

CICLOFOSFAMIDA

QUIMIOTERÁPICO ANTINEOPLÁSICO

FÓRMULA MOLECULAR

$C_7H_{15}Cl_2N_2O_2P \cdot H_2O$

PESO MOLECULAR

279,10 g/mol

CAS

6055-19-2

DCB

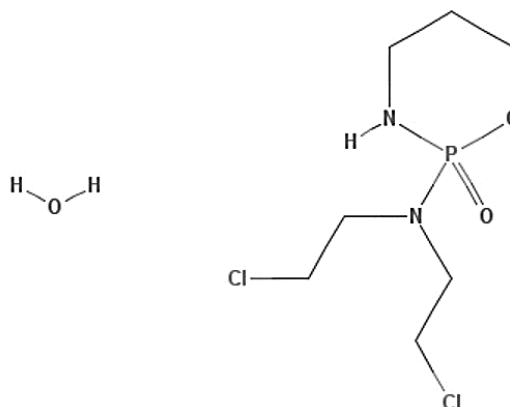
09484

CLASSE

CITOSTÁTICO

Alquilante da classe das mostardas nitrogenadas¹

ESTRUTURA QUÍMICA



INDICAÇÃO

Adjunto na quimioterapia antineoplásica e agente imunossupressor, a ciclofosfamida é empregada em diversos protocolos quimioterápicos para diferentes tipos de tumores, incluindo carcinomas, sarcomas, doenças linfoproliferativas felinas, mastocitomas, carcinomas mamários e, principalmente, neoplasias linfoproliferativas (linfomas). Embora este medicamento seja usado em diversas doenças imunomediadas em animais, como anemia hemolítica imunomediada, pênfigo e lúpus eritematoso sistêmico, sua eficácia não foi relatada em estudos controlados dessas enfermidades. Além de sua utilização em protocolos de quimioterapia convencional, a ciclofosfamida tem sido estudada em quimioterapia metronômica.¹⁻⁵

MECANISMO DE AÇÃO

A ciclofosfamida pertence ao grupo das mostardas nitrogenadas, que são alquilantes biofuncionais ativos sobre diversas macromoléculas, mas que atuam preferencialmente sobre o N-7 da base guanina do DNA. Tais medicamentos são citotóxicos para as células tumorais e tóxicas para as células de rápida divisão de medula óssea. A ciclofosfamida pode ser biotransformada em subprodutos ativos para exercer seu efeito farmacológico, o que requer a ativação da enzima P-450. Tais metabólitos, a hidroxifosfamida e a aldofosfamida, são citotóxicos. A aldofosfamida é convertida, no sítio tissular, em mostarda fosforamida e acroleína. A mostarda fosforamida é responsável pelo efeito antineoplásico, e a acroleína, pela ação citotóxica que provoca efeitos colaterais (ex.: cistite hemorrágica).²⁻⁴

FARMACOCINÉTICA

É bem absorvida pelo trato gastrointestinal e amplamente distribuída por todos os tecidos corporais, exceto SNC. É hidroxilada no fígado pelas enzimas do citocromo P450 (CYP2B), resultando em metabólitos ativos, e excretada pelos rins em 48 à 72h. Cerca de 70% da ciclofosfamida é eliminada na urina sob a forma de metabólitos inativos. A acroleína também é eliminada na urina e junto à fosforamida são as principais moléculas envolvidas na irritação da mucosa da bexiga urinária, que pode culminar com os quadros de cistite hemorrágica observados em alguns animais durante o tratamento antineoplásico. A alquilação do N7 da guanina impede sua ligação com a citosina e favorece o emparelhamento incorreto com a timina, levando à apoptose. Cuidados com o estado de hidratação do animal, aumento da ingestão de água e esvaziamento constante da bexiga urinária por 48 h após a administração do fármaco são essenciais para evitar a cistite. Em cães a meia-vida da ciclofosfamida é de 4 - 6,5 horas.¹⁻⁴

CICLOFOSFAMIDA

EFEITOS ADVERSOS

O efeito mielotóxico produzido pela ciclofosfamida é considerado grave, com nadir leucocitário entre o 7º e o 10º dia após a aplicação. Mielossupressão de forma dependente da dose. Alguns pacientes podem apresentar vômito e diarreia. A cistite hemorrágica é uma complicação grave que limita a terapia, causada pelos metabólitos tóxicos sobre o epitélio vesical (principalmente a alocréina), que são concentrados e excretados na urina. Corticosteroides são associados à ciclofosfamida para indução da poliúria e redução da inflamação vesical. A administração de furosemida (2,2 mg/kg) concomitante à de ciclofosfamida, pode diminuir o risco de cistite hemorrágica. Os gatos são menos suscetíveis ao desenvolvimento de cistite do que os cães. Pode causar alopecia quando usada em alguns protocolos. Os cães mais suscetíveis a este efeito são os que apresentam pelame em constante crescimento (por exemplo: raças Poodle e Old English Sheepdog). Entre os gatos não há tendência a perder pelos durante o tratamento com ciclofosfamida.

CONTRAINDICAÇÕES

Não utilizar em fêmeas prenhes. Teratogênico e embriotóxico. Usar com cautela em animais suscetíveis a infecções.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

A ciclofosfamida pode apresentar interações medicamentosas significativas quando administrada em pets. Use com cautela em associação com outros medicamentos que possam provocar mielossupressão, como alopurinol e diuréticos tiazídicos. Possível potenciação da cardiotoxicidade ao combinar com fármacos cardiotóxicos, e inibição do metabolismo quando coadministrada com cloranfenicol, imipramina, fenotiazinas, iodeto de potássio e vitamina A. O uso crônico de fenobarbital pode acelerar o metabolismo da ciclofosfamida, aumentando o risco de toxicidade. ²⁻⁴

DOSES

CÃES: 50 mg/m², via oral, 3 a 4 dias na semana, de acordo com o protocolo indicado. ¹

200 a 300 mg/m², via oral, 1 vez por semana, a cada 3 semanas. ¹

Quimioterapia metronômica: 10-25 mg/m², via oral, a cada 24 ou 48h, por 4 semanas. ¹

GATOS: 50 mg/m², via oral, 3 a 4 dias na semana, de acordo com o protocolo indicado.

ATENÇÃO: dose expressa em mg/m² (área da superfície corporal) e não em mg/kg.

TABELA DE CONVERSÃO DE PESO (kg) PARA ÁREA DE SUPERFÍCIE CORPORAL (m²) ¹

CÃES							
kg	m ²	kg	m ²	kg	m ²	kg	m ²
0,5	0,064	18	0,694	36	1,101	54	1,443
1,0	0,101	19	0,719	37	1,121	55	1,461
2,0	0,160	20	0,744	38	1,142	56	1,478
3,0	0,210	21	0,769	39	1,162	57	1,496
4,0	0,255	22	0,785	40	1,181	58	1,513
5,0	0,295	23	0,817	41	1,201	59	1,531
6,0	0,333	24	0,840	42	1,220	60	1,548

CICLOFOSFAMIDA

7,0	0,370	25	0,864	43	1,240	61	1,565
8,0	0,404	26	0,886	44	1,259	62	1,582
9,0	0,437	27	0,909	45	1,278	63	1,599
10	0,469	28	0,931	46	1,297	64	1,616
11	0,500	29	0,953	47	1,302	65	1,633
12	0,529	30	0,975	48	1,334	66	1,649
13	0,553	31	0,997	49	1,352	67	1,666
14	0,581	32	1,018	50	1,371	68	1,683
15	0,608	33	1,029	51	1,389	69	1,699
16	0,641	34	1,060	52	1,407	70	1,715
17	0,668	35	1,081	53	1,425		

GATOS

kg	m ²	kg	m ²	kg	m ²	kg	m ²
0,5	0,063	2,6	0,189	5,2	0,300	7,8	0,393
0,6	0,071	2,8	0,199	5,4	0,307	8,0	0,400
0,7	0,079	3,0	0,208	5,6	0,315	8,2	0,407
0,8	0,086	3,2	0,217	5,8	0,323	8,4	0,413
0,9	0,093	3,4	0,226	6,0	0,330	8,6	0,420
1,0	0,100	3,6	0,235	6,2	0,337	8,8	0,426
1,2	0,113	3,8	0,244	6,4	0,345	9,0	0,433
1,4	0,125	4,0	0,252	6,6	0,352	9,2	0,439
1,6	0,137	4,2	0,260	6,8	0,360	9,4	0,445
1,8	0,148	4,4	0,269	7,0	0,366	9,6	0,452
2,0	0,159	4,6	0,277	7,2	0,373	9,8	0,458
2,2	0,169	4,8	0,285	7,4	0,380	10,0	0,464
2,4	0,179	5,0	0,292	7,6	0,387		

FARMACOTÉCNICA

NOTA: ATENDER LEGISLAÇÃO PARA MANIPULAÇÃO DE CITOSTÁTICOS.

Sugestão de excipientes para cápsula: Estearato de magnésio 0,5%, Celulose q.s.p.

Elixir: Glicerina 20%, Sacarina 0,05%, Álcool de cereais 20%, Xarope simples 30%, Água purificada preservada q.s.p.

1. Dissolver a ciclofosfamida com a glicerina e o álcool.
2. Dissolver a sacarina com quantidade suficiente de água purificada e adicionar ao passo 1.
3. Adicionar os demais ingredientes. Misturar.
4. Adicionar quantidade suficiente de água purificada para ajustar o volume final. Misturar bem.
5. Envasar em frasco de vidro âmbar e rotular.

CICLOFOSFAMIDA

Estabilidade aproximada: 14 dias.

pH de estabilidade: 2 a 11.

Sugestão para suspensão de 2 mg/mL, ajustar para demais concentrações.⁹

ATENÇÃO: As doses de ciclofosfamida são expressas em relação à base, deve-se aplicar o fator de equivalência.

Feq Ciclofosfamida monohidratada: 1,07

MODO DE CONSERVAÇÃO

Conservar em temperatura ambiente de 15 a 30°C, ao abrigo da luz direta e da umidade. Manter fora do alcance de crianças e animais domésticos.

O elixir deve ser armazenado sob refrigeração.

REVISÃO DE LITERATURA

SETYO et al., 2017¹⁰

Avaliaram o uso da furosemida para prevenção da cistite hemorrágica estéril associada à ciclofosfamida em cães que recebem ciclofosfamida oral com baixa dose. Concluíram que a furosemida é efetiva na prevenção de cistite hemorrágica estéril e seu uso pode ser considerado na implementação da terapia com ciclofosfamida.

FINOTELLO et al., 2017¹¹

Compararam doxorrubicina-ciclofosfamida com doxorrubicina-dacarbazina para o tratamento adjuvante de hemangiossarcoma canino, concluíram que ambos os protocolos foram bem tolerados.

CHOISUNIRACHON et al., 2015¹²

Avaliaram os efeitos de baixa dose de ciclofosfamida com piroxicam na neovascularização tumoral em um modelo canino de melanoma maligno-xenogênico canino. Após o tratamento com ciclofosfamida, piroxicam ou uma combinação de ambos, o crescimento do tumor nos grupos de tratamento foi significativamente suprimido em comparação com o grupo controle aos 30 dias de tratamento. O índice de proliferação também foi significativamente reduzido por todos os tratamentos, apenas a combinação de ciclofosfamida + piroxicam reduziu significativamente a densidade dos microvasos e os níveis do fator de crescimento endotelial vascular (VEGF).

REFERÊNCIAS

1. SPINOSA, H. S.; GÓRNIA, K.S. L.; BERNARDI, M. M. **Farmacologia aplicada à medicina veterinária**. 7. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2023. 979 p.
2. PLUMB, D. C. **Veterinary Drug Handbook**. 7. ed. Stockholm: Pharma Vet., 2011. 4053 p.
3. PAPICH, M. G. **Papich Handbook of Veterinary Medicine**. 5. ed. St. Louis: Elsevier, 2020. 1026 p.
4. PAPICH, M. G. **Manual Saunders Terapia Veterinária - Pequenos e Grandes Animais**. Tradução: Sílvia M. Spada et. al. 3. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2012. 858 p.
5. ANDRADE, S. F. **Manual de Terapêutica Veterinária**. 3 ed. São Paulo: Roca, 2018. 912 p.
6. RIVIERE, J. E.; PAPICH, M. G. **Veterinary pharmacology and therapeutics**. 10. ed. Hoboken: Wiley Blackwell, 2018. 1552 p.
7. MEALEY, K. L. **Pharmacotherapeutics for Veterinary Dispensing**. Hoboken: Wiley Blackwell, 2019. 623 p.
8. VIANA, F. A. B. **Guia terapêutico veterinário**. 3 ed. Lagoa Santa: CEM, 2014. 560 p.

CICLOFOSFAMIDA

9. BROOKE, D.; DAVIS, R. E.; BEQUETTE, R. J. Chemical stability of cyclophosphamide in aromatic elixir USP. **American Journal of Health-System Pharmacy**, v. 30, n. 7, p. 618-620, 1973. Disponível em: <<https://doi.org/10.1093/ajhp/30.7.618>>. Acesso em: 08 jan. 2024.
10. SETYO, L. et al. Furosemide for prevention of cyclophosphamide-associated sterile haemorrhagic cystitis in dogs receiving metronomic low-dose oral cyclophosphamide. **Veterinary and Comparative Oncology**, v. 15, n. 4, p. 1468-1478, 2017. Disponível em: <<https://doi.org/10.1111/vco.12292>>. Acesso em: 08 jan. 2024.
11. FINOTELLO, R. et al. Comparison of doxorubicin–cyclophosphamide with doxorubicin–dacarbazine for the adjuvant treatment of canine hemangiosarcoma. **Veterinary and Comparative Oncology**, v. 15, n. 1, p. 25-35, 2017. Disponível em: <<https://doi.org/10.1111/vco.12139>>. Acesso em: 08 jan. 2024.
12. CHOISUNIRACHON, N. et al. Effects of low-dose cyclophosphamide with piroxicam on tumour neovascularization in a canine oral malignant melanoma-xenografted mouse model. **Veterinary and Comparative Oncology**, v. 13, n. 4, p. 424-432. Disponível em: <<https://doi.org/10.1111/vco.12059>>. Acesso em: 08 jan. 2024.