V	50 minutos	D1 ou 500mL D1-D4				
	6º.	Dexametasona Comprimido 4mg	4mg	V.O	N.A	D2-D4 12/12 horas				
	7º.	Ondansetrona Comprimido 8mg	8mg	V.O	N.A	D2-D4 12/12 horas SUS				
	Ajustes posológicos:									
	Toxicidade hematológica									
	Contagem Absoluta de Neutrófilos x 10º/L (exame de sangue pré-tratamento)									
	1.000 a menos de 1.500		O tratamento deve continuar se o paciente estiver clinicamente bem.							
	500 a menos de 1.000		Adi r o tratamento até a recuperação							
	menos de 500		Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir a cisplatina em 25% nos ciclos subsequentes							
	Neutropenia febril		Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir a cisplatina em 50% nos ciclos subsequentes							
	Plaquetas x 10º/L (exame de sangue pré-tratamento)									
	75 a menos de 100		A recomendação geral é adiar, porém se o paciente estiver clinicamente bem pode ser apropriado continuar o tratamento							
	50 a menos de 75		Adiar o tratamento até a recuperação							
	menos de 50		Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir a cisplatina em 25% nos ciclos subsequentes							
Insuficiência renal										
Cr/Cl (mL/min)										
maior ou igual a 70			Não são necessárias modificações de dose							
50 a menos de 70			Reduzir a cisplatina em 25%							
30 a menos de 50			Reduzir a cisplatina em 50%							
menos de 30			Reter tratamento							
Insuficiência hepática										
Disfunção hepática										
Leve			Não são necessárias modificações de dose							
Moderado			Reduzir a cisplatina em 25%							
Grave			Reduzir a cisplatina em 50%							
Hiperbilirrubinemia de Terceiro Grau ou 4 relacionada ao tratamento			Adiar o tratamento até que a toxicidade passe para Segundo Grau ou menos							
Neuropatia periférica										
Segundo Grau, Terceiro ou Quarto Grau		Omitir cisplatina								
Mucosite e estomatite										

	Segundo Grau Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir as doses para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir cisplatina em 25% Terceira ocorrência: Reduzir cisplatina em 50% Quarta ocorrência: Omitir cisplatina
	Terceiro ou Quarto Grau Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir as doses para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir cisplatina em 50% Segunda ocorrência: Omitir cisplatina
Referência: 1. Wee, J., E. H. Tan, B. C. Tai, et al. 2005. "Randomized trial of radiotherapy versus concurrent chemoradiotherapy followed by adjuvant chemotherapy in patients with American Joint Committee on Cancer/International Union against cancer stage III and IV nasopharyngeal cancer of the endemic variety." J Clin Oncol 23(27):6730-6738. 2. Al-Sarraf, M., M. LeBlanc, P. G. Giri, et al. 1998. "Chemoradiotherapy versus radiotherapy in patients with advanced nasopharyngeal cancer: phase III randomized Intergroup study 0099." J.Clin Oncol 16(4):1310-1317. Read abstract 3. Lee, A. W., S. Y. Tung, D. T. Chua, et al. 2010. "Randomized trial of radiotherapy plus concurrent-adjuvant chemotherapy vs radiotherapy alone for regionally advanced nasopharyngeal carcinoma." J Natl Cancer Inst 102(15):1188-1198.	

Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo
	1º.	Akynzeo 300mg/0,56mg (não SUS) Cápsula ou	1 Cápsula	V.O	N.A	D1	21 dias	4-6 Ciclos	D1 Alto D8 Baixo	D1 8:00 D8 2:00
		Ondansetrona	16mg	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1				
	2º.	Dexametasona	20mg			D1, D8				
	3º.	Vinorelbina	25mg/m²	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1, D8				
	4º.	Cloreto de Potássio 19,1%	2 Ampolas	E.V S.F 0,9% 1000mL	180 minutos	D1				
		Sulfato de Magnésio 10% 1000mg	1 Ampola							
	5º.	Cisplatina	80mg/m²	E.V S.F 0,9% 500mL	180 minutos	D1				
	5º.	Manitol 20%	1 Frasco	250mL	180 minutos	D1				
	6º.	Hidratação	1 Frasco	E.V S.F 0,9% 1000mL	50 minutos	D1				
	7º.	S.F 0,9%	1 Frasco	E.V S.F 0,9% 100mL	10 minutos	D8				
	8º.	Dexametasona Comprimido 4mg	4mg	V.O	N.A	D4-D6 12/12 horas				
	9º.	Ondansetrona Comprimido 8mg	8mg	V.O	N.A	D2-D4 D9-D11 12/12 horas SUS				
Cisplatina Vinorelbina	Vinorelbina oral 60mg/m²pode ser substituída por vinorelbina intravenosa em terapias combinadas onde a IV é inadequada. Nota: A vinorelbina com agente único pode ser considerada em doentes inadequados/incapazes de tolerar a cisplatina. Ajustes posológicos:									
	Toxicidade hematológica									
	Contagem Absoluta de Neutrófilos x 10³/L (exame de sangue pré-tratamento)									
	1.000 a menos de 1.500		O tratamento deve continuar se o paciente estiver clinicamente bem.							
	500 a menos de 1.000		Adiar o tratamento até a recuperação							
	menos de 500		Atrasar o tratamento até a recuperação e reduzir a cisplatina e a vinorelbina em 25% nos ciclos subsequentes							
	Neutropenia febril ou atraso prévio para mielossupressão		Atrasar o tratamento até a recuperação e reduzir a cisplatina e a vinorelbina em 25% nos ciclos subsequentes							
	Recuperação prolongada com atraso superior a duas semanas ou terceiro atraso por mielossupressão		Adie o tratamento até a recuperação e reduza a cisplatina e a vinorelbina em 50% nos ciclos subsequentes ou interrompa							
	Plaquetas x 10³/L (exame de sangue pré-tratamento)									
	75 a menos de 100		Se o paciente estiver clinicamente bem pode ser apropriado continuar o tratamento							
	50 a menos de 75		Adiar o tratamento até a recuperação							
	menos de 50		Atrasar o tratamento até a recuperação e reduzir a cisplatina e a vinorelbina em 25% nos ciclos subsequentes							
	Se o tratamento precisar ser adiado no Dia 8, ele deverá ser omitido em vez de adiado e o próximo tratamento planejado para a data originalmente agendada, caso seja recuperado.									
	Insuficiência renal									
	Cr/Cl (mL/min) *									
maior ou igual a 70			Não são necessárias modificações de dose							
50 a menos de 70			Reduzir a cisplatina em 25%							
30 a menos de 50			Reduzir a cisplatina em 50% ou considerar substituir a cisplatina por carboplatina							
menos de 30			Considere substituir a cisplatina por carboplatina ou suspender a quimioterapia							
Hemodiálise			Cisplatina HDI: dialisável; administrar 50% da dose após HD nos dias de diálise; DP: administrar 50% da dose; CRRT: administrar 75% da dose normal; HD: 37,5-50mg/m² a cada 3-4 semanas (50% de redução na dose); CAPD: 37,5-50mg/m² a cada 3-4 semanas (50% de redução na dose); CRRT: 60-75mg/m² a cada 3-4 semanas (25% de redução na dose)							
Insuficiência hepática										

Disfunção hepática	
Leve	Reduzir a vinorelbina em 25%
Moderado	Reduzir a vinorelbina em 50%
Grave	Omitir vinorelbina
Neuropatia periférica	
Segundo Grau que está presente no início do próximo ciclo	Reduzir a cisplatina e a vinorelbina em 25%; se persistir, reduzir a cisplatina e a vinorelbina em 50%
Terceiro ou Quarto Grau	Omitir cisplatina e vinorelbina
Mucosite e estomatite	
Segundo Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade seja resolvida para Primeiro Grau ou menos e reduzir as doses para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir cisplatina e vinorelbina em 25% Terceira ocorrência: Reduzir cisplatina e vinorelbina em 50% Quarta ocorrência: Omitir cisplatina e vinorelbina
Terceiro ou Quarto Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir as doses para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir cisplatina e vinorelbina em 50% Segunda ocorrência: Omitir cisplatina e vinorelbina
Referência: 1. Airol di, M., F. Pedani, G. Succo, et al. 2001. "Phase II randomized trial comparing vinorelbine versus vinorelbine plus cisplatin in patients with recurrent salivary gland malignancies." Cancer 91(3):541-547. Read abstract 2. Airol di, M., M. Garzaro, F. Pedani, et al. 2017. "Cisplatin+Vinorelbine Treatment of Recurrent or Metastatic Salivary Gland Malignancies (RMSGM): A Final Report on 60 Cases." Am J Clin Oncol 40(1):86-90. Read abstract 3. Hong, M. H., C. G. Kim, Y. W. Koh, et al. 2018. "Efficacy and safety of vinorelbine plus cisplatin chemotherapy for patients with recurrent and/or metastatic salivary gland cancer of the head and neck." Head Neck 40(1):55-62.	

Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo															
Temozolamida (Idosos) Parte 1 e 2	1º.	Temozolamida Cápsulas 5mg, 20mg 100mg, 140mg 180mg, 250mg	75mg/m² D1-D21 uma vez ao dia durante a radioterapia e Depois 150-mg/m² D1-D5 no ciclo 2 seguido de 200mg/m² D1-D5 do Ciclo 3 ao 12	V.O	1x ao dia	D1-D21 no Ciclo 1 e D1-D5 do Ciclo 2-12	42 dias no Ciclo 1 e 28 dias a partir do Ciclo 2-12	1 Ciclo na parte 1 e 12 Ciclos na parte 2	Mínimo	Retirada 30 minutos															
	Ajustes posológicos: Se os pacientes estiverem recebendo simultaneamente dexametasona, a dose de dexametasona não deve ser alterada na mesma semana em que o paciente está recebendo temozolamida, pois isso torna difícil saber se quaisquer problemas que surgem são um efeito colateral da droga ou um resultado da dose reduzida de esteroides.																								
	Anotações:																								
	Se a radioterapia for descontinuada, o tratamento com temozolomida diária concomitante também deve ser descontinuado.																								
	<table><tr><th colspan="3">Níveis de dose de temozolamida</th></tr><tr><th>Nível de dose</th><th>Dose (dia 1 a 5)</th><th>Comentários</th></tr><tr><td>-1</td><td>50mg/m²/dia</td><td>Redução se toxicidade prévia</td></tr><tr><td>0</td><td>75mg/m²/dia</td><td>Esta é a dose inicial no ciclo 1</td></tr><tr><td>+1</td><td>100mg/m²/dia</td><td>Esta é a dose escalonada a partir do ciclo 2 (na ausência de toxicidade)</td></tr></table>										Níveis de dose de temozolamida			Nível de dose	Dose (dia 1 a 5)	Comentários	-1	50mg/m²/dia	Redução se toxicidade prévia	0	75mg/m²/dia	Esta é a dose inicial no ciclo 1	+1	100mg/m²/dia	Esta é a dose escalonada a partir do ciclo 2 (na ausência de toxicidade)
	Níveis de dose de temozolamida																								
	Nível de dose	Dose (dia 1 a 5)	Comentários																						
	-1	50mg/m²/dia	Redução se toxicidade prévia																						
	0	75mg/m²/dia	Esta é a dose inicial no ciclo 1																						
	+1	100mg/m²/dia	Esta é a dose escalonada a partir do ciclo 2 (na ausência de toxicidade)																						
<table><tr><th colspan="2">Toxicidade hematológica</th></tr><tr><th colspan="2">Contagem Absoluta de Neutrófilos x 10 9 /L (exame de sangue pré-tratamento)</th></tr><tr><td>1.000 a menos de 1.500</td><td>Adie o tratamento até a recuperação. Retomar a temozolamida na mesma dose</td></tr><tr><td>menos de 1,0</td><td>Adie o tratamento até a recuperação. Reduzir a temozolamida em um nível de dose</td></tr><tr><td>Neutropenia febril</td><td>Adie o tratamento até a recuperação. Reduzir a temozolamida em um nível de dose</td></tr><tr><th colspan="2">Plaquetas x 10³/L (exame de sangue pré-tratamento)</th></tr><tr><td>50 a menos de 100</td><td>Adie o tratamento até a recuperação. Retomar a temozolamida na mesma dose</td></tr><tr><td>menos de 0</td><td>Adie o tratamento até a recuperação. Reduzir a temozolamida em um nível de dose</td></tr></table>										Toxicidade hematológica		Contagem Absoluta de Neutrófilos x 10 9 /L (exame de sangue pré-tratamento)		1.000 a menos de 1.500	Adie o tratamento até a recuperação. Retomar a temozolamida na mesma dose	menos de 1,0	Adie o tratamento até a recuperação. Reduzir a temozolamida em um nível de dose	Neutropenia febril	Adie o tratamento até a recuperação. Reduzir a temozolamida em um nível de dose	Plaquetas x 10³/L (exame de sangue pré-tratamento)		50 a menos de 100	Adie o tratamento até a recuperação. Retomar a temozolamida na mesma dose	menos de 0	Adie o tratamento até a recuperação. Reduzir a temozolamida em um nível de dose
Toxicidade hematológica																									
Contagem Absoluta de Neutrófilos x 10 9 /L (exame de sangue pré-tratamento)																									
1.000 a menos de 1.500	Adie o tratamento até a recuperação. Retomar a temozolamida na mesma dose																								
menos de 1,0	Adie o tratamento até a recuperação. Reduzir a temozolamida em um nível de dose																								
Neutropenia febril	Adie o tratamento até a recuperação. Reduzir a temozolamida em um nível de dose																								
Plaquetas x 10³/L (exame de sangue pré-tratamento)																									
50 a menos de 100	Adie o tratamento até a recuperação. Retomar a temozolamida na mesma dose																								
menos de 0	Adie o tratamento até a recuperação. Reduzir a temozolamida em um nível de dose																								
<table><tr><th colspan="2">Insuficiência renal</th></tr><tr><td colspan="2">Não são necessárias modificações de dose</td></tr></table>										Insuficiência renal		Não são necessárias modificações de dose													
Insuficiência renal																									
Não são necessárias modificações de dose																									
<table><tr><th colspan="2">Insuficiência hepática</th></tr><tr><td colspan="2">Não é necessária modificação de dose</td></tr><tr><th colspan="2">Hepatotoxicidade durante o tratamento (exame de sangue pré-tratamento)</th></tr><tr><td>Segundo Grau</td><td>Adiar o tratamento até a recuperação para Primeiro Grau ou menos e depois retomar a temozolamida na mesma dose</td></tr><tr><td>Terceiro Grau</td><td>Adiar o tratamento até a recuperação para Primeiro Grau ou menos e, em seguida, reduzir a temozolamida em um nível de dose</td></tr><tr><td>Quarto Grau</td><td>Cessar a temozolamida</td></tr></table>										Insuficiência hepática		Não é necessária modificação de dose		Hepatotoxicidade durante o tratamento (exame de sangue pré-tratamento)		Segundo Grau	Adiar o tratamento até a recuperação para Primeiro Grau ou menos e depois retomar a temozolamida na mesma dose	Terceiro Grau	Adiar o tratamento até a recuperação para Primeiro Grau ou menos e, em seguida, reduzir a temozolamida em um nível de dose	Quarto Grau	Cessar a temozolamida				
Insuficiência hepática																									
Não é necessária modificação de dose																									
Hepatotoxicidade durante o tratamento (exame de sangue pré-tratamento)																									
Segundo Grau	Adiar o tratamento até a recuperação para Primeiro Grau ou menos e depois retomar a temozolamida na mesma dose																								
Terceiro Grau	Adiar o tratamento até a recuperação para Primeiro Grau ou menos e, em seguida, reduzir a temozolamida em um nível de dose																								
Quarto Grau	Cessar a temozolamida																								
Referência:																									
1. Armstrong, T. S., Y. Cao, M. E. Scheurer, et al. 2009. "Risk analysis of severe myelotoxicity with temozolomide: the effects of clinical and genetic factors." Neuro Oncol 11(6):825-832.																									
2. Perry, J. R., N. Laperriere, C. J. O'Callaghan, et al. 2017. "Short-Course Radiation plus Temozolomide in Elderly Patients with Glioblastoma." N Engl J Med 376(11):1027-1037.																									

18.4 Doença Trofoblástica Gestacional

Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo																		
EMA-CO Actinomicina-D Ciclofosfamida Etoposídeo Leucovorina Mesna Metotrexato Vincristina	1º.	Akynzeo 300mg/0,56mg (não SUS) Cápsula ou	1 Cápsula	V.O	N.A	D1, D8	14 dias	Contínuo por 3 ciclos além do β-hCG normal	Alto	3:00																		
		Ondansetrona	16mg	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1, D2, D8																						
	2º.	Dexametasona	20mg	E.V S.F 0,9% 20mL	5 minutos	D1, D2																						
	3º.	Dactinomicina (Actinomicina-D)	0,5mg	E.V S.F 0,9% 20mL	5 minutos	D1, D2																						
	4º.	Vincristina	1mg/m² (Máx. 2mg)	E.V S.F 0,9% 20mL	5 minutos	D8																						
	5º.	Ciclofosfamida	600mg/m²	E.V S.F 0,9% 250mL	30 minutos	D8																						
	6º.	Mesna	300mg/m²	E.V S.F 0,9% 50mL Não administrar junto com a ciclofosfamida	15 minutos	D8																						
	7º.	Mesna Comprimido 400mg	400mg	V.O	V.O	D8 4, 8h após o início da Ciclofosfamida																						
	8º.	Metotrexato	300mg/m²	I.V S.F 0,9% 200mL S.G 5% 200mL [1,25-12,5mg/mL] [50-100meQ/L]	12 horas	D1																						
	9º.	Leucovorina	15mg a cada 12 horas durante 4 doses (a iniciar 24 horas após o início do metotrexato)	VO	VO	D2-D3																						
	10º.	Etoposídeo	100mg/m²	E.V S.F 0,9% 500mL S/PVC [0,2-0,4mg/mL]	60 minutos	D1, D2																						
	11º.	S.F 0,9%	1 Frasco	E.V S.F 0,9% 100mL	10 minutos	D1																						
	12º.	Granulokine	300mcg	S.C Pronto para uso	N.A	D3-D5 D9-D11																						
	15º.	Dexametasona Comprimido 4mg	4mg	V.O	N.A	D3-D5 12/12 horas																						
	14º.	Ondansetrona Comprimido 8mg	8mg	V.O	N.A	D3-D10 12/12 horas SUS																						
Ajustes posológicos: Todas as reduções de dose são calculadas como uma percentagem da dose inicial. É fundamental que o tratamento prossiga em um cronograma preciso e em doses plenas, pois as reduções/atrasos da dose promovem o surgimento de resistência aos medicamentos. O uso de G-CSF pode ser necessário para manter a intensidade da dose.																												
<table><tr><th colspan="2">Toxicidade hematológica</th></tr><tr><th colspan="2">Contagem Absoluta de Neutrófilos x 10³/L (exame de sangue pré-tratamento)</th></tr><tr><td>500 a menos de 1.000 apesar de G-CSF</td><td>Atrasar o tratamento até a recuperação, se atrasado mais de 6 dias reduzir ciclofosfamida e dactinomicina em 20% para ciclos subsequentes</td></tr><tr><td>menos de 500 apesar de G-CSF</td><td>Retardar o tratamento até a recuperação e reduzir a ciclofosfamida e a dactinomicina em 20% para os ciclos subsequentes</td></tr><tr><td>Neutropenia febril apesar de G-CSF</td><td>Retardar o tratamento até a recuperação e reduzir a ciclofosfamida e a dactinomicina em 20% para os ciclos subsequentes</td></tr><tr><th colspan="2">Plaquetas x 10³/L (exame de sangue pré-tratamento)</th></tr><tr><td>50 a menos de 75</td><td>Atrasar o tratamento até a recuperação e manter a dose</td></tr><tr><td>menos de 50</td><td>Atrasar o tratamento até a recuperação, se atrasado mais de 6 dias reduzir ciclofosfamida e dactinomicina em 20% para ciclo</td></tr><tr><th colspan="2">Recomendações de dosagem renal</th></tr></table>											Toxicidade hematológica		Contagem Absoluta de Neutrófilos x 10³/L (exame de sangue pré-tratamento)		500 a menos de 1.000 apesar de G-CSF	Atrasar o tratamento até a recuperação, se atrasado mais de 6 dias reduzir ciclofosfamida e dactinomicina em 20% para ciclos subsequentes	menos de 500 apesar de G-CSF	Retardar o tratamento até a recuperação e reduzir a ciclofosfamida e a dactinomicina em 20% para os ciclos subsequentes	Neutropenia febril apesar de G-CSF	Retardar o tratamento até a recuperação e reduzir a ciclofosfamida e a dactinomicina em 20% para os ciclos subsequentes	Plaquetas x 10³/L (exame de sangue pré-tratamento)		50 a menos de 75	Atrasar o tratamento até a recuperação e manter a dose	menos de 50	Atrasar o tratamento até a recuperação, se atrasado mais de 6 dias reduzir ciclofosfamida e dactinomicina em 20% para ciclo	Recomendações de dosagem renal	
Toxicidade hematológica																												
Contagem Absoluta de Neutrófilos x 10³/L (exame de sangue pré-tratamento)																												
500 a menos de 1.000 apesar de G-CSF	Atrasar o tratamento até a recuperação, se atrasado mais de 6 dias reduzir ciclofosfamida e dactinomicina em 20% para ciclos subsequentes																											
menos de 500 apesar de G-CSF	Retardar o tratamento até a recuperação e reduzir a ciclofosfamida e a dactinomicina em 20% para os ciclos subsequentes																											
Neutropenia febril apesar de G-CSF	Retardar o tratamento até a recuperação e reduzir a ciclofosfamida e a dactinomicina em 20% para os ciclos subsequentes																											
Plaquetas x 10³/L (exame de sangue pré-tratamento)																												
50 a menos de 75	Atrasar o tratamento até a recuperação e manter a dose																											
menos de 50	Atrasar o tratamento até a recuperação, se atrasado mais de 6 dias reduzir ciclofosfamida e dactinomicina em 20% para ciclo																											
Recomendações de dosagem renal																												

Cl/Cr (mL/min/1,73m²)		Ajustes conforme depuração da creatinina (mL/min)	
30 a 50 anos		Reduzir o metotrexato em 50% e a ciclofosfamida e o etoposídeo em 25%	
menos de 30		Omitir metotrexato e reduzir ciclofosfamida e etoposídeo em 50%	
Insuficiência hepática			
Disfunção hepática			
Moderada		Reduzir o etoposídeo e a vincristina em 25%	
Moderado		Reduzir o etoposídeo e a vincristina em 50%	
Grave		Omitir etoposídeo e vincristina e reduzir o metotrexato em 25%	
Mucosite e estomatite			
Segundo Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir dactinomicina, etoposídeo, metotrexato, vincristina e ciclofosfamida em 25% Terceira ocorrência: Reduzir dactinomicina, etoposídeo, metotrexato, vincristina e ciclofosfamida em 50% Quarta ocorrência: Suspender quimioterapia		
Terceiro ou Quarto Grau	Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir dactinomicina, etoposídeo, metotrexato, vincristina e ciclofosfamida em 50% Segunda ocorrência: Suspender a quimioterapia		
Diarréia			
Segundo Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir dactinomicina, etoposídeo, metotrexato, vincristina e ciclofosfamida em 25% Terceira ocorrência: Reduzir dactinomicina, etoposídeo, metotrexato, vincristina e ciclofosfamida em 50% Quarta ocorrência: Suspender quimioterapia		
Terceiro ou Quarto Grau	Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir dactinomicina, etoposídeo, metotrexato, vincristina e ciclofosfamida em 50% Segunda ocorrência: Suspender a quimioterapia		
Neuropatia Periférica			
Segundo Grau que está presente no início do próximo ciclo	Reduzir a vincristina em 25%; Se persistente, reduzir a vincristina em 50%		
Terceiro ou Quarto Grau	Omitir vincristina		

Referência:

1, LaCasce, Ann S. 2010."Therapeutic use of high-dose methotrexate." In UpToDate. 18.3 Edition.

2. Newlands, E. S., K. D. Bagshawe, R. H. Begent, et al. 1991. "Results with the EMA/CO (etoposide, methotrexate, actinomycin D, cyclophosphamide, vincristine) regimen in high risk gestational trophoblastic tumours, 1979 to 1989." Br.J.Obstet.Gynaecol. 98(6):550-557.

3. Turan, T., O. Karacay, G. Tulunay, et al. 2006. "Results with EMA/CO (etoposide, methotrexate, actinomycin D, cyclophosphamide, vincristine) chemotherapy in gestational trophoblastic neoplasia." Int.J.Gynecol.Cancer. 16(3):1432-1438.

4. Quinn, M., J. Murray, M. Friedlander, et al. 1994. "EMACO in high risk gestational trophoblast disease--the Australian experience. Gestational Trophoblast Subcommittee, Clinical Oncological Society of Australia." Aust N.Z.J Obstet.Gynaecol. 34(1):90-92.

5. Bower, M., E. S. Newlands, L. Holden, et al. 1997. "EMA/CO for high-risk gestational trophoblastic tumors: results from a cohort of 272 patients." J Clin Oncol. 15(7):2636-2643.

6. Escobar, P. F., J. R. Lurain, D. K. Singh, et al. 2003. "Treatment of high-risk gestational trophoblastic neoplasia with etoposide, methotrexate, actinomycin D, cyclophosphamide, and vincristine chemotherapy." Gynecol.Oncol. 91(3):552-557.

7. Lurain, J. R. 1998. "Management of high-risk gestational trophoblastic disease." J.Reprod.Med. 43(1):44-52.

8. Lurain, J. R. 2002. "Advances in management of high-risk gestational trophoblastic tumors." J.Reprod.Med. 47(6):451-459.

9. Lurain, J. R., D. K. Singh and J. C. Schink. 2006. "Primary treatment of metastatic high-risk gestational trophoblastic neoplasia with EMA-CO chemotherapy." J Reprod.Med. 51(10):767-772.

10. Mangili, G., D. Lorusso, J. Brown, et al. 2014. "Trophoblastic disease review for diagnosis and management: a joint report from the International Society for the Study of Trophoblastic Disease, European Organisation for the Treatment of Trophoblastic Disease, and the Gynecologic Cancer InterGroup." Int J Gynecol Cancer 24(9 Suppl 3):S109-116.

Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo
EP-EMA Alto Risco Actinomicina-D Cisplatina Etoposídeo Leucovorina Metotrexato	1º.	Akynzeo 300mg/0,56mg (não SUS) Cápsula ou	1 Cápsula	V.O	N.A	D1, D8	14 dias	Contínuo por 3 ciclos além do β-hCG normal	Alto	3:00
		Ondansetrona	16mg	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1, D8				
	2º.	Dexametasona	20mg							
	3º.	Dactinomicina (Actinomicina-D)	0,5mg	E.V S.F 0,9% 20mL	5 minutos	D8				
	4º.	Cloreto de Potássio 19,1%	1 Ampola	E.V S.F 0,9% 1000mL	90 minutos	D1				
		Sulfato de Magnésio 10% 1000mg	1 Ampola							
	5º.	Cisplatina	75mg/m²/dia	E.V S.F 0,9% 500mL	120 minutos	D1				
	5º.	Manitol 20%	1 Frasco	E.V 250mL	120 minutos	D1				
	6º.	Metotrexato	300mg/m²	I.V S.F 0,9% 200mL S.G 5% 200mL [1,25-12,5mg/mL] [50-100meQ/L]	12 horas	D8				
	7º.	Leucovorina	15mg a cada 12 horas durante 4 doses (a iniciar 24 horas após o início do metotrexato)	VO	VO	D8-D9				
	8º.	Etoposídeo	150mg/m² no D1 e 100mg/m² no D8	E.V S.F 0,9% 500mL S/PVC [0,2-0,4mg/mL]	60 minutos	D1 e D8				
	9º.	S.F 0,9%	1 Frasco	E.V S.F 0,9% 500mL	30 minutos	D1				
	10º.	S.F 0,9%	1 Frasco	E.V S.F 0,9% 100mL	10 minutos	D8				
	11º.	Granulokine	300mcg	S.C Pronto para uso	N.A	D3-D5 D9-D11				
	12º.	Dexametasona Comprimido 4mg	4mg	V.O	N.A	D3-D5 D9-D11 12/12 horas				
13º.	Ondansetrona Comprimido 8mg	8mg	V.O	N.A	D3-D5 D9-D11 12/12 horas SUS					
Ajustes posológicos: Todas as reduções de dose são calculadas como uma percentagem da dose inicial. É fundamental que o tratamento prossiga em um cronograma preciso e em doses plenas, pois as reduções/atrasos da dose promovem o surgimento de resistência aos medicamentos. O uso de G-CSF pode ser necessário para manter a intensidade da dose.										
Toxicidade hematológica										
Contagem Absoluta de Neutrófilos x 10³/L (exame de sangue pré-tratamento)										
500 a menos de 1.000 apesar de G-CSF			Atrasar o tratamento até a recuperação, se atrasado mais de 6 dias reduzir cisplatina e dactinomicina em 20% para ciclos subsequentes							
menos de 500 apesar de G-CSF			Retardar o tratamento até a recuperação e reduzir a cisplatina e a dactinomicina em 20% para os ciclos subsequentes							
Neutropenia febril apesar de G-CSF			Retardar o tratamento até a recuperação e reduzir a cisplatina e a dactinomicina em 20% para os ciclos subsequentes							
Plaquetas x 10³/L (exame de sangue pré-tratamento)										
50 a menos de 75			Atrasar o tratamento até a recuperação e manter a dose							
menos de 50			Atrasar o tratamento até a recuperação, se atrasado mais de 6 dias reduzir cisplatina e dactinomicina em 20% para ciclo							
Recomendações de dosagem renal										
Cl/Cr (mL/min/1,73m²)				Ajustes conforme depuração da creatinina (mL/min)						

30 a menos de 50		Reduzir o etoposídeo em 25% e a cisplatina e o metotrexato em 50%
menos de 30		Considere um protocolo alternativo
Insuficiência hepática		
Disfunção hepática		
Moderada	Reduzir o etoposídeo e a vincristina em 25%	
Moderado	Reduzir o etoposídeo e a vincristina em 50%	
Grave	Omitir etoposídeo e vincristina e reduzir o metotrexato em 25%	
Mucosite e estomatite		
Segundo Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir dactinomicina, etoposídeo, metotrexato, vincristina e cisplatina em 25% Terceira ocorrência: Reduzir dactinomicina, etoposídeo, metotrexato, vincristina e cisplatina em 50% Quarta ocorrência: Suspender quimioterapia	
Terceiro ou Quarto Grau	Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir dactinomicina, etoposídeo, metotrexato, vincristina e cisplatina em 50% Segunda ocorrência: Suspender a quimioterapia	
Diarréia		
Segundo Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir dactinomicina, etoposídeo, metotrexato, vincristina e cisplatina em 25% Terceira ocorrência: Reduzir dactinomicina, etoposídeo, metotrexato, vincristina e cisplatina em 50% Quarta ocorrência: Suspender quimioterapia	
Terceiro ou Quarto Grau	Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir dactinomicina, etoposídeo, metotrexato, vincristina e cisplatina em 50% Segunda ocorrência: Suspender a quimioterapia	
Neuropatia Periférica		
Segundo Grau que está presente no início do próximo ciclo	Reduzir a vincristina e cisplatina em 25%; Se persistente, reduzir a vincristina em 50% e cisplatina em 25%;	
Terceiro ou Quarto Grau	Omitir vincristina e cisplatina	
Referência:		
1. LaCasce, Ann S. 2010."Therapeutic use of high-dose methotrexate." In UpToDate. 18.3 Edition.		
2. Newlands, E., P. Mulholland, L. Holden, et al. 2000. "Etoposide and Cisplatin/Etoposide, Methotrexate and Actinomycin D (EMA) chemotherapy for patients with high-risk gestational trophoblastic tumors refractory to EMA/Cyclophosphamide and Vincristine chemotherapy and patients presenting with metastatic placental site trophoblastic tumors". J Clin Oncol 200;18:854-859		
3. Han, S., F. Amant, K. Leunen, et al. 2012. "EP-EMA (Etoposide and Cisplatin with Etoposide, Methotrexate and Dactinomycin) in a series of 18 women with gestational trophoblastic neoplasia" Int J Gynecol Cancer 2012;22:875-880		
4. Ghaemmaghami, F., M. Modares, M. Arab, et al. 2004. "EMA-EP regimen, as firstline multiple agent chemotherapy in high-risk GTT patients (stage II-IV)". Int J Gynecol Cancer 2004;14:360-365		
5. Mao, Y., X. Wan, W. Lv et al. 2007. "Relapsed or refractory gestational trophoblastic neoplasia treated with the etoposide and cisplatin/etoposide, methotrexate, and actinomycin D (EP-EMA) regimen". Int J Gynae Obs 2007;98:44-47		
6. Cyriac, S., R. Rajendranath, V. Sridevi, et al. 2011. "Etoposide, cisplatin-etoposide, methotrexate, actinomycin-D as primary treatment for management of very-high-risk gestational trophoblastic neoplasia". Int J Gynaecol Obstet. 2011;115(1):37-9		

Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo							
Dactinomicina Baixo Risco	1º.	Ondansetrona Comprimido 8mg	8mg	V.O	V.O	D1	14 dias	Continuous for 3 cycles beyond normal β-hCG	Baixo	2:00							
	2º.	Dactinomicina (Actinomicina-D)	1,25mg (Máximo 2mg)	E.V S.F 0,9% 20mL	5 minutos	D1											
	3º.	S.F 0,9%	1 Frasco	E.V S.F 0,9% 100mL	10 minutos	D1											
	Anotações: Este protocolo é muitas vezes referido como o regime "pulsado" e é amplamente utilizado porque tem um melhor perfil de toxicidade em comparação com o regime histórico de 5 dias.																
	Ajustes posológicos:																
	<table><tr><th colspan="2">Mucosite e estomatite</th></tr><tr><td>Segundo Grau</td><td>Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir dactinomicina em 25% Terceira ocorrência: Reduzir dactinomicina em 50% Quarta ocorrência: Suspender quimioterapia</td></tr><tr><td>Terceiro ou Quarto Grau</td><td>Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir dactinomicina em 50% Segunda ocorrência: Suspender a quimioterapia</td></tr></table>											Mucosite e estomatite		Segundo Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir dactinomicina em 25% Terceira ocorrência: Reduzir dactinomicina em 50% Quarta ocorrência: Suspender quimioterapia	Terceiro ou Quarto Grau	Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir dactinomicina em 50% Segunda ocorrência: Suspender a quimioterapia
	Mucosite e estomatite																
	Segundo Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir dactinomicina em 25% Terceira ocorrência: Reduzir dactinomicina em 50% Quarta ocorrência: Suspender quimioterapia															
	Terceiro ou Quarto Grau	Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir dactinomicina em 50% Segunda ocorrência: Suspender a quimioterapia															
	<table><tr><th colspan="2">Diarréia</th></tr><tr><td>Segundo Grau</td><td>Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir dactinomicina em 25% Terceira ocorrência: Reduzir dactinomicina em 50% Quarta ocorrência: Suspender quimioterapia</td></tr><tr><td>Terceiro ou Quarto Grau</td><td>Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir dactinomicina em 50% Segunda ocorrência: Suspender a quimioterapia</td></tr></table>											Diarréia		Segundo Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir dactinomicina em 25% Terceira ocorrência: Reduzir dactinomicina em 50% Quarta ocorrência: Suspender quimioterapia	Terceiro ou Quarto Grau	Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir dactinomicina em 50% Segunda ocorrência: Suspender a quimioterapia
Diarréia																	
Segundo Grau	Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir dactinomicina em 25% Terceira ocorrência: Reduzir dactinomicina em 50% Quarta ocorrência: Suspender quimioterapia																
Terceiro ou Quarto Grau	Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir dactinomicina em 50% Segunda ocorrência: Suspender a quimioterapia																
Referência: 1. Covens, A., V. L. Filiaci, R. A. Burger, et al. 2006. "Phase II trial of pulse dactinomycin as salvage therapy for failed low-risk gestational trophoblastic neoplasia: a Gynecologic Oncology Group study." Cancer 107(6):1280-1286. 2. Kohorn, E. I. 1996. "Decision making for chemotherapy administration in patients with low risk gestational trophoblastic neoplasia." Int. J Gynecol. Cancer. 6 (4): 279-285. 3. Greater Metropolitan Clinical Taskforce NSW Department of Health. 2009. "Best Clinical Practice: Gynaecological Cancer Guidelines." Mangili, G., D. Lorusso, J. Brown, et al. 2014. "Trophoblastic disease review for diagnosis and management: a joint report from the International Society for the Study of Trophoblastic Disease, European Organisation for the Treatment of Trophoblastic Disease, and the Gynecologic Cancer InterGroup." Int J Gynecol Cancer 24(9 Suppl 3):S109-116.																	

Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo	
Metotrexato Baixo Risco	1º.	Ondansetrona Comprimido 8mg	8mg	V.O	V.O	D1, D3, D5, D7	7 dias	Contínuo por 3 ciclos além do β-hCG normal	Baixo	2:00	
	2º.	Metotrexato	50mg	I.M	I.M metotrexato pode ser administrado IV	D1, D3, D5, D7					
	3º.	Leucovorina	15mg	VO	VO	D2, D4, D6, D8					
	Ajustes posológicos:										
	Toxicidade hematológica										
	Contagem Absoluta de Neutrófilos x 10 ⁹ /L (exame de sangue pré-tratamento)										
	1.000 a menos de 1.500		O tratamento deve continuar se o paciente estiver clinicamente bem								
	500 a menos de 1.000		Adiar o tratamento até a recuperação								
	menos de 500		Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir o metotrexato em 25% nos ciclos subsequentes								
	Neutropenia febril ou atraso prévio para mielossupressão		Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir o metotrexato em 25% nos ciclos subsequentes								
	Recuperação prolongada com atraso superior a duas semanas ou terceiro atraso para mielossupressão		Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir o metotrexato em 50% nos ciclos subsequentes ou interrompa								
	Plaquetas x 10 ⁹ /L (exame de sangue pré-tratamento)										
	75 a menos de 100		A recomendação geral é adiar, porém se o paciente estiver clinicamente bem pode ser apropriado continuar o tratamento;								
	50 a menos de 75		Adiar o tratamento até a recuperação								
	menos de 50		Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir o metotrexato em 25% nos ciclos subsequentes								
Insuficiência renal											
Depuração de creatinina (mL/min)											
30 a 50			Reduzir o metotrexato em 50%								
menos de 30			Omitir metotrexato								
Insuficiência hepática											
Disfunção hepática											
Leve/Moderado			Não são necessárias modificações de dose								
Grave			Reduzir o metotrexato em 25%								
Mucosite e estomatite											
Segundo Grau			Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução de dose Segunda ocorrência: Reduzir o metotrexato em 25% Terceira ocorrência: Reduzir o metotrexato em 50% Quarta ocorrência: Omitir tratamento								
Terceiro ou Quarto Grau			Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir o metotrexato em 50% Segunda ocorrência: Omitir o tratamento								
Referência:											
1. Lertkhachonsuk, A. A., N. Israngura, S. Wilailak, et al. 2009. "Actinomycin d versus methotrexate-folinic acid as the treatment of stage I, low-risk gestational trophoblastic neoplasia: a randomized controlled trial." Int J Gynecol Cancer 19(5):985-988.											
2. McNeish, I. A., S. Strickland, L. Holden, et al. 2002. "Low-risk persistent gestational trophoblastic disease: outcome after initial treatment with low-dose methotrexate and folinic acid from 1992 to 2000." J Clin Oncol 20(7):1838-1844.											
3. Greater Metropolitan Clinical Taskforce NSW Department of Health. 2009. "Best Clinical Practice: Gynaecological Cancer Guidelines."											
4. Mangili, G., D. Lorusso, J. Brown, et al. 2014. "Trophoblastic disease review for diagnosis and management: a joint report from the International Society for the Study of Trophoblastic Disease, European Organisation for the Treatment of Trophoblastic Disease, and the Gynecologic Cancer InterGroup." Int J Gynecol Cancer 24(9 Suppl 3):S109-116.											

Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo	
EP Etoposídeo Cisplatina (Altíssimo Risco)	1º.	Ondansetrona	16mg	E.V	15 minutos	D1-D2	7 dias	até que esteja suficiente mente bem para iniciar o tratament o com EMA-CO	Alto	D1-D2: 5:30	
		Dexametasona	10mg	S.F 0,9% 100mL							
	2º.	Etoposídeo	100mg/m²	E.V S.F 0,9% 500mL S/PVC [0,2-0,4mg/mL]	60 minutos	D1-D2					
	3º.	Sulfato de Magnésio 10% 1000mg	1 Ampola	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1-D2					
	4º.	Cisplatina	20mg/m²	E.V S.F 0,9% 500mL	60 minutos	D1-D2					
	5º.	Hidratação	1 Frasco	E.V S.F 0,9% 500mL	30 minutos	D1-D2					
	6º.	Ondansetrona Comprimido 8mg	8mg	V.O	N.A	D3-D5 12/12 horas					
	Ajustes posológicos:										
	Toxicidade hematológica										
	Contagem Absoluta de Neutrófilos x 10⁹/L (exame de sangue pré-tratamento)										
	500 a menos de 1.000			Adiar o tratamento até a recuperação							
	menos de 500			Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir a cisplatina e o etoposídeo em 25% nos ciclos subsequentes							
	Neutropenia febril			Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir a cisplatina e o etoposídeo em 25% nos ciclos subsequentes							
	Plaquetas x 10⁹/L (exame de sangue pré-tratamento)										
	75 a menos de 100			O tratamento deve continuar se o paciente estiver clinicamente bem.							
	50 a menos de 75			Adiar o tratamento até a recuperação							
	menos de 50			Adie o tratamento até a recuperação e considere reduzir a cisplatina e o etoposídeo em 25% nos ciclos subsequentes							
Insuficiência renal											
Cr/Cl (mL/min)											
30 a menos de 50			Reduzir o etoposídeo em 25% e a cisplatina em 50% ou considerar substituir a cisplatina por carboplatina								
menos de 30			Reduzir o etoposídeo em 50% e omitir a cisplatina; considere substituir cisplatina por carboplatina								
Insuficiência hepática											
Disfunção hepática											
Leve			Reduzir o etoposídeo em 25%								
Moderado			Reduzir o etoposídeo em 50%								
Grave			Omitir etoposídeo								
Neuropatia periférica											
Segundo Grau			Reduzir a cisplatina em 25%; se persistir, reduzir a cisplatina em 50%								
Terceiro ou Quarto Grau			Omitir cisplatina								
Mucosite e estomatite											
Segundo Grau			Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução Segunda ocorrência: Reduzir cisplatina e etoposídeo em 25% Terceira ocorrência: Reduzir cisplatina e etoposídeo em 50% Quarta ocorrência: Cessar o tratamento								
Terceiro ou Quarto Grau			Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir cisplatina e etoposídeo em 50% Segunda ocorrência: Interromper o tratamento								
Referência:											
1. Alifrangis, C., R. Agarwal, D. Short, et al. 2013. "EMA/CO for high-risk gestational trophoblastic neoplasia: good outcomes with induction low-dose etoposide-cisplatin and genetic analysis." J Clin Oncol 31(2):280-286.											

Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo																														
Cisplatina Concomitante Radioterapia	1º.	Akynzeo 300mg/0,56mg (não SUS) Cápsula ou	1 Cápsula	V.O	N.A	D1	7 dias	6 Semanas	Alto	5:30																														
		Ondansetrona	16mg	E.V	15 minutos	D1																																		
	2º.	Dexametasona	10mg	S.F 0,9% 100mL		D1																																		
	3º.	Sulfato de Magnésio 10% 1000mg	1 Ampola	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1																																		
	4º.	Manitol 20%	100mL	E.V	15 minutos	D1																																		
	5º.	Cisplatina	40mg/m²	E.V S.F 0,9% 500mL	60 minutos	D1																																		
	6º.	Hidratação	1 Frasco	E.V S.F 0,9% 500mL	30 minutos	D1																																		
	7º.	Dexametasona Comprimido 4mg	4mg	V.O	N.A	D2-D4 12/12 horas																																		
	8º.	Ondansetrona Comprimido 8mg	8mg	V.O	N.A	D2-D4 12/12 horas SUS																																		
	Anotações: A cisplatina é administrada como radiossensibilizador e deve ser administrada no dia da radioterapia e deve ser administrada antes do início da radioterapia . Objetivo iniciar a radioterapia aproximadamente 2 horas após a quimioterapia ser concluída. O tratamento inicial deve ser adiado se a radioterapia for retardada. Manitol 20% deverá ser administrado conforme indicado no estudo. Ajustes posológicos:																																							
<table><tr><td colspan="2">Toxicidade hematológica</td></tr><tr><td colspan="2">Contagem Absoluta de Neutrófilos x 10º/L (exame de sangue pré-tratamento)</td></tr><tr><td>500 a menos de 1.000</td><td>Retardar o tratamento até a recuperação;</td></tr><tr><td>menos de 500</td><td>Retardar o tratamento até a recuperação e considerar a redução da cisplatina em 25% para os ciclos subsequentes;</td></tr><tr><td>Neutropenia febril</td><td>Retardar o tratamento até a recuperação e considerar a redução da cisplatina em 25% para os ciclos subsequentes.</td></tr><tr><td colspan="2">Plaquetas x 10º/L (exame de sangue pré-tratamento)</td></tr><tr><td>75 a menos de 100</td><td>O tratamento deve continuar se o paciente estiver clinicamente bem;</td></tr><tr><td>50 a menos de 75</td><td>Retardar o tratamento até a recuperação;</td></tr><tr><td>menos de 50</td><td>Retardar o tratamento até a recuperação e considerar a redução da cisplatina em 25% para os ciclos subsequentes.</td></tr><tr><td colspan="2">Comprometimento renal</td></tr><tr><td colspan="2">(CKI-EPI) ou e Cr/Cl (Cockcroft Gault) (mL/min) *</td></tr><tr><td>maior ou igual a 70</td><td>Não são necessárias modificações da dose;</td></tr><tr><td>50 a menos de 70</td><td>Reduzir a cisplatina em 25%;</td></tr><tr><td>30 a menos de 50</td><td>Reduzir a cisplatina em 50%;</td></tr><tr><td>menos de 30</td><td>Omitir cisplatina.</td></tr></table>											Toxicidade hematológica		Contagem Absoluta de Neutrófilos x 10º/L (exame de sangue pré-tratamento)		500 a menos de 1.000	Retardar o tratamento até a recuperação;	menos de 500	Retardar o tratamento até a recuperação e considerar a redução da cisplatina em 25% para os ciclos subsequentes;	Neutropenia febril	Retardar o tratamento até a recuperação e considerar a redução da cisplatina em 25% para os ciclos subsequentes.	Plaquetas x 10º/L (exame de sangue pré-tratamento)		75 a menos de 100	O tratamento deve continuar se o paciente estiver clinicamente bem;	50 a menos de 75	Retardar o tratamento até a recuperação;	menos de 50	Retardar o tratamento até a recuperação e considerar a redução da cisplatina em 25% para os ciclos subsequentes.	Comprometimento renal		(CKI-EPI) ou e Cr/Cl (Cockcroft Gault) (mL/min) *		maior ou igual a 70	Não são necessárias modificações da dose;	50 a menos de 70	Reduzir a cisplatina em 25%;	30 a menos de 50	Reduzir a cisplatina em 50%;	menos de 30	Omitir cisplatina.
Toxicidade hematológica																																								
Contagem Absoluta de Neutrófilos x 10º/L (exame de sangue pré-tratamento)																																								
500 a menos de 1.000	Retardar o tratamento até a recuperação;																																							
menos de 500	Retardar o tratamento até a recuperação e considerar a redução da cisplatina em 25% para os ciclos subsequentes;																																							
Neutropenia febril	Retardar o tratamento até a recuperação e considerar a redução da cisplatina em 25% para os ciclos subsequentes.																																							
Plaquetas x 10º/L (exame de sangue pré-tratamento)																																								
75 a menos de 100	O tratamento deve continuar se o paciente estiver clinicamente bem;																																							
50 a menos de 75	Retardar o tratamento até a recuperação;																																							
menos de 50	Retardar o tratamento até a recuperação e considerar a redução da cisplatina em 25% para os ciclos subsequentes.																																							
Comprometimento renal																																								
(CKI-EPI) ou e Cr/Cl (Cockcroft Gault) (mL/min) *																																								
maior ou igual a 70	Não são necessárias modificações da dose;																																							
50 a menos de 70	Reduzir a cisplatina em 25%;																																							
30 a menos de 50	Reduzir a cisplatina em 50%;																																							
menos de 30	Omitir cisplatina.																																							
<table><tr><td colspan="2">Comprometimento hepático</td></tr><tr><td colspan="2">Não são necessárias modificações da dose.</td></tr><tr><td colspan="2">Neuropatia periférica</td></tr><tr><td>Segundo Grau que está presente no início do próximo ciclo</td><td>Reduzir a cisplatina em 25%; Se persistente, reduzir a cisplatina em 50%.</td></tr><tr><td>Terceiro ou Quarto Grau</td><td>Omitir cisplatina.</td></tr><tr><td colspan="2">Mucosite e estomatite</td></tr><tr><td>Segundo Grau</td><td>Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução da dose; Segunda ocorrência: Reduzir a cisplatina em 25%; Terceira ocorrência: Reduzir a cisplatina em 50%; Quarta ocorrência: Omitir cisplatina.</td></tr><tr><td>Terceiro ou Quarto Grau</td><td>Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir a cisplatina em 50%; Segunda ocorrência: Omitir cisplatina.</td></tr></table>											Comprometimento hepático		Não são necessárias modificações da dose.		Neuropatia periférica		Segundo Grau que está presente no início do próximo ciclo	Reduzir a cisplatina em 25%; Se persistente, reduzir a cisplatina em 50%.	Terceiro ou Quarto Grau	Omitir cisplatina.	Mucosite e estomatite		Segundo Grau	Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução da dose; Segunda ocorrência: Reduzir a cisplatina em 25%; Terceira ocorrência: Reduzir a cisplatina em 50%; Quarta ocorrência: Omitir cisplatina.	Terceiro ou Quarto Grau	Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir a cisplatina em 50%; Segunda ocorrência: Omitir cisplatina.														
Comprometimento hepático																																								
Não são necessárias modificações da dose.																																								
Neuropatia periférica																																								
Segundo Grau que está presente no início do próximo ciclo	Reduzir a cisplatina em 25%; Se persistente, reduzir a cisplatina em 50%.																																							
Terceiro ou Quarto Grau	Omitir cisplatina.																																							
Mucosite e estomatite																																								
Segundo Grau	Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução da dose; Segunda ocorrência: Reduzir a cisplatina em 25%; Terceira ocorrência: Reduzir a cisplatina em 50%; Quarta ocorrência: Omitir cisplatina.																																							
Terceiro ou Quarto Grau	Adiar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir a cisplatina em 50%; Segunda ocorrência: Omitir cisplatina.																																							
Referência: 1. Moore, D.H., Ali, S. & Koh, W.J. et al. 2012 "A phase II trial of radiation therapy and weekly cisplatin chemotherapy for the treatment of locally-advanced squamous cell carcinoma of the vulva: a gynecologic oncology group." Gynaecol Oncol 124(3):529-33. 2. Mak, R.H., Halasz, L.M. & Tanaka, C.K. et al. 2011. "Outcomes after radiation therapy with concurrent weekly platinum-based chemotherapy or every-3-4-week 5-fluorouracil-containing regimens for squamous cell carcinoma of the vulva." Gynaecol Oncol. 120(1):101-7.																																								

18.6 Tecidos Moles (Sarcomas)

Esquema Medicamento	Ordem de Infusão	Medicamentos	Dose Superfície Corpórea Máx. 2,1m²	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão	Dias de Aplicação Frequência	Intervalo de Aplicação	Nº. Ciclos	Potencial Emetogênico	Tempo Total do Protocolo	
Eribulina	1º.	Ondansetrona	8mg	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1, D8	21 dias	T.L. P.D.	Baixo	2:00	
	2º.	Eribulina	1,4mg/m²	E.V S.F 0,9% 500mL [0,1-10mg/mL]	5 minutos	D1, D8					
	3º.	S.F 0,9%	1 Frasco	E.V S.F 0,9% 100mL	15 minutos	D1, D8					
	Ajustes posológicos:										
	Toxicidade hematológica-Contagem Absoluta de Neutrófilos x 10³/L (exame de sangue pré-tratamento)										
	1.000 a menos de 1.500			O tratamento deve continuar se o paciente estiver clinicamente bem							
	500 a menos de 1.000			Adiar o tratamento até a recuperação							
	menos de 500			Adie o tratamento até a recuperação e reduza a eribulina em 25% nos ciclos subsequentes							
	Neutropenia febril ou atraso prévio para mielossupressão			Adie o tratamento até a recuperação e reduza a eribulina em 25% nos ciclos subsequentes							
	Recuperação prolongada com atraso superior a duas semanas ou terceiro atraso para mielossupressão			Adie o tratamento até a recuperação e reduza a eribulina em 50% nos ciclos subsequentes ou interrompa							
	Plaquetas x 10³/L (exame de sangue pré-tratamento)										
	75 a menos de 100			A recomendação geral é adiar, porém se o paciente estiver clinicamente bem pode ser apropriado continuar o tratamento; consulte a equipe de tratamento e/ou diretrizes institucionais locais							
	50 a menos de 75			Adiar o tratamento até a recuperação							
	25 a menos de 50			Adiar o tratamento até a recuperação Se for necessária transfusão, reduzir a eribulina em 25% nos ciclos subsequentes							
	menos de 25			Adie o tratamento até a recuperação e reduza a eribulina em 25% nos ciclos subsequentes							
	Se o tratamento não puder ser administrado no Dia 8, deverá ser omitido e não adiado. O tratamento para o próximo ciclo deve prosseguir na data originalmente programada e deve incorporar modificações de dose conforme apropriado										
	Recomendações de dosagem renal										
	Cl/Cr (mL/min/1,73m²)			Dose recomendada							
	30 a 50			Reduzir em 25%							
	<30			Este medicamento não foi estudado em pacientes com disfunção renal grave.							
	Insuficiência hepática-Disfunção hepática										
	Leve			Reduzir a eribulina em 25%							
	Moderado			Reduzir a eribulina em 50%							
	Grave			Não recomendado							
	A eribulina é eliminada principalmente (até 70%) por excreção biliar.										
	Neuropatia periférica										
	Segundo Grau que está presente no início do próximo ciclo			Reduzir a eribulina em 25%, se persistir, reduzir a eribulina em 50%							
	Terceiro ou Quarto Grau			Omitir eribulina							
	Mucosite e estomatite										
	Segundo Grau			Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Sem redução da dose Segunda ocorrência: Reduzir a eribulina em 25% Terceira ocorrência: Reduzir a eribulina em 50% Quarta ocorrência: Descontinuar a eribulina							
	Terceiro ou Quarto Grau			Atrasar o tratamento até que a toxicidade tenha resolvido para Primeiro Grau ou menos e reduzir a dose para os ciclos subsequentes da seguinte forma: Primeira ocorrência: Reduzir a eribulina em 25% Segunda ocorrência: Reduzir a eribulina em 50% Terceira ocorrência: Descontinuar a eribulina							
Referência:											
1. Schoffski, P., S. Chawla, R. G. Maki et al. 2016. "Eribulin versus dacarbazine in previously treated patients with advanced liposarcoma or leiomyosarcoma: a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial." Lancet 387(10028):1629-1637.											
2. Demetri, G. D., P. Schoffski, G. Grignani, et al. 2017. "Activity of Eribulin in Patients With Advanced Liposarcoma Demonstrated in a Subgroup Analysis From a Randomized Phase III Study of Eribulin Versus Dacarbazine." J Clin Oncol 35(30):3433-3439.											

19. TRATAMENTOS PARA NÁUSEAS E VÔMITOS

Medicamentos	Dose Dia	Via Diluição [Faixa de Concentração]	Tempo de Infusão Frequência
Akynzeo 300mg/0,56mg Netupitanto 300mg Palonosetrona 0,56mg	1 Cápsula	V.O	1 hora antes da quimioterapia 1x ao dia
	Dexametasona 12mg	E.V S.F 0,9% q.s.p 10mL (2,5mg/mL) S.F 0,9%, S.G 5% [1-10mg/mL]	3 minutos 1x ao dia
	Dexametasona 8mg D2 ao D4	V.O	V.O D2 1x ao dia D3 12/12h D4 12/12h
Tropisetrona	Tropisetrona 5mg	E.V S.F 0,9% 50mL (2,5mg/mL) S.F 0,9%, S.G 5% [0,0mg/mL]	30 minutos Iniciar infusão 1 hora antes da quimioterapia 1x ao dia
	Dexametasona 12mg		
	Dexametasona 8mg D2 ao D4	V.O	V.O D2 1x ao dia D3 12/12h D4 12/12h
Dolasetrona	100mg	V.O	1 hora antes da quimioterapia 1x ao dia
	Dexametasona 12mg	E.V S.F 0,9% q.s.p 10mL (2,5mg/mL) S.F 0,9%, S.G 5% [1-10mg/mL]	3 minutos 1x ao dia
	Dexametasona 8mg D2 ao D4	V.O	V.O D2 1x ao dia D3 12/12h D4 12/12h

Aprepitanto (Emend) Oral	125mg no D1 80mg D2 e D3	V.O	V.O 1x ao dia
	Dexametasona 12mg	E.V S.F 0,9% q.s.p 10mL (2,5mg/mL) S.F 0,9%, S.G 5% [1-10mg/mL]	3 minutos 1x ao dia
	Dexametasona 8mg D2 ao D4	V.O	V.O D2 1x ao dia D3 12/12h D4 12/12h
Fosaprepitanto Dimeglumina (Emend Injetável)	Emend 150mg	E.V S.F 0,9% 145mL [1mg/mL]	30 minutos antes da quimioterapia Se administrar por via periférica, infundir em paralelo uma bolsa de 250mL com S.F 0,9%.
	Ondansetrona 16mg	E.V S.F 0,9%, S.G 5% 100mL [0,16-2mg/mL]	15 minutos
	Dexametasona 12mg		
	Dexametasona 8mg D2 ao D4	V.O	V.O D2 1x ao dia D3 12/12h D4 12/12h
Granisetrona	Granisetrona 3mg	E.V S.F 0,9% 50mL (2,5mg/mL)	30 minutos antes da quimioterapia
	Dexametasona 20mg	S.F 0,9%, S.G 5% [1-10mg/mL]	1x ao dia
	Dexametasona 8mg D2 ao D4	V.O	V.O D2 1x ao dia D3 12/12h D4 12/12h
Palonosetrona	Palonosetrona 0,25mg-0,5mg	E.V Direto	30 segundos
	Dexametasona 20mg	E.V S.F 0,9%, S.G 5% [1-10mg/mL]	15 minutos
	Dexametasona 8mg D2 ao D4	V.O	V.O D2 1x ao dia D3 12/12h D4 12/12h

Diretrizes em Antieméticos

MASCC/ESMO

Risco emético	Medicamentos	
Alto (>90%)	Antraciclinas + Ciclofosfamida	DOXOrrubicina >60 mg/m ²
	Actinomicina D	EPIrrubicina >90 mg/m ²
	Altretamina	Estreptozocina
	Carmustina >250 mg/m ²	Ifosfamida >2 g/m ²
	CISplatina	Mecloretamina
	CicloFOSFAMida >1.500 mg/m ²	Pentostatina
	Dacarbazina >500 mg/m ²	Procarbazina
60% a 90%	CARBOplatina	DOXOrrubicina >60 mg/m ²
	Carmustina 250 mg/m ²	Irinotecano
	CISplatina <50 mg/m ²	Melfalano IV
	CicloFOSFAMida 750-1,5 g/m ²	Metotrexato >1 g/m ²
	Citarabina >1g/m ²	

30% a 60%	Aldesleucina >12 a 15 milhões	EP Irrubicina <90 mg/m ²
	Azacitidina	Fluoruracila >1 g/m ²
	Bendamustina	ID Arrubicina
	Clofarabina	Ifosfamida
	CicloFOSFAMida <750 mg/m ²	Imatinibe
	CicloFOSFAMida oral	Metotrexato 250 mg a 1 g/m ²
	Citarabina <200 mg/m ²	Mitoxantrona <15 mg/m ²
	Dactinomicina	Oxaliplatina
	Daunorrubicina	Temozolomida
	DOX Orrubicina 20-60 mg/m ²	Trióxido de arsênio

Baixo risco (10% a 30%)	Aldeslucina < 12 milhões	Ixabepilona
	Atezolizumabe	Lomustina
	Belinostat	Metotrexato 50 mg a 250 mg/m ²
	Blinatumumabe	Mitomicina
	Bexaroteno	Mitoxantrona
	Brentuximabe vedotina	Nab-PACLitaxel
	Cabazitaxel	Necitumumabe
	Carfilzomibe	Omacetaxina
	Capecitabina	PACLitaxel
	Citarabina 100 mg a 200 mg/m ²	PEMEtrexede
	DOCEtaxel	Pentostatina
	DOXOrrubicina <20 mg/m ²	Pralatrexato
	DOXOrrubicina lipossomal	Romidepsina
	Eribulina	Tiotepa
	Etoposido	Topotecano
	Fluoruracila <1 g/m ²	TRASTuzumabe entansina
	Floxuridina	Vorinostat
	Gencitabina	PACLitaxel
	Irinotecano lipossomal	

**Risco
mínimo
(<10%)**

Alentuzumabe, Asparaginase, Bevacizumabe, Bleomicina, CETuximabe, Clorambucila oral, Cladribina, Daratumumabe, Dastinibe, Decitabina, Elotuzumabe, Erlotinibe, Fludarabina, Gefitinibe, Gentuzumabe ozogamicina, Hidroxiuréia, Interferon alfa, Ipilimumabe, Lapatinibe, Lenalidomida, Melfalano (oral), Mercaptopurina, Metotrexato <50 mg/m², Nelarabina, Nilotinibe, Nivolumabe, Obinutuzumabe, Ofatumumabe, Panitumumabe, Pegaspargase, Peg-interferon, Pembrolizumabe, PERTuzumabe, Ramucirumabe, Rituximabe, Sorafenibe, Sunitinibe, Temsirolimo, Talidomida, Tioguanina oral, TRASTuzumabe, Tretinoína, Vimblastina, Vincristina, Vincristina lipossomal, Vinorelbina.

RESUMO PARA NÁUSEAS E VÔMITOS AGUDOS

Grupo de risco emético	Antieméticos
Alto	5HT3 + Dexametasona + Aprepitanto
Antraciclina + Ciclofosfamida (AC)	5HT3 + Dexametasona + Aprepitanto
Moderado (outro que não AC)	Palonosetrona + Dexametasona
Baixo	Dexa ou 5HT3 ou Antagonista dopamina
Mínimo	Sem profilaxia de rotina

RESUMO PARA NÁUSEAS E VÔMITOS TARDIOS

Grupo de risco emético	Antieméticos
Alto	Dexametasona + Aprepitanto
Antraciclina + Ciclofosfamida (AC)	Aprepitanto
Moderado (outro que não AC)	Dexametasona
Baixo	Sem profilaxia de rotina
Mínimo	Sem profilaxia de rotina

OS QUATRO GRUPOS DE RISCO EMÉTICO

Alto	Risco em todos os pacientes (>90%)
Moderado	Risco em 30% a 90% dos pacientes
Baixo	Risco em 10% a 30% dos pacientes
Mínimo	Menos do que 10% sob risco

Doses Antagonistas do Receptor de Serotonina (5-HT₃) Para a Emese Aguda

Medicamento	Via	Dose
Ondansetrona	EV	8 mg ou 0,15 mg/kg
	Oral	16 mg
Granisetrona	EV	1 mg ou 0,01 mg/kg
	Oral	2 mg
Dolasetrona	EV	100 mg ou 1,8 mg/kg
	Oral	100 mg
Tropisetrona	EV / Oral	5 mg
Palonosetrona	EV	0,25 mg
	Oral	0,5 mg

Doses recomendadas de DEXAmetasona

Grupo de risco	Tipo	Dose e Esquema
Alto risco	Emese aguda	20 mg em dose única ou 12 mg associado com aprepitanto ou fosaprepitanto
	Emese tardia	8 mg 2x/dia por 3 - 4 dias ou 8 mg/dia quando utilizado com aprepitanto ou fosaprepitanto
Risco moderado	Emese aguda	8 mg em dose única
	Emese tardia	8 mg diário por 2 - 3 dias
Baixo risco	Emese aguda	4 mg a 8 mg em dose única

Doses Recomendadas de Antagonistas de Receptor NK₁

Aprepitanto e Fosaprepitanto	Dose e esquema
Emese aguda	Aprepitanto 125 mg/dia VO, no dia da QT ou Fosaprepitanto 115 mg EV no dia da QT
Emese tardia	Aprepitanto 80 mg por via oral, uma vez ao dia, nos dois dias após a quimioterapia
Netupitanto	Netupitanto 300 mg + Palonosetrona 0,5 mg via oral dose única no dia da QT.
Fosaprepitanto é uma pró-droga do aprepitanto administrada por via endovenosa. Indicado para substituir apenas o 1º dia do Aprepitanto oral (125 mg).	

Níveis de Risco Emético com a Radioterapia

Nível de risco	Área de tratamento
Alto	Irradiação do corpo todo, irradiação linfonodal total
Moderado	Abdome Superior, UBI, HBI
Baixo	Crânio, cranioespinal, C & P, região baixa do tórax, pelves
Mínimo	Extremidades, mama
Prevenção das náuseas e vômitos em pacientes recebendo RT altamente emetogênica: RT de corpo todo, RT linfonodal total: Os pacientes recebendo RT devem receber antagonistas de receptor 5-HT ₃ e dexametasona.	

Potencial emetogênico Alto

Pré-QT 30 min a 60 min antes. **Ondansetrona** 8 mg a 16 mg VO/EV. **DEXAmetasona** 10 mg a 20 mg VO/EV. **Aprepitanto** 125 mg VO no dia da QT. **Pós-QT Ondansetrona** 8 mg VO/EV após QT. **Aprepitanto** 80 mg VO nos dois dias após a QT.^{1,2,3}

Potencial emetogênico Moderado

Pré-QT [Moderado] 30 min a 60 min antes. **Ondansetrona** 8 mg a 16 mg VO/EV ou 1 cápsula VO de Palonosetrona 0,25 mg + Netupitanto 235 mg. **DEXAmetasona** 8 mg VO/IV. **Pós-QT DEXAmetasona** 8 mg VO/EV durante 2 a 3 dias.^{1,2,3}

Potencial emetogênico Baixo

Pré-QT 30 min a 60 min antes. **Ondansetrona** 8 mg a 16 mg VO/EV ou **DEXAmetasona** 8 mg VO/IV ou Metoclopramida 10 mg VO/EV 3x/dia. **Pós-QT** sem profilaxia de rotina.^{1,2,3}

Referências

- 1.F. Roila, A. Molassiotis, J. Herrstedt, M. Aapro, R. J. Gralla, E. Bruera, R. A. Clark-Snow, L. L. Dupuis, L. H. Einhorn, P. Feyer, P. J. Hesketh, K. Jordan, I. Olver, B. L. Rapoport, J. Roscoe, C. H. Ruhlmann, D. Walsh, D. Warr and M. van der Wetering. 2016 MASCC and ESMO guideline update for the prevention of chemotherapy- and radiotherapy-induced nausea and vomiting and of nausea and vomiting in advanced cancer patients. Ann Oncol (2016) 27 (suppl 5): v119-v133.
- 2.Chu E, DeVita Jr, VT. Physicians' cancer chemotherapy drug manual 2018. Jones & Bartlett. USA.2019
- 3.Fernandez ND et al. Protocolo antiemético em tratamentos oncohematológicos. Hospital Universitario San Juan de Alicante. Disponível em <https://gruposdetrabajo.sefh.es>. Acesso em 07 de janeiro de 2022.
- 4.S. Rosell, I. Blasco, L. Garcia Fabregat, A. Cervantes, K. Jordan, on behalf of the ESMO Guidelines Committee. Management of infusion reactions to systemic anticancer therapy: ESMO Clinical Practice Guidelines. Annals of Oncology 28 (Supplement 4): iv100–iv118, 2017.