

AVALIAÇÃO DA TOXICIDADE QUIMIOTERAPIA COM 5-FLUORURACIL EM PACIENTES CÂNCER COLORRETAL EM HOSPITAL REFERÊNCIA

Catrine de Souza Machado¹

Catrine de Souza Machado²

Angelita Bottega³

Marissa Bolson Serafin⁴

Resumo:

Introdução: No Brasil, o câncer colorretal (CCR) é o quarto tipo de neoplasia mais frequente, sendo o terceiro tipo entre os homens e o segundo entre as mulheres. Tratando-se de terapia antineoplásica, os pacientes são candidatos ao desenvolvimento de toxicidades, com isso, a participação do farmacêutico tem sido de extrema importância, tanto na detecção e identificação de efeitos adversos, quanto na apresentação de ações para intervenção e prevenção. Assim, o objetivo do nosso estudo é identificar e avaliar as toxicidades mais frequentes em pacientes com neoplasia colorretal submetidos à quimioterapia com 5-Fluoruracil em associação com leucovorin, irinotecano e oxaliplatina mostrando a necessidade de desenvolver atenção farmacêutica ao paciente oncológico. **Método:** o estudo foi composto por pacientes de base hospitalar de homens e mulheres, com diagnóstico prévio de câncer colorretal, que estiveram internados em uma unidade do Hospital Universitário de Santa Maria (HUSM) no período de janeiro a março de 2013. **Resultados:** A idade variou de 35 a 79 anos com média de 58,25 anos, sendo 53,34% do sexo feminino e 46,66% do masculino. As toxicidades observadas mais comuns foram náusea, anorexia e fraqueza muscular. Quanto ao estadiamento, 26,67% pacientes encontravam-se em estágio II e III, 46,66% em estágio IV e nenhum paciente em estágios 0 e I. O tratamento foi aplicado de acordo com regimes baseados em 5 Fluorouracil em esquemas terapêuticos FOLFOX e FOLFIRI. **Conclusão:** Muitas ações podem ser desenvolvidas com o objetivo de melhorar o resultado da terapia e da qualidade de vida deste paciente, principalmente no que diz respeito ao surgimento de toxicidades causadas pela própria quimioterapia, e como manejá-las. Com base nesse aspecto foi criado o formulário de orientações farmacêuticas ao paciente oncológico, com as condutas para o controle dos sintomas e dos quadros clínicos prevalentes ao mesmo, melhorando assim o resultado da terapia e da qualidade de vida deste paciente.

Palavras-chave: Toxicidade, 5-fluoruracil, quimioterapia, câncer colorretal

Modalidade de Participação: Pesquisador

AVALIAÇÃO DA TOXICIDADE QUIMIOTERAPIA COM 5-FLUORURACIL EM PACIENTES CÂNCER COLORRETAL EM HOSPITAL REFERÊNCIA

¹ Outro. catrinesmachado@gmail.com. Autor principal

² Outro. catrinesmachado@gmail.com. Apresentador

³ Aluno de pós-graduação. angelitabotega@yahoo.com.br. Co-autor

⁴ Aluno de pós-graduação. marissabolson@gmail.com. Co-autor



AValiação DA TOXICIDADE DA QUIMIOTERAPIA COM 5-FLUORURACIL EM PACIENTES COM CâNCER COLORRETAL EM HOSPITAL DE REFERÊNCIA

1. INTRODUÇÃO

No Brasil, o câncer colorretal (CCR) é o quarto tipo de neoplasia mais frequente. Segundo estimativa realizada pelo Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA), o câncer colorretal fará 16.660 casos novos em homens e 17.620 em mulheres. Esses valores correspondem a um risco estimado de 16,84 casos novos a cada 100 mil homens e 17,10 para cada 100 mil mulheres, sendo o terceiro tipo mais frequente entre homens e o segundo entre as mulheres (INCA, 2016).

O câncer colorretal abrange tumores que acometem um segmento do intestino grosso (o cólon e o reto), é tratável e quando detectado precocemente, antes que ocorra metástase para outros órgãos, na maioria dos casos, é curável (INCA, 2016).

Os regimes quimioterápicos citotóxicos utilizados atualmente de 5-fluorouracila (5-FU) infusional, leucovorin e oxaliplatina (FOLFOX) ou irinotecano (FOLFIRI) possuem taxas de resposta de aproximadamente 55% dos casos. (CORDEIRO, F. et al..., 2001). Felizmente, o tratamento do câncer está em constante desenvolvimento, com isso, estudos buscam condutas terapêuticas que sejam menos agressivas ao paciente, e que de forma mais eficiente acerte apenas as células tumorais, causando assim menores efeitos colaterais à saúde do paciente. Entre os medicamentos com esta descrição, destacam-se os anticorpos monoclonais, (CORDEIRO M.L.S. et al..., 2014) os quais são direcionados a proteínas celulares específicas e possuem mecanismos múltiplos de inibição tumoral. Dentre os medicamentos desta classe, há o bevacizumabe, anticorpo monoclonal humanizado recombinante direcionado ao fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) (OLIVEIRA, J. D. V., MEDEIROS, C.A. D., MEIRA, D. D. 2010).

Os antineoplásicos agem nas células em proliferação, interferindo no mecanismo de divisão celular e levando-as à morte. Porém, este mecanismo de ação contra as células cancerígenas representa a principal causa de toxicidade dessas drogas. Outro aspecto importante sobre a toxicidade é que os efeitos adversos ocorrem mesmo em doses terapêuticas, caracterizando-as como drogas de baixo índice terapêutico. (ALMEIDA, J. R. C., 2010.)

Com isso, o objetivo do presente estudo foi identificar as toxicidades mais frequentes em pacientes com câncer colorretal submetidos ao tratamento de quimioterapia com terapias combinadas de 5-Fluoruracil.

2. METODOLOGIA

Este estudo transversal foi composto por homens e mulheres de base hospitalar, com diagnóstico prévio de CCR, que estiveram internados no Hospital Universitário de Santa Maria (HUSM) no período de janeiro a março de 2013.

As variáveis estudadas foram obtidas pela revisão dos prontuários, através de um levantamento no Serviço de Arquivo Médico e Estatístico (SAME). O estudo foi efetuado no período de três meses, no qual foram atendidos 41 pacientes com CCR, sendo 19 do sexo masculino e 22 do sexo feminino. Destes pacientes, 25 foram

excluídos devido à falta de dados no prontuário, de maneira que restaram 15 pacientes.

Os esquemas terapêuticos utilizados foram FOLFOX (5-FU, leucovorin e oxaliplatina) e FOLFIRI (5-FU, leucovorin e irinotecano). A quimioterapia adjuvante para o CCR tem duração de aproximadamente seis meses. O protocolo regularmente utilizado e de maior benefício clínico é o FOLFOX, que emprega ciclos de quimioterapia infusional durante 48 horas a cada duas semanas, num total de 12 ciclos ou 24 semanas de tratamento. Já para os pacientes com CCR metastático, os esquemas terapêuticos utilizados são o FOLFOX, FOLFIRI e XELOX (Capecitabina + Oxaliplatina) (MED 2016).

Foram avaliadas as toxicidades decorrentes da terapia antineoplásica com 5-fluorouracil e associações com leucovorin, irinotecano e oxaliplatina, uma vez que debilitam o paciente com câncer e, ainda, são frequentemente apontados como fatores que contribuem para o abandono do tratamento.

3. RESULTADOS e DISCUSSÃO

Dentre os quinze pacientes com câncer colorretal, oito eram do sexo feminino, sendo a média de idade de 58,25 anos (variação 35-79 anos). O estágio dos doentes foi de II em 26,66%, III em 26,66% e IV em 46,66%. Todos foram submetidos a quimioterapia, 100% seguiu o esquema terapêutico FOLFOX, 20% FOLFIRI e 20% FOLFOX e FOLFIRI. (Tabela 1)

Tabela 1- Características dos doentes estudados:

N		
Sexo	M	7
	F	8
Local	Cólon	12
	Reto	3
Estádio	II	4
	III	4
	IV	7
Quimioterapia	FOLFOX	15
	FOLFIRI	3
	FOLFOX e FOLFIRI	3

A análise dos pacientes estudados mostrou discreta prevalência do sexo feminino (53,33%), perfil de acordo com dados disponibilizado pelo Instituto Nacional do Câncer, (INCA, 2016) sendo 6 com câncer de cólon(75%) e 2 de reto (25%). Em relação à faixa etária, a média encontrada foi de 58,25 anos, resultado próximo aos descritos na literatura, em que a faixa de 50 e 70 anos de idade é a prevalente, no entanto as possibilidades de seu desenvolvimento aumentam a partir dos 40 anos (OLIVEIRA,T. S. et al..., 2012). Estudos mostram que nos Estados Unidos, a

incidência de CCR é seis vezes maior em pessoas com 65 anos ou mais em comparação daquelas entre 40 e 64 anos de idade, visto que, os mais idosos acumulam experiências potencialmente carcinogênicas, levando assim aos efeitos cumulativos de diferentes agentes que são responsáveis pelo início, promoção, progressão e inibição do tumor. (INCA, 2016)

Estudos mostram que o perfil dos pacientes de CCR é de doença avançada, com poucas chances de cura, visto que a demora no diagnóstico é verificada nos pacientes em estágio III (26,66%) e IV (46,66%), assim como mostra este estudo, salientando assim, a necessidade em realizar um programa de rastreamento eficiente de CCR (MENDES C.R. S.; SAPUCAIA, R.A.; FERREIRA, L.S.D.M, 2010). Desse modo, o Caderno de Atenção Primária do Ministério da Saúde sobre Rastreabilidade, ressalta a importância do diagnóstico e detecção precoce das doenças, entre elas, o câncer colorretal. Até o momento, o método básico de rastreamento para o CCR é a utilização da pesquisa de sangue oculto nas fezes em pessoas de 50 anos até 75 anos (BRASIL, MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2010). Além disso, há estratégias mais aceitas para o rastreamento de CCR: sigmoidoscopia flexível a cada cinco anos, enema baritado de duplo contraste a cada cinco anos, colonoscopia a cada dez anos e colonoscopia virtual a cada cinco anos. (MED 2016)

No presente estudo não detectamos a existência de pacientes em estágio 0 e I, o que pode ser justificado porque nessas fases não é indicada a quimioterapia adjuvante (ALMEIDA, E.P.M., GUTIÉRREZ, M.G.R., ADAMI, N. P., 2004). Em consequência disso, a detecção precoce e o tratamento das lesões que antecedem ou do câncer em fase inicial levam à diminuição da prevalência e mortalidade da doença (MENEZES C.C.S. et al. 2016).

Devido ao fato do 5-FU tratar-se de um fármaco não alvo específico diversos efeitos adversos são frequentemente observados entre os pacientes e determinadas variantes genéticas têm sido associadas com maior chance para essa condição. As toxicidades mais comuns como diarreia, náusea, vômito, mucosite e mielossupressão regularmente são responsáveis pela necessidade de manuseio do tratamento ou, inclusive, por prejudicar a sequência da terapêutica (OLIVEIRA, T. S. et al., 2012).

Quanto à toxicidade clínica, as principais alterações detectadas foram: náuseas (100%), anorexia (60%), fraqueza muscular (46,66%), anemia (40%), dor de estômago (33,33%), mucosas descoradas (33,33%) e lesão na boca (33,33%) (Tabela 2).

Tabela 2- Toxicidade clínica observada:

Toxicidades	N
Náusea	15
Anorexia	9
Fraqueza muscular	7
Anemia	6
Dor de estômago	5
Mucosa descorada	5
Lesões na boca	5

Cefaleia	3
Dispneia	2
Dor lombar	2
Sonolência	2

O 5-FU é classificado como análogo de pirimidina e se difere do uracil pela substituição de um átomo de hidrogênio no carbono-5 do anel pirimidínico por um átomo de flúor, sendo um pró-fármaco, o qual precisa ser convertido em seu metabolito ativo, a fluordioxuridina monofosfato (FdUMP) para realizar sua função, ou seja, inibir irreversivelmente a timidilato sintase (TS), a qual é considerada essencial para a síntese de DNA (OLIVEIRA, T. S. et al..., 2012).

O ácido folínico é rotineiramente combinado ao 5-FU com o objetivo de potencializar sua ação e melhorar a sobrevida global do paciente (OLIVEIRA, T. S. et al..., 2012). Existe também, antineoplásicos que podem ser usados em associação ou não com o 5-FU, como é o caso da oxaliplatina e irinotecano. (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2012) A adição da oxaliplatina e/ou de irinotecano elevam as taxas de resposta para 40% a 50%, assim como a sobrevida dos pacientes com CCR, atingindo até 21 meses de sobrevida em média (OLIVEIRA, T. S. et al..., 2012). Estudos mostram que FOLFOX associado à bevacizumabe parece obter uma vantagem de 5 a 6 meses, em média, de sobrevida global. Esta combinação resulta em melhorias estatisticamente e clinicamente significativas na sobrevivência em pacientes com CCR metastático, porém há um aumento modesto das toxicidades no tratamento, que são facilmente controlados (HURWITZ, H. et al..., 2004).

Com isso, as principais ações de controle das toxicidades são: implementação de procedimentos que permitam a detecção de sinais, para correlacionar se um efeito suspeito pode ser um evento adverso de um dado medicamento, análise da causalidade e da gravidade dos eventos adversos e elaboração de planos de minimização de riscos (VARALLO, F. ROSSI, MASTROIANNI, P. C., 2013).

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Muitas ações podem ser desenvolvidas com o objetivo de melhorar o resultado da terapia e da qualidade de vida do paciente, principalmente no que diz respeito às toxicidades causadas pela própria quimioterapia, e como manuseá-las. Com base nesse aspecto foi criado o formulário de orientações farmacêuticas ao paciente oncológico, com as condutas para o controle dos sintomas e dos quadros clínicos prevalentes ao mesmo.

5. REFERÊNCIAS

ALMEIDA, E.P.M.; GUTIÉRREZ, M.G.R.; ADAMI, N. P. Monitoramento e avaliação dos efeitos colaterais da quimioterapia em pacientes com câncer de cólon. Rev Latino-am Enfermagem, v. 12, p. 760-766, set.-out. 2004.

ALMEIDA, J. R. C. de Farmacêuticos em Oncologia: uma nova realidade/ Jose Ricardo Chamhum De Almeida. 2 ed, São Paulo: Editora Atheneu, p. 1- 557, 2010.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Rastreamento / Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Atenção Básica, Brasília, Ministério da Saúde, v.29 p.1-95. 2010.

CORDEIRO, F. et al. Projeto Diretrizes. Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina. 2001.

CORDEIRO M.L.S.; SILVA, N.L.F.; VAZ, M.R.F.; NÓBREGA, F.F.F.. Anticorpos monoclonais: implicações terapêuticas no câncer. Rev Saúde e Ciência, Online, v.3, p. 252-262, set./dez., 2014.

HURWITZ, H. et al.. Bevacizumab plus Irinotecan, Fluorouracil, and Leucovorin for Metastatic Colorectal Cancer. The New England Journal Of Medicine, v. 350, p. 2335-2342, 2004.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA (INCA). Estimativa 2016. Incidência de Câncer no Brasil. [Internet]. Rio de Janeiro: INCA; 2016 [acesso em 2017 Set]. Disponível em: <http://www.inca.gov.br/>

MED 2016: Oncologia 2 Mederi Editora de Especialidades Médicas Ltda. Rio de Janeiro.

MENDES C.R. S.; SAPUCAIA, R.A.; FERREIRA, L.S.D.M. Tratamento cirúrgico do câncer colorretal: série histórica de três anos de um serviço em Salvador, Bahia. Rev Bras Coloproct; v. 30, p. 440-443, 2010.

MENEZES C.C.S.; FERREIRA, D.B.B.; FARO, F.B.A.; BOMFIM, M.S.; TRINDADE, L.M.D.F. Câncer colorretal na população brasileira: taxa de mortalidade no período de 2005-2015. Rev Bras Promoç Saúde, Fortaleza, v. 29, p. 172-179, abr.-jun., 2016.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Atenção à Saúde. PORTARIA Nº 601, DE 26 DE JUNHO DE 2012. Disponível em http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sas/2012/prt0601_26_06_2012.html (Acessado em 7 dezembro de 2013.)

OLIVEIRA,J. D. V., MEDEIROS, C.A. D., MEIRA, D. D. Avaliação da Sobrevida e Qualidade de Vida de Pacientes com Câncer Colorretal. R. Bras. Farm. Hosp. Serv. Saúde São Paulo, v.1, p.6-11, set.-dez. 2010.

OLIVEIRA,T. S.; LIMA, L. O.; ASHTON-PROLLA, P.; WESCHENFELDER, R. F.; HUTZ, M. H. . Influência do polimorfismo MTHFR 677C>T no desenvolvimento de efeitos adversos ao tratamento com 5-fluoruracil / leucovorin em pacientes com adenocarcinoma colorretal. Revista Genetics and Molecular Biology. 2012.

VARALLO, F. R.; MASTROIANNI, P. C. Farmacovigilância: da teoria à prática. São Paulo: Editora Unesp, p. 1-71, 2013.