

CICLOFOSFAMIDA NO TRATAMENTO DA ESCLERODERMIA SISTÊMICA: EFICÁCIA, SEGURANÇA E APLICABILIDADE CLÍNICA

CYCLOPHOSPHAMIDE IN THE TREATMENT OF SYSTEMIC SCLERODERMA: EFFICACY, SAFETY, AND CLINICAL APPLICABILITY

Anny Beatriz Wanderley Sales¹

Joane Vidal Frazão²

Caio Fernando Martins Ferreira³

RESUMO: A esclerodermia sistêmica é uma doença autoimune rara e complexa, caracterizada por alterações vasculares, inflamação crônica e fibrose progressiva de múltiplos órgãos. Este estudo teve como objetivo analisar a aplicabilidade terapêutica da ciclofosfamida no tratamento da esclerodermia sistêmica, explorando suas manifestações clínicas, critérios diagnósticos, mecanismos farmacológicos e principais cuidados no manejo do fármaco. Trata-se de uma revisão integrativa da literatura realizada nas bases BVS, SciELO e PubMed, utilizando descritores em português, inglês e espanhol, com artigos publicados nos últimos dez anos. Os resultados evidenciaram que a ciclofosfamida apresenta eficácia na estabilização da doença, especialmente nos casos de comprometimento pulmonar intersticial e formas difusas, embora esteja associada a efeitos adversos relevantes, como toxicidades renais, cardíacas e urológicas. Destaca-se a importância do monitoramento clínico rigoroso e de protocolos terapêuticos bem definidos para reduzir riscos e otimizar os benefícios do tratamento. Assim, este estudo contribui para a prática clínica ao fornecer subsídios teóricos para a tomada de decisão e para futuras pesquisas voltadas ao desenvolvimento de estratégias terapêuticas mais seguras e individualizadas.

1457

Palavras-chave: Esclerodermia Sistêmica. Ciclofosfamida. Efeitos Adversos.

ABSTRACT: Systemic scleroderma is a rare and complex autoimmune disease characterized by vascular alterations, chronic inflammation, and progressive fibrosis of multiple organs. This study aimed to analyze the therapeutic applicability of cyclophosphamide in the treatment of systemic scleroderma, exploring its clinical manifestations, diagnostic criteria, pharmacological mechanisms, and key concerns in drug management. This is an integrative literature review conducted in the BVS, SciELO, and PubMed databases, using descriptors in Portuguese, English, and Spanish, with articles published in the last ten years. The results showed that cyclophosphamide is effective in stabilizing the disease, especially in cases of interstitial lung involvement and diffuse forms, although it is associated with significant adverse effects, such as renal, cardiac, and urological toxicities. The importance of strict clinical monitoring and well-defined therapeutic protocols is emphasized to reduce risks and optimize treatment benefits. Thus, this study contributes to clinical practice by providing theoretical support for decision-making and for future research aimed at developing safer and more individualized therapeutic strategies.

Keywords: Systemic Scleroderma. Cyclophosphamide. Adverse Effects.

¹ Graduanda de Farmácia pela Universidade Potiguar.

² Graduanda de Farmácia pela Universidade Potiguar

³ Farmacêutico especialista em farmácia clínica e prescrição farmacêutica, Professor Orientador da Universidade Potiguar.

INTRODUÇÃO

As articulações, componentes do sistema articular, são responsáveis por unir dois ou mais ossos que se encontram. Elas desempenham um papel essencial na mobilidade do corpo, permitindo desde pequenos ajustes até amplos movimentos. Atuando em conjunto com músculos e ossos, formam um sistema que funciona como alavaca, tornando possível a realização dos movimentos corporais. Quanto à capacidade de movimentação, as articulações se agrupam em três categorias principais. As sinartroses, ou articulações fibrosas, apresentam pouca ou nenhuma mobilidade, unindo os ossos de forma bastante rígida. Já as anfiartroses, também chamadas de cartilaginosas, permitem um grau moderado de movimento, sendo comuns em regiões que exigem certa flexibilidade. Por fim, as diartroses, ou articulações sinoviais, são altamente móveis e estão envolvidas nos movimentos mais amplos realizados pelo corpo (Terçariol, 2024; Montaria, 2016).

O tecido conjuntivo tem esse nome porque atua ligando diferentes partes do corpo, oferecendo suporte, preenchimento e conexão entre os tecidos (Ham; Cormack, 1983, apud Montaria, 2016). A estrutura única de sua matriz extracelular permite que ele suporte impactos, seja resistente à tração e apresente elasticidade. Ele também participa de importantes funções do organismo, como a defesa imunológica, a coagulação do sangue, a regeneração de tecidos e o transporte de substâncias como gases, nutrientes e resíduos metabólicos (Ovalle; Nahirney, 2008, apud Montaria, 2016).

1458

A matriz extracelular apresenta variações em sua constituição conforme os tipos celulares existentes no tecido conjuntivo. Normalmente, ela inclui componentes fibrosos, como fibras colágenas, elásticas e reticulares, e uma parte amorfa, conhecida como substância fundamental, composta por glicosaminoglicanos, proteoglicanas e glicoproteínas. Essa composição é o que determina as propriedades e funções específicas de cada tecido conjuntivo (Geneser, 2003; Ross e Pawlina, 2012, apud Montaria, 2016).

A esclerodermia é uma enfermidade autoimune que afeta o tecido conjuntivo e pode atingir diferentes órgãos e sistemas do corpo. Seu desenvolvimento está relacionado a alterações nos vasos sanguíneos e no endotélio, o que pode levar à redução do fluxo sanguíneo, acúmulo de fibrose e prejuízo progressivo das funções nas áreas comprometidas, como pele, pulmões, trato gastrointestinal e coração. A manifestação clínica da doença varia entre formas cutâneas mais restritas, difusas ou predominantemente viscerais, dependendo da intensidade do desequilíbrio imunológico, das alterações vasculares e da produção excessiva de matriz extracelular, que favorece o processo de fibrose (Lameira, 2023).

A esclerodermia pode manifestar-se de diferentes formas clínicas. Na forma difusa, há um acometimento mais amplo da pele, com evolução acelerada e comprometimento precoce de órgãos internos, estando associada a anticorpos como anti-topoisomerase I (anti-Scl 70) e anti-RNA polimerase III. Já na forma limitada, as alterações cutâneas são mais restritas às extremidades, com progressão mais lenta e surgimento tardio de complicações como telangiectasias e hipertensão arterial pulmonar, frequentemente associada ao anticorpo anticentrômero. Há ainda outras classificações, como a esclerodermia sine escleroderma, esclerodermia precoce e esclerodermia muito precoce, voltadas ao diagnóstico em fases iniciais e com poucos sintomas, baseando-se em achados como fenômeno de Raynaud, alterações vasculares na capilaroscopia e presença de autoanticorpos específicos (Lameira, 2023).

Apesar de não existir um protocolo fisioterapêutico específico para o tratamento da esclerodermia, intervenções precoces de fisioterapia e terapia ocupacional contribuem para preservar a independência funcional dos pacientes. A prática regular de exercícios pode ter efeito anti-inflamatório, reduzindo a necessidade de imunossupressores. A cinesioterapia, ao estimular movimentos controlados, favorece a força, flexibilidade, coordenação e alívio da dor, sendo uma abordagem eficaz no tratamento (Jorge et al., 2016).

O tratamento da esclerodermia envolve o uso de diversos imunossupressores, como metotrexato, azatioprina, ciclofosfamida, ciclosporina, hidroxicloroquina e micofenolato, sendo a escolha baseada na experiência clínica do profissional, já que ainda não existem diretrizes nacionais bem definidas. Em casos de intolerância, efeitos adversos ou contraindicações ao uso desses medicamentos, metotrexato e azatioprina podem ser considerados como alternativas (Lameira, 2023). A ciclofosfamida é a medicação com maior evidência científica até o momento, mas outras abordagens, como micofenolato mofetil, rituximabe, transplante autólogo de células-tronco hematopoéticas e transplante pulmonar, vêm sendo estudadas, com resultados preliminares promissores (Álvarez-Barreneche; Velásquez-Franco; Mesa-Navas, 2017).

A ciclofosfamida (CFM) é um agente antineoplásico da classe dos alquilantes, derivado das mostardas nitrogenadas e pertencente ao grupo das oxazafosforinas. Trata-se de um fármaco não específico de ciclo celular, introduzido no final da década de 1950, utilizado no tratamento de diversas neoplasias, incluindo desordens mieloproliferativas e linfoproliferativas, tumores malignos, além de enfermidades do sistema imunológico. É empregada em diferentes protocolos terapêuticos, tanto em adultos quanto em crianças (Caldas, 2024).

Sabe-se que sua administração pode ser oral (dose diária a cada 24h) ou intravenosa (em pulsos semanais ou mensais), sendo esta última mais comum em reumatologia por apresentar eficácia semelhante, porém com menor toxicidade, como menor risco de falência ovariana prematura, menos infecções graves e menor exposição à acroleína, metabólito tóxico. A dose intravenosa é ajustada conforme a toxicidade hematológica e renal, respeitando o nadir hematológico. Dessa forma, entre os efeitos adversos, destacam-se supressão da medula óssea, maior risco de infecções, esterilidade, amenorreia, nefrotoxicidade, cistite, toxicidades cardíacas e teratogenicidade. A longo prazo, aumenta-se o risco de neoplasias, especialmente câncer de bexiga, esôfago e pulmão, geralmente após dois anos de uso (Teles et al., 2017).

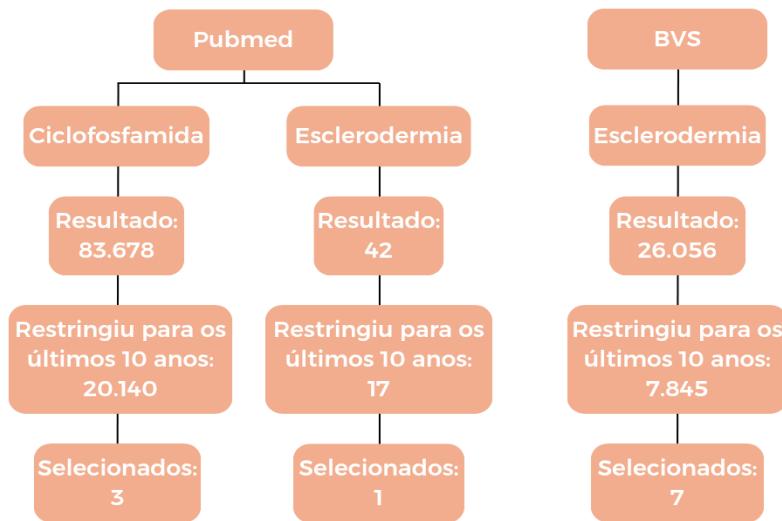
Dessa forma, torna-se essencial estabelecer diretrizes bem definidas para o uso da ciclofosfamida, sobretudo no tratamento da esclerodermia sistêmica, de modo a otimizar os resultados terapêuticos e reduzir os riscos ao paciente. Este trabalho tem como objetivo investigar, por meio da literatura científica, a aplicabilidade terapêutica da ciclofosfamida, considerando as manifestações clínicas da doença, os critérios diagnósticos e os cuidados farmacológicos envolvidos. Especificamente, busca-se: (i) analisar as manifestações clínicas predominantes da esclerodermia sistêmica, correlacionando-as com seus diferentes subtipos; (ii) avaliar os critérios de classificação e diagnóstico, com ênfase no escore ACR/EULAR; (iii) explorar os aspectos farmacológicos da ciclofosfamida, incluindo mecanismo de ação, metabolismo, vias de administração e perfil de toxicidade; e (iv) identificar as principais reações adversas associadas ao fármaco, bem como as estratégias de prevenção e manejo empregadas em pacientes com esclerodermia.

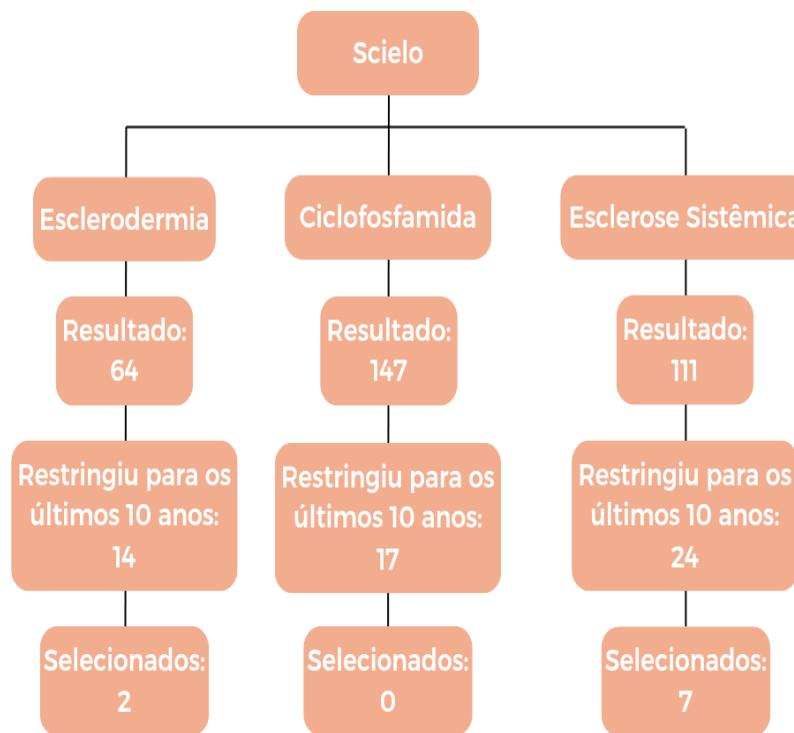
MÉTODOS

Trata-se de um estudo de caráter qualitativo, descritivo e exploratório, desenvolvido por meio de uma revisão integrativa da literatura, com o objetivo de reunir e analisar publicações científicas que abordam a aplicabilidade da ciclofosfamida no tratamento da esclerodermia. Para o levantamento dos artigos na literatura, realizou-se uma busca nas seguintes bases de dados: Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), Scientific Electronic Library Online (SciELO) e PubMed. Foram utilizados, para busca dos artigos, os seguintes descritores e suas combinações nas línguas portuguesa, inglesa e espanhola: “Esclerodermia”, “Esclerose Sistêmica”, “Ciclofosfamida” e “Efeito Adverso”. Os critérios de inclusão definidos para a seleção dos artigos foram: artigos publicados em português, inglês e espanhol; artigos na íntegra que retratassem a temática referente à revisão integrativa e artigos publicados e indexados nos

referidos bancos de dados nos últimos dez anos. A análise dos estudos selecionados, em relação ao delineamento de pesquisa, pautou-se em Lameira, Caldas e Tales, sendo que tanto a análise quanto a síntese dos dados extraídos dos artigos foram realizadas de forma descritiva, possibilitando observar, contar, descrever e classificar os dados, com o intuito de reunir o conhecimento produzido sobre o tema explorado na revisão.

Fluxograma ori: Seleção de Artigos para Revisão Integrada





Fonte: Elaborado pelas autoras (2025).

1462

RESULTADOS

A esclerodermia (ES) é uma enfermidade autoimune que compromete o tecido conjuntivo e pode atingir múltiplos órgãos e sistemas. A severidade da condição está relacionada à intensidade das alterações vasculares e endoteliais, que provocam isquemia, acúmulo de fibrose e falência funcional dos tecidos acometidos, como pele, pulmões, coração e trato gastrointestinal (Shinjo et al., 2021).

A doença pode se manifestar sob diferentes formas clínicas. Na forma difusa, há envolvimento cutâneo extenso, com rápida progressão para o tronco, membros e face. Esse subtipo tende a apresentar complicações viscerais precoces e está comumente associado à presença dos autoanticorpos anti-topoisomerase I (anti-Scl 70) e anti-RNA polimerase III. Já na forma limitada, o acometimento da pele é mais restrito, geralmente às extremidades, e evolui de forma lenta, com complicações surgindo tarde, como telangiectasias e hipertensão pulmonar. Esse padrão costuma estar relacionado ao anticorpo anticentrômero (Masi, 1980, apud Lameira, 2023).

Além dessas classificações clássicas, há subdivisões mais recentes que incluem: esclerodermia sine escleroderma (sem envolvimento cutâneo), precoce e muito precoce. Essas

formas são voltadas para o diagnóstico em fases iniciais e podem apresentar manifestações brandas, como fenômeno de Raynaud (FRy), alterações microvasculares detectadas na capilaroscopia ou presença de autoanticorpos específicos. Dados apontam uma prevalência de 36,9% para a forma difusa, 57,5% para a limitada e 5,6% para casos associados a outras doenças do tecido conjuntivo (Lameira, 2023; Varga, 2020).

Uma variante clínica conhecida é a síndrome CREST, descrita nos anos 1960. Essa sigla representa um conjunto de manifestações: calcinose, fenômeno de Raynaud, dismotilidade esofágica, esclerodactilia e telangiectasias, sendo frequentemente relacionada ao anticorpo anticentrômero. Embora essa síndrome se encaixe dentro da forma limitada da doença, ela também pode apresentar manifestações sistêmicas importantes, como fibrose pulmonar, hipertensão arterial pulmonar e comprometimento cardíaco (Lameira, 2023).

As manifestações clínicas variam de alterações cutâneas, como microstomia, rigidez da pele e fácies característica, a comprometimentos viscerais severos. O fenômeno de Raynaud, por exemplo, pode ser o primeiro sinal da doença e permanecer isolado por longos períodos. Nos rins, o processo isquêmico pode desencadear insuficiência renal aguda. No coração, a fibrose pode comprometer o miocárdio e as câmaras direitas, enquanto nos pulmões é comum a ocorrência de fibrose intersticial e hipertensão pulmonar. No sistema digestivo, observa-se desde dismotilidade esofágica até quadros de má absorção (Lameira, 2023). 1463

Figura 1 – Radiografias de tórax, abdome, pelve e mãos com presença de rarefação óssea e múltiplas calcificações em partes moles.



1464

Fonte: Lameira (2023).

A Figura 1 ilustra achados radiográficos característicos da doença, incluindo rarefação óssea e múltiplas calcificações em partes moles, observadas no tórax, abdome, pelve e mãos. Esses achados são consequência direta do processo crônico de fibrose e inflamação, comuns nas formas mais avançadas da enfermidade. As calcificações distróficas nos tecidos moles, por exemplo, são mais frequentes em pacientes com a variante CREST (Calcinose, Raynaud, dismotilidade esofágica, esclerodactilia e telangiectasias), frequentemente associada à forma limitada da doença.

Para o diagnóstico da esclerodermia, utilizam-se tanto critérios clínicos clássicos quanto sistemas de classificação mais modernos, que buscam aumentar a sensibilidade e facilitar o reconhecimento precoce da doença. Um dos métodos tradicionais considera o diagnóstico confirmado na presença de espessamento cutâneo simétrico da pele proximal às articulações metacarpofalangeanas ou metatarsofalangeanas (critério maior), ou na combinação de ao menos

dois critérios menores, como esclerodactilia, lesões de polpas digitais ou fibrose pulmonar nas bases (Walker, 2007, apud Lameira, 2023).

Além disso, a classificação proposta pelo American College of Rheumatology / European League Against Rheumatism (ACR/EULAR), em 2013, passou a ser amplamente utilizada por sua capacidade de integrar achados clínicos, laboratoriais e capilaroscópicos. Esse sistema atribui uma pontuação a diferentes manifestações da esclerodermia, considerando aspectos cutâneos, vasculares, imunológicos e viscerais. Para confirmar o diagnóstico, é necessário alcançar um escore total de nove pontos ou mais, como demonstrado na Tabela 1.

Tabela 1: Critérios de classificação para ES proposto pelo ACR/EULAR, 2013

Item	Subitem	Valor
Espessamento cutâneo dos dedos das mãos, proximal às articulações metacarpofalângicas		9
Espessamento cutâneo dos dedos (só computar o maior escore)	Distal às articulações metacarpofalângicas	4
	Edema de mãos	2
Lesões de polpa digital (só computar o maior escore)	Úlceras digitais	2
	Microcicatrizes	3
Fenômeno de Raynaud		3
Autoanticorpos específicos para ES (anticentrômero, anti-RNA polimerase III, antitopoisomerase I [anti-Scl70])		3
Telangiectasias		2
Capilaroscopia periungueal alterada		2
Hipertensão arterial pulmonar ou doença intersticial pulmonar		2
Os critérios de classificação do ACR/EULAR 2013 foram desenvolvidos para aumentar a sensibilidade e consequentemente o diagnóstico precoce, incluindo, além das manifestações clínicas, os achados da capilaroscopia periungueal e a presença de autoanticorpos, classificando como portador de ES se nove ou mais pontos forem encontrados entre oito itens listados.		

1465

ACR/EULAR: American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism; ES: esclerose sistêmica.

Fonte: Livro da Sociedade Brasileira de Reumatologia (2021), 2ed.

O manejo terapêutico da esclerodermia é individualizado conforme as manifestações clínicas predominantes e requer uma abordagem multidisciplinar. Como ilustrado na Tabela 2, o tratamento envolve desde medidas farmacológicas específicas para cada complicação, como o uso de ciclofosfamida em casos de fibrose cutânea e doença pulmonar intersticial, até estratégias

de suporte que visam melhorar a qualidade de vida. Entre essas, destacam-se o estímulo à vacinação (influenza e pneumococo), a reabilitação física, o cuidado com a nutrição, e a adoção de medidas comportamentais, como evitar exposição ao frio, ao álcool e ao tabaco. Ainda assim, iniciar o tratamento pode ser um desafio, principalmente pela dificuldade diagnóstica inicial, já que a esclerodermia compartilha sinais clínicos com outras doenças do tecido conjuntivo e até mesmo com comorbidades não autoimunes. A variante CREST, por exemplo, apresenta incidência populacional extremamente baixa e associação rara com outras condições reumatológicas, como a dermatomiosite, cuja frequência, por sua vez, é significativamente inferior à do lúpus eritematoso sistêmico e da própria esclerose sistêmica (Lameira, 2023).

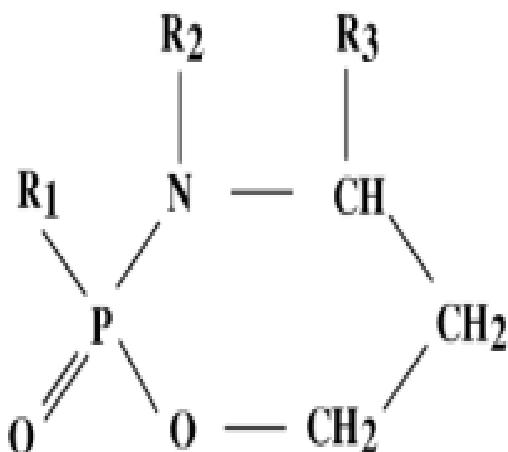
Tabela 2 - Tratamento para cada manifestação clínica da esclerodermia.

Fenômeno de Raynaud	BCC (nifedipina, anlodipina) Inibidores da 5-PDE Fluoxetina Losartana Prostanoides venosos (iloprost)*
Úlceras digitais	Inibidores da 5-PDE (sildenafil, tadalafil) Prostanoides venosos (iloprost)** Bosentana (prevenção) Analgesia Tratamento de infecção secundária
Hipertensão arterial pulmonar	Tratamento inicial escalonado ou combinado ERA (bosentana, ambrisentana, macitentana) Inibidores de 5-PDE (sildenafil, tadalafil) Agonista receptor de prostaciclina (selelipag) Estimulador da guanilato ciclase (Riociguat) Prostanoides (epoprostenol*, treprostinal*, iloprost)
Crise renal esclerodérmica	Evitar uso de corticóide IECA em altas doses Outros anti-hipertensivos (BRA, BCC, beta-bloqueadores) Terapia renal substitutiva Transplante renal
Fibrose cutânea	Metotrexato Ciclofosfamida oral ou venosa Micofenolato de mofetila Rituximabe* Transplante de células-tronco Tocilizumabe?
Doença pulmonar intersticial	Ciclofosfamida oral ou venosa Micofenolato de mofetila Rituximabe* Transplante de células-tronco Nintedanibe Pirfenidona** Transplante pulmonar Tocilizumabe?
Musculoesquelético	Corticosteróide Metotrexato Azatioprina, micofenolato Hidroxicloroquina, leflunomida Imunoglobulina humana Biológicos (rituximabe, tocilizumabe)
Gastrintestinal	DRGE e disfagia IBP e antagonistas receptor H2 Procinéticos Cirurgia nos casos refratários <u>Supercrescimento bacteriano</u> Antibióticos orais Suporte nutricional (nutrição parenteral)

Fonte: Livro da Sociedade Brasileira de Reumatologia (2021), 2ed.

A ciclofosfamida é um quimioterápico da classe dos alquilantes, originado das mostardas nitrogenadas e classificado entre as oxazafosforinas. Seu mecanismo de ação independe da fase do ciclo celular, pois atua diretamente sobre o DNA, provocando ligações cruzadas entre suas cadeias. Essa interferência impede a separação das fitas da dupla hélice, bloqueando processos essenciais como a replicação e a transcrição do material genético. A eficácia farmacológica da substância está relacionada à presença de um anel oxazafosforina, conforme apresentado na Figura 2. Essa estrutura é determinante para sua atividade, uma vez que alterações químicas nesse anel comprometem sua ação. Além disso, a molécula apresenta um centro quirral no átomo de fósforo e dois grupos cloroetila ligados a um nitrogênio externo ao anel, que são cruciais para sua capacidade de danificar o DNA de células com alta taxa de proliferação (Mills et al., 2019; Singh et al., 2018; Dos Santos, 2018; Shivakumar, Dwivedi, 2015).

Figura 2 - Estrutura do anel oxazafosforina

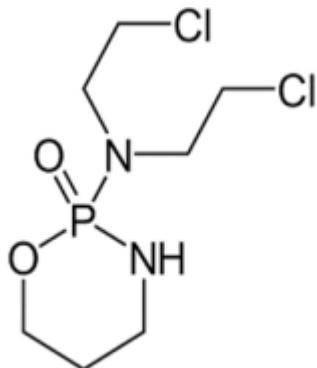


1467

Fonte: Caldas (2024).

A ciclofosfamida (Figura 3) é administrada como pró-fármaco e necessita de biotransformação hepática para se tornar ativa. Esse processo ocorre predominantemente no fígado, por meio da ação de enzimas do citocromo P450, que convertem a substância em 4-hidroxiciclofosfamida, uma forma instável que se equilibra com a aldofosfamida. A partir dela, originam-se compostos biologicamente ativos, como a mostarda fosforamida, responsável pelo efeito alquilante, e a acroleína, subproduto tóxico associado a reações adversas uroteliais (Caldas, 2024).

Figura 3 - Estrutura química da ciclofosfamida.



Fonte: Caldas (2024).

A absorção do fármaco depende da via utilizada: por via oral, sua forma monoidratada é bem solúvel e apresenta elevada biodisponibilidade (entre 85 e 100%), apesar de sofrer metabolismo de primeira passagem. Por via intravenosa, a distribuição ocorre de forma rápida, com concentração plasmática máxima alcançada em cerca de uma hora. O volume de distribuição situa-se entre 0,5 e 0,8 L/kg e tende a aumentar em indivíduos com maior peso corporal. A ligação da droga original às proteínas plasmáticas é moderada (cerca de 20%), porém seus metabólitos ativos demonstram maior afinidade, ultrapassando 50%, o que limita a penetração dos metabólitos à barreira hematoencefálica e bicamada lipídica das células, devido à sua natureza altamente hidrofílica (Caldas, 2024).

1468

No Brasil, a ciclofosfamida está registrada com o nome comercial Genuxal®, sendo classificada como medicamento similar e contendo como princípio ativo a ciclofosfamida monoidratada. A detentora do registro é a empresa Baxter Hospitalar LTDA, conforme demonstrado no Quadro 1. Essa formulação é disponibilizada em comprimidos de liberação prolongada e também em pó estéril para reconstituição injetável, sendo ambas destinadas exclusivamente ao uso hospitalar (Genuxal, 2015).

Quadro 1 - Indústria detentora de registro ativo da ciclofosfamida no Brasil.

Nome do produto	Tipo	Princípio ativo	Registro	Empresa detentora do registro - CNPJ
GENUXAL	Similar	ciclofosfamida monoidratada	106830168	Baxter Hospitalar LTDA-49.351.786/0002-61;

Fonte: ANVISA, 2022. Disponível em:<https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/>.

O armazenamento do medicamento exige cuidados específicos, devendo ser mantido entre 2 °C e 8 °C, protegido da luz e da umidade, conforme as recomendações do fabricante. A administração oral costuma seguir um regime diário, enquanto a via intravenosa é aplicada em pulsos, com frequência semanal ou mensal, geralmente em associação a corticosteroides ou outros imunossupressores. A dose é ajustada com base em parâmetros clínicos, especialmente a função renal e a contagem mínima de células sanguíneas (nadir hematológico), para garantir segurança ao paciente (Genuxal, 2015; Tales et al., 2017).

A ciclofosfamida é amplamente utilizada tanto por suas propriedades antineoplásicas quanto imunossupressoras, sendo indicada em diferentes protocolos terapêuticos para adultos e crianças. Seu uso abrange desde neoplasias sólidas com maior sensibilidade, como neuroblastoma, retinoblastoma e adenocarcinoma de ovário, até doenças hematológicas, como leucemias, mielomas múltiplos e linfomas, incluindo o Linfoma de Hodgkin. Também desempenha papel importante no manejo de doenças autoimunes, como lúpus eritematoso sistêmico, granulomatose de Wegener, artrite reumatoide e esclerodermia, além de atuar na prevenção de rejeição em transplantes e em casos resistentes de síndrome nefrótica (Genuxal, 2015; Tabchi et al., 2019; Ahlmann, Hempel, 2016; Lameira, 2023).

Na prática clínica reumatológica, a via intravenosa tem sido preferida por apresentar eficácia semelhante à oral, porém com menor incidência de efeitos adversos, como falência ovariana precoce, infecções graves e toxicidade urinária decorrente da exposição à acroleína, metabólito tóxico da droga (Cox, 1979 apud., Tales et al., 2017).

1469

Reações adversas medicamentosas são respostas indesejadas que ocorrem mesmo em doses terapêuticas e podem variar de leves a graves. São consideradas severas quando representam riscos à vida, exigem internação ou provocam danos permanentes, como malformações congênitas. Além disso, erros na administração dos medicamentos comprometem a eficácia terapêutica e aumentam tanto os riscos clínicos quanto os custos hospitalares. Um estudo retrospectivo realizado na Espanha apontou que 6,8% dos pacientes internados apresentaram eventos adversos, gerando um aumento de 16,2% nos gastos com internações (Allué et al., 2014 apud, Tales et al., 2017).

A ciclofosfamida, amplamente utilizada em diversos regimes terapêuticos, está associada a uma variedade de efeitos colaterais. Entre os mais frequentes estão náuseas, vômitos, alopecia, amenorreia e menopausa precoce. Já as reações mais graves incluem hepatotoxicidade, hiponatremia severa, insuficiência renal, cistite hemorrágica e complicações cardíacas como miocardite e falência cardíaca. Há ainda risco aumentado para neoplasias

tardias, como câncer de bexiga, pulmão e esôfago. Crianças expostas a altas doses da droga podem apresentar distúrbios dentários e redução do fluxo salivar. Como a via intravenosa da ciclofosfamida possui alta biodisponibilidade, seus efeitos costumam ser mais intensos, o que demanda vigilância rigorosa.

Quadro 2 - Orientações ao paciente sobre o uso da ciclofosfamida.

Ingestão de água - o prescritor deve orientar o paciente a beber pelo menos dois litros de água por dia a menos que o mesmo tenha problema renal e desta forma a quantidade de água a ser ingerida deve ser individualizada. Imprensa eletrólitos no sangue ^a
Orientação para prevenir mucosite - a ciclofosfamida pode causar mucosite e avisar alguns cuidados que devem ser tomados pelo paciente para minimizar os riscos incluindo escovar bem os dentes após a refeição, usar escovas macias e pasta de dente não abrasiva (criança), evitar bebidas alcoólicas e cigarros, evitar muito sal, preferir alimentos pastosos, dar preferência para alimentos na forma de pudins, mingaus, vitaminas, gelatina, sopas com carne, frango ou peixe contendo muitas calorias e ricas em proteínas ^{b,c}
Manejo clínico para os sintomas de enjoo - comer antes de sentir fome, devagar, com pequenas e frequentes refeições, de 2 em 2 h porque a fome pode aumentar o enjoo. Evitar alimentos muito picantes, gordurosos e doces, evitar alimentos e bebidas quentes, evitar beber líquidos durante as refeições, ficar longe da cozinha durante o preparo de alimentos, comer em ambiente ventilado e agradável. ^b
Orientação para os pacientes anêmicos - consumir alimentos de origem animal, como frango, peixe e principalmente carne vermelha, consumir legumes e verduras de cor verde escura como couve, brócolis e espinafre, feijão ervilha e outros grãos, combinar os vegetais com fontes de vitamina C, laranja, tangerina (mexerica), limão, acerola, evitar tomar leite, queijo, requeijão, iogurtes e outros derivados junto ou perto do horário de almoço ou jantar. ^{d,e}
Orientação quanto a eliminação de urina e fezes - quando usar o vaso sanitário dar descarga três vezes com a tampa fechada no dia que tomar a ciclofosfamida e dois dias depois, caso outra pessoa seja responsável por limpar os excretas da outra, utilizar luvas e material descartável, A limpeza deve ser feita de fora para dentro, jogar tudo em dois sacos plásticos bem fechados e finalizar a limpeza com água sanitária. ^{f,g}
Orientação para o banho - lavar primeiro as mãos, depois o rosto e a cabeça. Em seguida, a barriga, costas, braços e cateter (se tiver).

Fonte: Tales et al. (2017).

Para mitigar os efeitos adversos, orientações específicas ao paciente são fundamentais. Como demonstrado no Quadro 2, é necessário garantir ingestão adequada de água (pelo menos dois litros por dia), principalmente se não houver restrições renais. A prevenção de mucosite exige cuidados com higiene bucal e a escolha de alimentos macios, evitando-se álcool, cigarro e comidas muito salgadas. Náuseas devem ser controladas com refeições pequenas e frequentes, priorizando ambientes ventilados e evitando alimentos quentes ou condimentados. Pacientes anêmicos devem consumir carnes, vegetais ricos em ferro e vitamina C. Também são importantes cuidados com a eliminação de urina e fezes, devido ao risco de contaminação, e com a higiene corporal, especialmente das mãos, rosto e regiões mais expostas. Além disso, para

prevenir cistite hemorrágica, recomenda-se hidratação intensa, uso de mesna e, em casos de insuficiência renal grave, a substituição da hidratação pelo mesna. O ajuste de dose deve ser considerado em pacientes com função renal comprometida, especialmente quando o clearance de creatinina está abaixo de 10 ml/min (Tales et al., 2017).

O monitoramento cardiovascular deve ser contínuo por meio de exames como ecocardiograma, ECG Holter e, se necessário, métodos mais invasivos. Em pacientes reumatológicos, a náusea induzida pela ciclofosfamida costuma ser tardia, o que pode dispensar o uso prévio de ondansetrona. A combinação dessas estratégias é essencial para garantir maior segurança no uso do medicamento e promover qualidade de vida durante o tratamento (Tales et al., 2017)

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A revisão realizada evidenciou que a ciclofosfamida apresenta aplicabilidade terapêutica relevante no tratamento da esclerodermia sistêmica, atuando de forma eficaz na redução da fibrose e na melhora da função pulmonar, embora seu uso exija acompanhamento rigoroso devido aos efeitos adversos, como toxicidade hematológica, urinária e cardiológica. A análise dos estudos destacou ainda a importância do diagnóstico preciso com base no escore ACR/EULAR e da abordagem multiprofissional no manejo da doença. Nesse contexto, a atuação do farmacêutico hospitalar mostra-se essencial para o monitoramento do tratamento, prevenção de reações adversas e promoção da segurança terapêutica. Apesar das limitações encontradas na busca de artigos recentes e disponíveis na íntegra, o trabalho contribui para o fortalecimento da prática farmacêutica e abre perspectivas para futuras publicações e aprofundamento acadêmico, especialmente voltados à área de farmácia hospitalar oncológica.

1471

REFERÊNCIAS

1. ABRÃO, Aline Lauria Pires et al. O que o reumatologista deve saber sobre as manifestações orofaciais das doenças reumáticas autoimunes. *Revista Brasileira de Reumatologia*, [S. l.], v. 56, n. 5, p. 441-450, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.rbr.2015.08.011>. Acesso em: 18 fev. 2025.
2. AHLMANN M, HEMPEL G. The effect of cyclophosphamide on the immune system: implications for clinical cancer therapy. *Cancer Chemother Pharmacol*. v. 78, p.661-71, 2016. Acesso em: 21 jun. 2021.
3. ÁLVAREZ-BARRENECHE, María Fernanda; VELÁSQUEZ-FRANCO, Carlos Jaime; MESA-NAVAS, Miguel Antonio. Enfermedad pulmonar intersticial en pacientes con esclerosis sistémica: revisión narrativa de la literatura. *Iatreia, Medellín*, v. 30, n. 3, p.276-286, jul./set. 2017. DOI: 10.17533/udea.iatreia.v30n3a03. Acesso em: 20 fev. 2025.

4. BASTOS, Andréa de Lima; CORRÊA, Ricardo de Amorim; FERREIRA, Gilda Aparecida. Padrões tomográficos da doença pulmonar na esclerose sistêmica. Radiologia Brasileira, São Paulo, v. 49, n. 5, p. 316-321, set./out. 2016. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1590/0100-3984.2015.0116>. Acesso em: 18 fev. 2025.
5. BASTOS, Andréa Lima et al. PET/TC e mediadores inflamatórios na doença pulmonar intersticial associada à esclerose sistêmica. Jornal Brasileiro de Pneumologia, São Paulo, v.48, n. 4, e20210329, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.36416/1806-3756/e20210329>. Acesso em: 18 fev. 2025.
6. BRITO, Kemps Hostalacio et al. Diagnóstico de esclerose sistêmica em pacientes com hipertensão pulmonar inicialmente considerada idiopática. Archives of Health Sciences, São José do Rio Preto, v. 26, n. 1, p. 76-79, jan./mar. 2019. DOI: 10.17696/2318-3691.26.1.2019.1414. Disponível em: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/biblio-1064116>. Acesso em: 20 fev. 2025.
7. BRUNI, C.; SHIRAI, Y.; KUWANA, M.; MATUCCI-CERINIC, M. Cyclophosphamide: similarities and differences in the treatment of SSc and SLE. Lupus, [S.l.], v. 28, n. 5, p. 571-574, 2019. DOI: 10.1177/0961203319840433. Disponível em: <https://journals.sagepub.com/home/lup>. Acesso em: 19 fev. 2025.
8. CALDAS, Raíssa Rayane Santos Laurindo. Análise químico-farmacêutica e estudos de estabilidade da ciclofosfamida. 2024. 108 f. Dissertação (Mestrado em Farmácia) – Universidade Federal da Bahia, Faculdade de Farmácia, Salvador, 2024. Acesso em: 19 fev. 2025.
9. CHACON, Arianna Barreto Sousa et al. Manifestação esofágica atípica na esclerose sistêmica difusa: relato de caso. GED: Gastroenterologia e Endoscopia Digestiva, São Paulo, v. 35, n. 2, p. 59-62, 2016. Acesso em: 20 fev. 2025.
10. DOS SANTOS, R. C. Estudo da Interação dos Quimioterápicos Antineoplásicos Ifosfamida e Ciclofosfamida com o DNA, Utilizando Biossensores Eletroquímicos. Universidade Federal do Maranhão, Centro de Ciências Exatas e Tecnologia, Programa de Pós-Graduação em Química. São Luís - MA, 2018 (dissertação de mestrado). Acesso em: 21 jun. 2025.
11. FABRIN, Saulo et al. Caracterização dos acometimentos relacionados à morbimortalidade na esclerose sistêmica. Fisioterapia Brasil, Batatais, v. 17, n. 1, p. 84-87, 2016. Acesso em: 20 fev. 2025.
12. GENUXAL. Responsável técnico: Jônia Gurgel Moraes. São Paulo: Baxter Hospitalar Ltda, 2015. Bula de remédio. Disponível em: <<https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?numeroRegistro=106830168>>. Acesso em: 21 jun. 2025.
13. HORIMOTO, Alex Magno Coelho et al. Incidência e prevalência de esclerose sistêmica em Campo Grande, Estado de Mato Grosso do Sul, Brasil. Revista Brasileira de

Reumatologia, São Paulo, v. 57, n. 2, p. 107-114, mar./abr. 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.rbr.2016.05.008>. Acesso em: 18 fev. 2025

14. JORGE, Matheus Santos Gomes et al. Intervenção fisioterapêutica na dor e na qualidade de vida em idosos com esclerose sistêmica: relato de casos. Revista Dor, São Paulo, v. 17, n. 2, p. 148-151, abr./jun. 2016. DOI: 10.5935/1806-0013.20160034. Acesso em: 18 fev. 2025.
15. KAYSER, Cristiane. A busca por novos biomarcadores na esclerose sistêmica. Revista Brasileira de Reumatologia, São Paulo, v. 56, n. 4, p. 285-286, 2016. Disponível em:<http://dx.doi.org/10.1016/j.rbr.2016.06.001>. Acesso em: 20 fev. 2025.
16. LAMEIRA, Beatriz Garcia. Esclerodermia e polimiosite em paciente evoluindo com calcinose severa: um relato de caso. 2023. 44 f. Trabalho de Conclusão de Curso (Residência em Clínica Médica) – Hospital do Servidor Público Municipal, São Paulo, 2023. Orientadora: Dra. Pérola Goberstein Lerner. Acesso em: 20 fev. 2025.
17. MILLS K.A., CHESS-WILLIAMS R., MCDERMOTT C. Novel insights into the mechanism of cyclophosphamide-induced bladder toxicity: chloroacetaldehyde's contribution to urothelial dysfunction in vitro. Arch Toxicol. v.11, p. 3291-3303, 2019. Acesso em: 21 jun. 2025.
18. MIQUELIN, Gabriela Momente et al. Apresentação exuberante de caso de esclerose sistêmica. Surgical & Cosmetic Dermatology, Rio de Janeiro, v. 10, n. 3, p. 256-259, jul./set. 2018. Disponível em: <http://www.dx.doi.org/10.5935/scd1984-8773.2018103946>. Acesso em: 20 fev. 2025

1473

19. MONTANARI, Tatiana. Histologia: texto, atlas e roteiro de aulas práticas. 3. ed. Porto Alegre: Ed. da autora, 2016. p. 52. Disponível em: <http://www.ufrgs.br/livrodehisto/pdfs/livrodehisto.pdf>. Acesso em: 05 abr. 2025.
20. OLEWICZ-GAWLIK, Anna et al. Níveis séricos de proteína de células de Clara de 16 kDa e comprometimento pulmonar em pacientes com esclerose sistêmica. Revista Brasileira de Reumatologia, [S. l.], v. 56, n. 4, p. 309-313, 2016. Disponível em:<https://doi.org/10.1016/j.rbr.2015.04.001>. Acesso em: 18 fev. 2025.
21. SHINJO, Samuel Katsuyuki et al. Livro da Sociedade Brasileira de Reumatologia. 2021. Acesso em: 20 jun. 2025.
22. SHIVAKUMAR G., DWIVEDI J. Identification of Degradation Products in Cyclophosphamide API by LC-QTOF Mass Spectrometry, Journal of Liquid Chromatography & Related Technologies, v. 38, n. 2, p. 190-195, 2015. DOI: 10.1080/10826076.2014.896817. Acesso em: 21 jun. 2025.
23. SINGH R.K., KUMAR S., PRASAD D. N., BHARDWAJ T.R. Therapeutic journey of nitrogen mustard as alkylating anticancer agents: Historic to future perspectives. European Journal of Medicinal Chemistry, 2018. Doi: 10.1016/j.ejmech.2018.04.001. Acesso em: 21 jun. 2025.

24. STORRER, Karin Mueller; MÜLLER, Carolina de Souza; PESSOA, Maxwell Cássio de Albuquerque; PEREIRA, Carlos Alberto de Castro. Doença pulmonar intersticial associada a doença do tecido conjuntivo. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, São Paulo, v. 50, n. 1, p. e20230132, 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.36416/1806-3756/e20230132>. Acesso em: 18 fev. 2025.
25. TABCHI S, NAIR R, KUNACHEEWA C, PATEL K. K, LEE H. C, THOMAS S. K, AMINI B, AHMED S, MEHTA RS, BASHIR Q, QAZILBASH M. H, WEBER D. M, ORLOWSKI R. Z, ALEXANIAN R, FENG L, MANASANCH E. E. Retrospective Review of the Use of High-Dose Cyclophosphamide, Bortezomib, Doxorubicin, and Dexamethasone for the Treatment of Multiple Myeloma and Plasma Cell Leukemia. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* v. 19, p. 560-569, 2019. Acesso em: 21 jun. 2025.
26. TELES, Kaian Amorim; MEDEIROS-SOUZA, Patrícia; LIMA, Francisco Aires Correa; ARAÚJO, Bruno Gedeon de; LIMA, Rodrigo Aires Correa. Rotina de administração de ciclofosfamida em doenças autoimunes reumáticas: uma revisão. *Revista Brasileira de Reumatologia*, São Paulo, v. 57, n. 6, p. 596-604, Acesso em: 05 abr. 2025.
27. TERCARIOL, Simone Galbiati. *Bases da anatomia*. 1. ed. Araçatuba: UniSALESIANO, 2024. p. 76. Disponível em: <https://unisalesiano.com.br/aracatuba/wp-content/uploads/2024/08/E-book-BASES-DA-ANATOMIA.pdf>. Acesso em: 05 abr. 2025.
-
- 1474
28. VALENTE, Julia de Souza Pinto; CORONA, Ana Paula. Alterações retrococeares na esclerose sistêmica: relato de casos. *CoDAS*, São Paulo, v. 29, n. 6, p. e20160238, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/2317-1782/20172016238>. Acesso em: 18 fev. 2025.
29. VARGA, John. Clinical manifestations and diagnosis of systemic sclerosis (scleroderma) in adults. U: UpToDate, Axford JS, Curtis MR ur. UpToDate [Internet]. Waltham, MA: UpToDate, 2020. Acesso em: 20 jun. 2025.
30. VIEIRA, Renata Mendes et al. Espectro do envolvimento do sistema nervoso central em doenças reumatológicas: ensaio iconográfico. *Radiologia Brasileira*, São Paulo, v. 51, n. 4, p. 262-267. Acesso em: 18 fev. 2025.
31. VILELA, Verônica Silva et al. Tratamento da esclerose sistêmica com rituximabe: uma série de 10 casos em centro único. *Revista Brasileira de Reumatologia*, São Paulo, v. 56, n. 5, p. 458-463, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.rbr.2016.04.001>. Acesso em: 18 fev. 2025.