

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

Faculdade de Farmácia

Disciplina de Trabalho de Conclusão de Curso

Reações Adversas ao Medicamento 5-Fluorouracil em Pacientes que Utilizam Protocolo FOLFOX no Serviço de Oncologia de um Hospital de Porto Alegre/RS – Um Estudo Piloto.

Ísis Orestes Alves

Porto Alegre, novembro de 2014.

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

Faculdade de Farmácia

Disciplina de Trabalho de Conclusão de Curso

Reações Adversas ao Medicamento 5-Fluorouracil em Pacientes que Utilizam Protocolo FOLFOX no Serviço de Oncologia de um Hospital de Porto Alegre/RS – Um Estudo Piloto.

Ísis Orestes Alves

Trabalho de Conclusão do Curso de Farmácia

Prof^ª. Dr^ª. Denise Bueno

Orientadora

Farm. Luciane Lindenmeyer,
Co-orientadora

Porto Alegre, novembro de 2014.

AGRADECIMENTOS

Aos meus pais, Ângela Maria Orestes Alves e Gilmar Marques Alves, pelo amor, estímulo e apoio incondicional.

Ao meu irmão, Vinicius Orestes Alves, pela ajuda, incentivo aos estudos e pelos sábios conselhos.

Obrigada ao meu namorado Augusto Iglesias, pela parceria, apoio e paciência.

Aos meus amigos que me apoiaram em todos os momentos e que acompanharam todas as etapas dessa conquista.

À Taiana Trindade de Almeida, que tive o prazer de conhecer na universidade, e que fará para sempre parte presente da minha vida, pois além de colega de profissão, se tornou uma grande amiga.

A minha amiga Priscila Hipólito, com a qual dividi muitos momentos na graduação.

Aos meus colegas de trabalho da CMI, pela compreensão e apoio, que foram fundamentais para o cumprimento dessa etapa da minha formação.

A Universidade Federal do Rio Grande do Sul, em especial a Faculdade de Farmácia, e a todos que são responsáveis pelo crescimento e reconhecimento dessa grande Instituição.

Agradeço às minhas orientadoras, Dra. Denise Bueno e Farm. Luciane Lindenmeyer, pelo suporte, disponibilidade, paciência e confiança.

A todos que direta ou indiretamente fizeram parte da minha formação, o meu muito obrigado.

SUMÁRIO

ARTIGO	5
RESUMO	6
ABSTRACT	7
INTRODUÇÃO.....	8
METODOLOGIA.....	10
RESULTADOS	11
DISCUSSÃO	13
CONCLUSÕES	18
REFERÊNCIAS	20

ARTIGO

Reações adversas ao medicamento 5-fluorouracil em pacientes que utilizam protocolo FOLFOX no serviço de oncologia de um hospital de Porto Alegre/RS – Um estudo piloto.

Adverse Effects to the medicine 5-fluorouracil in patients which were submitted to FOLFOX protocol in the oncology service in a hospital in Porto Alegre/RS - A pilot study.

Ísis Orestes Alves¹, Luciane Lindenmeyer² & Denise Bueno^{3*}

¹ Acadêmica de Farmácia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

² Farmacêutica do Hospital Nossa Senhora da Conceição de Porto Alegre, mestranda em Assistência Farmacêutica pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

³ Doutora em Neurociências pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul , Professora Associada do Departamento de Produção e Controle de Medicamentos da Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

RESUMO

Com o aumento no número de casos de câncer, mais indivíduos recorrem ao tratamento com agentes antineoplásicos. O 5-fluorouracil é a base de tratamento do câncer colorretal, tumor maligno mais comum no mundo. O objetivo deste estudo foi realizar o acompanhamento de pacientes submetidos ao protocolo FOLFOX, no serviço de oncologia de um hospital de Porto Alegre/RS, visando à vigilância contínua de RAM (Reações Adversas a Medicamentos) e as principais intervenções realizadas diante destas. Estudo transversal realizado nos meses de agosto e setembro de 2014. Utilizou-se o algoritmo de Naranjo *et al.* (1981) para estabelecer a relação causal das RA e os critérios comuns de toxicidade do *National Cancer Institute e National Institutes of Health* para graduá-las. Foram incluídos no estudo 34 pacientes, abrangendo 82 ciclos avaliados. Identificou-se 92 RAM que apresentaram-se com maior frequência no decorrer do tratamento (47,8% a partir do 9º ciclo), sendo 80,4% destas leves ou moderadas. As principais intervenções foram troca de protocolo, redução da dose e adiamento do ciclo. Considerando a vulnerabilidade dos pacientes oncológicos à RAM, torna-se importante estudos que abordem o acompanhamento do tratamento destes pacientes.

Palavras chave: Protocolos Antineoplásicos, Efeitos Adversos, Antineoplásicos.

ABSTRACT

Due the increase of cancer cases, more people are searching for treatment using antineoplastic agents. The 5-fluorouracil is the base for the treatment of colorectal cancer that is the most common malignant tumor in the world. The goal of this study was perform the accompaniment of patients which were being submitted to the FOLFOX protocol in the oncology service in a hospital in Porto Alegre/RS in order to monitor the AEM (Adverse Effects to Medicines) and the main interventions that are performed because of them. Cross-sectional study was performed in August and September of 2014 in which the algorithm Naranjo *et al.* was used to establish the casual relationship between the AEM and the common toxicity criteria of National Cancer Institute and National Institutes of Health in order to grade them. The study included 34 patients and covered the evaluation of 82 cycles. The study identified 92 AEM that happened with most frequency during the treatment (47.8% since the ninth cycle) where 80.4% were mild or moderated. The main interventions were: protocol changing, decreasing of the dose and adjourning cycle. Considering the vulnerability of cancer patients to the AEM, it becomes important studies that address the monitoring of treatment of these patients.

Keywords: Antineoplastic Protocols, Adverse Effects, Antineoplastic.

INTRODUÇÃO

O acompanhamento e a avaliação farmacêutica da prescrição médica constituem uma importante ferramenta para atenção farmacêutica e farmácia clínica. Assim como o monitoramento e a segurança da utilização de medicamentos são elementos fundamentais para seu uso seguro e efetivo e para assistência médica de alta qualidade (Batista, 2014; Bernardi, Rodrigues, Tomporoski, & Andrezejevski, 2014).

A farmacovigilância é cada vez mais utilizada pelo profissional farmacêutico para o aprimoramento da assistência por ele prestada nos diferentes estabelecimentos de saúde em que atua. Esta ciência permite a detecção, avaliação, compreensão e prevenção dos efeitos adversos ou quaisquer problemas relacionados à saúde, e é de suma importância para todo e qualquer paciente. Entretanto, os pacientes oncológicos, que, por possuírem um estado físico comprometido, tornam-se pacientes mais suscetíveis a reações adversas a medicamentos (RAMs), necessitando desta forma uma maior atenção do profissional farmacêutico (Batista, 2014; WHO, 2002).

De acordo com estimativas mundiais do projeto Globocan de 2012 - que fornece dados da incidência, mortalidade e prevalência dos principais tipos de câncer - houve 14,1 milhões de casos novos de câncer e um total de 8,2 milhões de mortes por câncer em todo o mundo, em 2012. No Brasil, a estimativa do Instituto Nacional do Câncer (INCA) para o ano de 2014/2015 aponta para a ocorrência de aproximadamente 576 mil casos novos de câncer. O câncer de pele do tipo não melanoma será o mais incidente, seguido pelos tumores de próstata, mama feminina, cólon e reto, pulmão, estômago, e colo do útero (INCA, 2014).

Em 2030, a carga global será de 21,4 milhões de casos novos de câncer e 13,2 milhões de mortes por câncer, em consequência do crescimento e do envelhecimento da população, bem como da redução na mortalidade infantil e nas mortes por doenças infecciosas em países em desenvolvimento. Diante desses dados, é de suma importância abordar as questões relacionadas às reações adversas e desenvolver estudos que promovam a farmacovigilância de medicamentos utilizados para o tratamento de pacientes oncológicos (INCA, 2014; ANVISA & SOBRAFO, 2011).

Com intuito de melhorar o cuidado com o paciente e garantir sua segurança em relação ao uso destes medicamentos, estudos de Farmacovigilância que abordem os principais agentes antineoplásicos utilizados na terapêutica atual são de grande

relevância. Os agentes antineoplásicos mais empregados no tratamento do câncer incluem os alquilantes polifuncionais, os antimetabólitos, os antibióticos antitumorais, e os inibidores mitóticos (Almeida *et al.*, 2005; WHO, 2002).

O fluorouracil (5-FU) é um antimetabólito, com ação citostática, utilizado para o tratamento de certas afecções neoplásicas. Foi introduzido na terapêutica em 1957 e é parte fundamental do tratamento de uma variedade de neoplasias: carcinoma de cólon, reto, mama, estômago, pâncreas, fígado e do trato geniturinário (Falcão, 2009; Almeida, 2004; Malet-Martino & Martino, 2002).

A utilização do 5-FU em diferentes esquemas terapêuticos demonstrou melhorar a resposta clínica dos pacientes. Entretanto, mesmo com essa melhora, devido a sua atividade citotóxica não seletiva e a sua farmacocinética variada, ainda é possível verificar muitos relatos na literatura de reações adversas relacionadas ao 5-FU (Martins, Wagner, & Linden, 2013; Blaschke *et al.*, 2012; Malet-Martino & Martino, 2002).

O 5-FU é a base do tratamento quimioterápico para os casos de neoplasias gastrintestinais e colorretais (CCR). O CCR acomete o cólon, a junção retossigmóide, o reto, o ânus e o canal anal, e está entre os tumores malignos mais comuns no mundo. É o terceiro tipo mais frequente entre homens, e o segundo para o sexo feminino, sendo o quarto tipo de neoplasia mais frequente no Brasil (Huwe *et al.* 2014; Blaschke *et al.*, 2012).

Por muito tempo, o 5-FU foi utilizado isoladamente para o tratamento do CCR, porém, com o passar dos anos novos agentes antineoplásicos passaram a compor os protocolos utilizados para o tratamento destes pacientes. Entre os protocolos que utilizam o fluorouracil no tratamento do CCR, o FOLFOX é frequentemente prescrito, sendo formado pela combinação de fluorouracil, oxaliplatina e ácido folínico (Huwe *et al.*, 2014; Campos, 2008; Filho & Garcia, 2008).

Apesar da melhora clínica da utilização de 5-FU em associação com outros agentes antineoplásicos, a polifarmácia, definida como o uso de vários medicamentos simultaneamente, é um dos principais fatores de risco para ocorrência de interações medicamentosas e reações adversas a medicamentos (Melgaço, Carrera, Nascimento, & Maia, 2011).

Com base neste panorama, o objetivo deste estudo foi realizar o acompanhamento de pacientes que utilizaram protocolo FOLFOX, no serviço de oncologia de um hospital de Porto Alegre/RS, visando a vigilância contínua de RAM para estes pacientes, que devido a sua condição clínica, tornam-se mais suscetíveis à

ocorrência destas. Analisar também, se houve registro e quais foram as principais intervenções realizadas como medida de segurança para o paciente que apresentou RAM.

METODOLOGIA

Estudo transversal em que avaliou-se prontuários de pacientes que receberam o protocolo FOLFOX, nos meses de agosto e setembro de 2014.

Elaborou-se uma ficha para coleta de dados com as variáveis: nome, número do prontuário, idade, sexo, doença oncológica, ciclo, reações adversas detectadas e intervenções realizadas para manejo das RAM. Essas informações foram armazenadas em um banco de dados em planilha Excel para posterior análise estatística.

Os pacientes foram selecionados a partir de um relatório impresso diariamente pela Central de Misturas Intravenosas da instituição, que contém a relação de pacientes que receberam terapia antineoplásica e os protocolos que estes utilizaram. Os pacientes que não receberam tratamento com protocolo FOLFOX foram excluídos da pesquisa. Todos pacientes tratados com o protocolo FOLFOX no período de agosto à setembro de 2014 foram incluídos na pesquisa.

A relação causal foi estabelecida utilizando o algoritmo de Naranjo *et al.*(1981). Esse algoritmo é composto por dez perguntas, sendo que para cada questão são atribuídos pontos parciais, cuja somatória permite a classificação das RAM nas categorias: definida, provável, possível, duvidosa (Naranjo *et al.*, 1981). Para graduar estas reações utilizou-se os critérios comuns de toxicidade desenvolvidas pelo *National Cancer Institute (NCI) e National Institutes of Health (NIH) norte-americano* (2009) (National Cancer Institute, 2009).

A análise dos dados foi realizada por meio de estatística descritiva, com apresentação de médias, frequências e taxas. O perfil de RAMs foi traçado, bem como analisou-se as características demográficas da população em estudo.

Esta pesquisa fez parte do projeto “Modelo de Farmacovigilância Ativa de Medicamentos Oncológicos Recentemente Introduzidos no Mercado Brasileiro” que foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa do Grupo Hospitalar Conceição, aprovado em 26 de abril de 2010, possibilitando a coleta e análise dos dados.

RESULTADOS

Foram incluídos no estudo 34 pacientes que receberam o protocolo FOLFOX abrangendo um total de 82 ciclos de tratamento quimioterápico avaliados. Desses, 20 eram do gênero masculino e 14 do gênero feminino. A idade média dos pacientes foi de $59 \pm 12,75$ anos.

As doenças oncológicas diagnosticadas para estes pacientes e os estádios em que encontravam-se (conforme os critérios de classificação da União Internacional Contra o Câncer) estão demonstrados na Tabela 1.

Tabela 1. Características dos pacientes.

	n	%
Idade		
< 45 anos	4	11,8
46 – 65 anos	21	61,8
>66 anos	9	26,8
Sexo		
Masculino	20	58,8
Feminino	14	41,2
Diagnóstico		
Neoplasia maligna de colón	23	67,6
Neoplasia maligna de estômago	4	11,8
Neoplasia maligna de reto	6	17,7
Neoplasia maligna de esôfago	1	2,9
Estadiamento doença		
Estádio I	0	0
Estádio II	2	5,9
Estádio III	16	47,1
Estádio IV	13	38,2
Não classificado	3	8,8

Dos 34 pacientes analisados, 22 (64,7%) apresentaram ao menos um caso de RAM. Ao total foram identificadas 92 reações adversas, conforme descrito na Tabela 2.

Tabela 2. Distribuição da frequência de RAM.

RAM	n	%
Parestesias	15	16,3
Neutropenia	10	10,9
Leucopenia	10	10,9
Plaquetopenia	9	9,8
Diarreia	8	8,7
Anorexia	6	6,5
Náuseas e vômitos	6	6,5
Náuseas	5	5,4
Astenia	5	5,4
Anemia	4	4,3
Hipercalemia	3	3,3
Insuficiência Renal Aguda	2	2,2
Dispneia	2	2,2
Cefaleia	2	2,2
Tontura	2	2,2
Disfagia	1	1,1
Tremor	1	1,1
Acidose metabólica	1	1,1

Na Tabela 3, pode-se observar que 80,4% das RAM registradas são leves e moderadas (grau 1-2) e 19,6% são severas ou representam risco de morte para o paciente. Das reações que apresentaram maiores graus de severidade (graus 3-4), a anorexia corresponde a 1,1%, a neutropenia 8,7%, a plaquetopenia 2,2%, a leucopenia 2,2%, a hipercalemia 1,1%, a diarreia 2,2% e a IRA 2,2%.

Tabela 3. Distribuição da frequência dos diferentes graus de toxicidade das RAM.

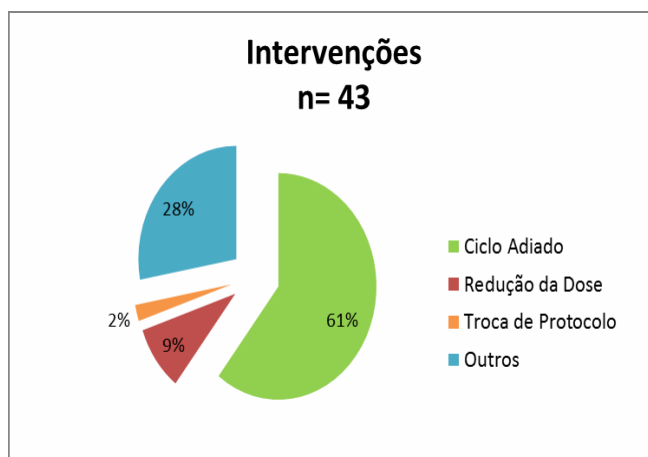
Grau de toxicidade das RAM	n	%
1	55	59,8
2	19	20,6
3	15	16,3
4	3	3,3

A relação de causalidade das RAM foi estabelecida utilizando o algoritmo de Naranjo *et al* (1981). Conforme os resultados, 91 reações foram classificadas como “possíveis” e 1 reação como “provável”. Nenhuma reação se enquadrava como “duvidosa” ou “definida”.

Em relação à faixa de ciclo de tratamento quimioterápico que os pacientes encontravam-se quando ocorreu a RAM, observou-se uma maior frequência de reações com o avanço do tratamento, pois 47,8% das reações ocorreram a partir do 9º ciclo, enquanto 34,8% entre os ciclos 5 a 8 e 17,4% entre o primeiro e o quarto ciclos de quimioterapia.

Diante das 92 reações adversas identificadas, verificou-se o registro de 43 intervenções (46,7% dos casos), sendo que as reações hematológicas foram as principais responsáveis por estas intervenções. Na Figura 1 estão demonstradas as principais intervenções registradas.

Figura 1. Intervenções registradas diante das RAM



DISCUSSÃO

Esta pesquisa teve como proposta identificar a ocorrência de RAM em pacientes que utilizam protocolo FOLFOX, no serviço de oncologia de um hospital de Porto Alegre/RS. Através deste estudo foi possível verificar as principais RAM que acometem estes pacientes, assim como o estadiamento da doença diagnosticada, o grau de toxicidade, a classificação conforme algoritmo de *Naranjo et al* (1981) e o ciclo em que o paciente encontrava-se. Verificou-se também, as principais intervenções realizadas diante dessas RAM.

Foi possível observar que as reações mais frequentes foram toxicidades neurológicas (parestesia 16,3%), toxicidades hematológicas (neutropenia 10,9%, leucopenia 10,9% e plaquetopenia 9,8%, anemia 4,3%) e toxicidades gastrintestinais (diarreia 8,7%, anorexia 6,5%, náuseas e vômitos 6,5%, náuseas 5,4%).

Estes achados são esperados, pois entre as complicações neurológicas, a neuropatia periférica (parestesia) é a mais comum ocasionada pela quimioterapia. Pode causar alterações motoras, sensoriais ou autonômicas, gerando dor, dormência, formigamento, ardência e fraqueza, afeta mais comumente as mãos e os pés (Bonassa *et al.* 2012; Wojcik & Matheus, 2011).

Kim *et al.* (2011), em seu estudo que verifica a eficácia e segurança do protocolo FOLFOX, cita a frequência de 39,1% de neuropatia periférica em pacientes que submeteram-se ao protocolo FOLFOX. Em outro estudo, conduzido por Wójcik & Matheus (2011), verificou-se uma elevação no nível da neuropatia periférica induzida pela quimioterapia (NPIQ) em pacientes tratados com protocolo FOLFOX. A elevação da pontuação média de NPIQ foi de 2,275 (DP 0,087) para 3,66 (DP 0,14), demonstrando a evolução de uma neuropatia inicial, com sensibilidade protetora diminuída, para uma avançada perda da sensibilidade protetora (Kim *et al.*, 2011; Wojcik & Matheus, 2011).

Apesar da RAM mais frequente ter sido a parestesia, ela pode se atribuída a oxaliplatina, pois este é um medicamento é conhecido por seus efeitos neurotóxicos, enquanto o 5-FU é considerado não-neurotóxico. Quase todos os pacientes que recebem oxaliplatina apresentam algum grau de disfunção neurológica periférica, sendo este um quimioterápico frequentemente associado a estas anormalidades periféricas (Bonassa *et al.*, 2012).

Quanto às complicações hematológicas, a maioria dos agentes quimioterápicos são tóxicos à medula óssea em graus variáveis. A mielotoxicidade é o evento adverso mais comum e também o com maior potencial de letalidade para os pacientes. A medula óssea suprimida pelo quimioterápico não consegue repor os elementos sanguíneos circulantes e a consequência é a pancitopenia (leucopenia, anemia e trombocitopenia) (Bonassa *et al.*, 2012).

Como esperado, os pacientes deste estudo apresentaram toxicidade hematológica (neutropenia 10,9%, leucopenia 10,9% e plaquetopenia 9,8%, anemia 4,3%). O 5-FU, como a maioria dos agentes antineoplásicos, apresenta este tipo de toxicidade (Bonassa *et al.*, 2012).

No estudo Kim *et al.* (2011), 17,4% dos pacientes apresentaram mielossupressão e 21,7% toxicidades hematológicas de grau 3-4 (neutropenia em 17,4%, anemia em 8,7% e trombocitopenia em 4,3%). Dois pacientes desenvolveram neutropenia febril e um desses pacientes apresentou sepse (Kim *et al.*, 2011). Em diversos trabalhos

observa-se mielossupressão associada ao tratamento com 5-FU. Kadoyama *et al.* (2011), ao avaliar os perfis de segurança de fluoropirimidinas orais e 5-fluorouracil, cita a neutropenia e a trombocitopenia como eventos adversos frequentemente acompanhados do uso de 5-FU (Kadoyama *et al.*, 2011). Nagashima *et al.* (2014), avaliou as causas de descontinuação do tratamento em pacientes que utilizam o protocolo FOLFOX e descreveu que dois pacientes dos 35 analisados tiveram que descontinuar o tratamento devido a mielossupressão apresentada, dados esses que corroboram com os encontrados na pesquisa (Nagashima *et al.*, 2014).

É de suma importância que a toxicidade hematológica seja avaliada, pois na presença de leucopenia observa-se uma supressão da imunidade celular e humoral, que leva um aumento significativo da suscetibilidade a quadros infecciosos graves. A trombocitopenia pode causar efeitos como hemorragias cerebrais, gastrintestinais e ou do trato respiratório, que podem ter consequências fatais. E a anemia, quando presente na forma severa, esta associada a déficits funcionais importantes e intensificação de outros sintomas já existentes (dispneia, cefaleia, taquicardia, etc.) (Bonassa *et al.*, 2012).

Assim como a maioria dos agentes antineoplásicos estão associados à toxicidade hematológica, muitos deles também estão associados à toxicidade gastrintestinal. As náuseas e vômitos são efeitos adversos comuns que, quando intensos, podem afetar a condição nutricional, o equilíbrio hidroeletrólítico e a qualidade de vida do paciente. A diarreia, também muito comum, pode levar a depleção de fluídos, desequilíbrio eletrolítico, escoriações na pele e mucosas, podendo levar a morte. A anorexia está presente por diversos fatores no paciente com câncer (níveis de dor, fatores psicológicos, alterações hormonais/metabólicas, entre outros), levando-os a diminuir a ingestão de alimentos, perder peso e entrar em caquexia (Bonassa *et al.*, 2012; Santo & Vanzeler, 2006).

As náuseas e vômitos agudos são determinados pelo caráter emetogênico do quimioterápico. A Oxaliplatina possui um potencial emetogênico moderado e o 5-FU um potencial baixo, entretanto, no protocolo FOLFOX há a administração de 5-FU em *bolus*, o que influencia no seu potencial, pois sabe-se que fatores como a dose, a via de administração e a velocidade de infusão influenciam na incidência das náuseas (Bonassa *et al.*, 2012; Filho & Garcia, 2008).

No estudo de Kim *et al.* (2011), a toxicidade gastrintestinal grave foi observada em menos de 10% dos pacientes. Náuseas, vômitos e diarreia leves foram observadas em 43,4%, 30,4% e 13% pacientes, respectivamente. Uncu *et al.* (2013), em seu estudo

em que pacientes com CCR foram tratados com FOLFOX, descreveu a presença de náuseas, vômitos e diarreia em 36,9%, 29,1% e 31,3% respectivamente, sendo que destes percentuais 2,5% das náuseas, 1,6% dos vômitos e 6,1% da diarreia foram considerados de graus mais elevados de severidade (Uncu *et al.*, 2013; Kim *et al.*, 2011).

Os pacientes deste estudo apresentaram uma frequência relativamente baixa de toxicidade gastrointestinal (diarreia 8,7%, anorexia 6,5%, náuseas e vômitos 6,5%, náuseas 5,4%), quando comparados a outros estudos. Essa diferença pode estar relacionada ao fato de que além das características farmacológicas da droga, fatores como a idade, sexo, ingestão alcoólica, predisposição, níveis de dor, alterações metabólicas, fatores emocionais e associação a outros medicamentos podem interferir na incidência dos efeitos adversos relacionados ao trato gastrointestinal. De forma geral, a toxicidade gastrintestinal está frequentemente presente, porém em níveis de gravidade variados (Bano, Najam, Qazi, & Mateen, 2014; Bonassa *et al.*, 2012).

Assim como é de suma importância a detecção e notificação das reações adversas, a graduação dessas reações conforme o risco para o paciente é necessária para o seu maior esclarecimento. Conforme o Guia para Notificação de Reações Adversas em Oncologia da SOBRAFO/ANVISA (2011), deve ser notificada qualquer suspeita de RAM de graus 3 e 4, mesmo para os medicamentos comercializados há mais de cinco anos e com a reação já descrita na literatura. As reações de grau 3-4 são consideradas graves e ameaçadoras à vida do paciente, por isso a importância de serem rapidamente notificadas (ANVISA & SOBRAFO, 2011). Das 92 RAM registradas neste estudo, 19,6% foram graduadas como severas ou representam risco de morte para o paciente. A anorexia corresponde a 1,1%, a neutropenia 8,7%, a plaquetopenia 2,2%, a leucopenia 2,2%, a hipercalemia 1,1%, a diarreia 2,2% e a IRA 2,2%.

No estudo de Uncu *et al.* (2013), assim como neste estudo, a neutropenia foi a RAM mais frequente entre as de grau 3-4, com 29,4% dos casos. A trombocitopenia aparece com 1,9%, a diarreia em 6,1% e a nefrotoxicidade em 0,3%. Não há relato de casos graves de anorexia ou hipercalemia (Uncu *et al.*, 2013). André *et al.* (2004), em outro estudo que avalia a eficácia do 5-FU, oxaliplatina, e ácido folínico, no tratamento de CCR descreveu que a neutropenia também foi a RAM mais frequente entre os graus 3-4, com 41,1% dos casos. A trombocitopenia aparece com 1,7%, a diarreia com 10,8%. Anorexia, hipercalemia e nefrotoxicidade em graus elevados não foram relatados (André *et al.*, 2004).

Quanto a relação de causalidade das RAM, 91 reações foram classificadas como “possíveis” e 1 reação como “provável”, entretanto esse resultado é questionável, pois como a pesquisa foi realizada através de coleta em prontuários, o resultado fica dependente do registro da informação por parte dos profissionais de saúde. Vieses de informação podem gerar distorções nas medidas e assim uma mensuração incorreta do desfecho.

Foi possível verificar uma maior frequência de reações com o andamento do tratamento, pois 47,8% das reações ocorreram a partir do 9º ciclo, enquanto 34,8% entre os ciclos 5 a 8 e 17,4% entre o primeiro e o quarto ciclos de quimioterapia. Santo & Vanzeler (2006), ao avaliar as reações adversas de pacientes em tratamento com 5-FU, relataram um aumento na proporção de pacientes com reações ao 5-FU à medida que aumenta a quantidade de quimioterápico no organismo, sugerindo o agravamento das reações por acúmulo de quimioterápico (Santo & Vanzeler, 2006). Outros estudos ainda expressam preocupação com a segurança do paciente por evolução da neuropatia periférica com o andamento do tratamento (Raguse, Gath, Oettle, & Bier, 2006; André *et al.*, 2004).

Pequenas variações de dose de quimioterápico podem levar uma toxicidade inaceitável para o paciente, isso se deve a estreita margem terapêutica dos quimioterápicos (Bonassa, Mota, Gato & Molina, 2012). Kim *et al.* (2011), relata que 17,4% de seus pacientes atrasaram o início do próximo ciclo de tratamento devido a mielossupressão e 21,5% necessitaram de redução da dose devido a toxicidades graduadas como severas ou que representam risco de morte para o paciente (Kim *et al.*, 2011). Raguse *et al.* (2006), em seu ensaio clínico de investigação da eficácia e toxicidade da oxaliplatina associada com ácido folínico e 5-FU, relata a necessidade de redução de dose em 6,1% dos pacientes por diarreia grau 3 (Raguse *et al.*, 2006). Conroy *et al.* (2014), em seu estudo de eficácia e segurança, relata que 15% dos pacientes tratados com FOLFOX necessitaram atrasar o início do tratamento e 34% receberam redução de dose devido a RAM (Conroy *et al.*, 2014).

Verificou-se que, das 92 RAM identificadas neste estudo, foram registradas intervenções em 46,7% dos casos. As principais intervenções constatadas foram adiar o início do próximo ciclo (61%), redução da dose do medicamento (9%) e troca de protocolo (2%), sendo a principal causa dessas intervenções toxicidades hematológicas. A gestão da toxicidade a medicamentos depende de conhecimento prévio sobre os

eventos adversos mais frequentes, reconhecimento imediato de toxicidade incomum, e uma abordagem proativa para a intervenção (Hoff *et al.*, 2012).

No Brasil, a Anvisa tem buscado criar e coordenar propostas para a segurança dos pacientes, nos moldes do projeto da OMS. Em 2001, foi criado o Projeto Hospitais Sentinela que visa construir uma rede de hospitais de referência a fim de fornecer dados sobre a ocorrência de eventos adversos (Bonassa, Mota, Gato & Molina, 2012). O número de notificações de eventos adversos no Brasil é muito baixo e acredita-se que no mundo apenas 10% das RAM sejam efetivamente relatadas. Um dos principais motivos é o desconhecimento dos benefícios desta prática. A notificação é fundamental para o estabelecimento da relação causal e para o aperfeiçoamento da prática clínica, através da inclusão de medidas de segurança para uso de medicamentos (Pestana, Castro, & Pereira, 2006).

O farmacêutico na oncologia é indispensável para a qualidade do processo farmacoterapêutico (Oliboni & Camargo, 2009). Com o intuito de reduzir efeitos adversos aos medicamentos, medidas preventivas, por meio de intervenções clínicas, têm sido implantadas no sistema de saúde (Fernandez, Baena-Canada, Bautista, Arellano, & Palacios, 2006). O Farmacêutico Clínico é essencial neste processo e está apto a monitorar a terapia medicamentosa identificando possíveis RAM e atuando em conjunto com outros profissionais da saúde visando a segurança e efetividade do tratamento.

CONCLUSÕES

A farmacovigilância constitui importante ferramenta no uso seguro dos medicamentos, principalmente na clínica de pacientes oncológicos, que por possuírem um estado físico comprometido e pela complexidade do seu tratamento, tornam-se mais suscetíveis a RAM.

Dentre os resultados deste estudo piloto, ressalta-se que as reações mais frequentes foram em nível de toxicidade neurológica, hematológica e gastrointestinal. Observou-se que a maior parte dessas RAM foram leves ou moderadas (80,4%) e apresentaram-se com maior frequência no decorrer do tratamento (47,8% das reações ocorreram a partir do 9º ciclo).

Este estudo apresentou algumas limitações, como a possível ausência de registro da RAM, e o melhor detalhamento das reações que foram registradas. Não foi possível

atribuir se as RAM registradas foram geradas pelo medicamento 5-FU ou pelos demais medicamentos utilizados no protocolo.

Sugere-se o desenvolvimento de novas pesquisas, a fim de ampliar a compreensão das RAM, em especial as reações relacionadas a medicamentos utilizados no tratamento de pacientes oncológicos que, devido a sua condição clínica, tornam-se mais vulneráveis ao aparecimento destas.

REFERÊNCIAS

- Almeida VL, Leitão A, Reina L del CB, Montanari CA, Donnici CL, & Lopes MTP. Câncer e agentes antineoplásicos ciclo-celular específicos e ciclo-celular não específicos que interagem com o DNA: uma introdução. *Química Nova*, 28(1), 118–129, 2005.
- Almeida JRC. *Farmacêuticos em Oncologia: Uma Nova Realidade*. São Paulo: Atheneu, 2004. 580p.
- André T, Boni C, Mounedji-Boudiaf L, Navarro M, Tabernero J, Hickis T, Hickish T, Topham C, Zaninelli M, Clingan P, Bridgewater J, Tabah-Fisch I, de Gramont A. Multicenter International Study of Oxaliplatin/5-Fluorouracil/Leucovorin in the Adjuvant Treatment of Colon Cancer (MOSAIC) Investigators. Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment for colon cancer. *The New England Journal of Medicine*, 350(23), 2343–2351, 2004.
- ANVISA, & SOBRAFO. *Guia para Notificação de Reações Adversas em Oncologia*. 2ª ed. São Paulo: Conectfarma Publicações Científicas, 2011. 37p.
- Bano N, Najam R, Qazi F, & Mateen A. Gastrointestinal Adverse Effects in Advanced Colorectal Carcinoma Patients Treated with Different Schedules of FOLFOX. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention: APJCP*, 15(19), 8089–8093, 2014.
- Batista MR. *Estudo de medicamentos em pacientes oncológicos hospitalizados*. 2014. Campina Grande. 20 p. Monografia (Graduação em Farmácia), Universidade Estadual da Paraíba. Campina Grande.
- Bernardi ÉAT, Rodrigues R., Tomporoski GG, & Andrezejevski VMS. Implantação da avaliação farmacêutica da prescrição médica e as ações de farmácia clínica em um hospital oncológico do sul do Brasil. *Espaço para a Saúde*, 15(2), 29 – 36, 2014.
- Blaschke M, Blumberg J, Wegner U, Nischwitz M, Ramadori G, & Cameron S. Measurements of 5-FU Plasma Concentrations in Patients with Gastrointestinal Cancer: 5-FU Levels Reflect the 5-FU Dose Applied. *Journal of Cancer Therapy*, 03(01), 28–36, 2012.
- Bonassa EMA, Molina P, Meira AO da S, Oliveira AC & Gato, MIR. Reações Adversas dos Agentes Antineoplásicos. In: Gato MIR, & Bonassa EMA. *Terapêutica Oncológica para Enfermeiros e Farmacêuticos* (4º ed). São Paulo: Atheneu, 2012. cap. 6, p. 305-460.
- Bonassa EMA, Mota MLS, Gato MIR & Molina P. Segurança do paciente em oncologia. In: Gato MIR, & Bonassa EMA. *Terapêutica Oncológica para Enfermeiros e Farmacêuticos* (4º ed). São Paulo: Atheneu, 2012. cap. 7, p. 461-480.

Campos, FGCM de. Câncer colorretal - Diagnóstico, estadiamento e tratamento. *In: Rosa DD & Guimarães JLM. Rotinas em Oncologia. Porto Alegre: Artmed, 2008. cap. 40, p. 461-472.*

Conroy T, Galais M-P, Raoul J-L, Bouché O, Gourgou-Bourgade S, Douillard J-Y, Etienne P-L, Boige V, Martel-Lafay I, Michel P, Llacer-Moscardo C, François E, Créhange G, Abdelghani MB, Juzyna B, Bedenne L, Adenis A. Definitive chemoradiotherapy with FOLFOX versus fluorouracil and cisplatin in patients with oesophageal cancer (PRODIGE5/ACCORD17): final results of a randomised, phase 2/3 trial. *The Lancet Oncology*, 15(3), 305–314, 2014.

Falcão AHPB de. Avaliação da farmacovigilância na quimioterapia antineoplásica com o protocolo FEC (5-fluorouracil, epirrubicina e ciclofosfamida) em pacientes com câncer de mama. 2009. Fortaleza. 161 p. Dissertação (Mestrado em Farmacologia), Universidade Federal do Ceará. Faculdade de Medicina, Fortaleza.

Fernandez MJH, Baena-Canada JM, Bautista MJM, Arellano EA, & Palacios MVG. Impact of computerised chemotherapy prescriptions on the prevention of medication errors. *Clinical and Translational Oncology*, 8(11), 821–825, 2006.

Filho JA de O & Garcia AHR. Câncer colorretal: tratamento quimioterápico adjuvante na doença metastática. *In: Rosa DD & Guimarães JLM. Rotinas em Oncologia. Porto Alegre: Artmed, 2008. cap. 41, p. 473-484.*

Hoff PM, Saad ED, Costa F, Coutinho AK, Caponero R, Prolla G, & Gansl RC. Literature review and practical aspects on the management of oxaliplatin-associated toxicity. *Clinical Colorectal Cancer*, 11(2), 93–100, 2012.

Huwe F, Anton E, Eisenhardt M, Foletto E, Severo B, Dotto M, Severo C, Fontannella J, Valim A, Possuelo L. Avaliação das Características Clínicas e Epidemiológicas e Sobrevida Global de Pacientes Portadores de Câncer Colorretal. *Revista de Epidemiologia e Controle de Infecção*, 3(4) 112-116, 2014.

INCA. Estimativa 2014: Incidência de Câncer no Brasil. Rio de Janeiro, RJ, 2014. 124p.

Kadoyama K, Miki I, Tamura T, Brown J, Sakaeda T, & Okuno Y. Adverse Event Profiles of 5-Fluorouracil and Capecitabine: Data Mining of the Public Version of the FDA Adverse Event Reporting System, AERS, and Reproducibility of Clinical Observations. *International Journal of Medical Sciences*, 9(1), 33–39, 2011.

Kim HS, Kim JH, Kim HJ, Jang HJ, Kim J, Kim JW, Young SJ, Kim BC, Yang DH, Park S, Kim KJ, Lee SI, Zang DY. Oxaliplatin, 5-fluorouracil and leucovorin (modified FOLFOX-6) as first-line chemotherapy for advanced gastric cancer patients with poor performance status. *Oncology Letters*, 3(2) 425-428, 2011.

Malet-Martino M, & Martino R. Clinical studies of three oral prodrugs of 5-fluorouracil (capecitabine, UFT, S-1): a review. *The Oncologist*, 7(4), 288–323, 2002.

Martins CG, Wagner SC & Linden R. Individualização Farmacocinética das Doses de 5-Fluoruracil no Câncer Colorretal. *Revista Brasileira de Cancerologia*, 59(2), 271–280, 2013.

Melgaço TB, Carrera JS, Nascimento DEB & Maia C do SF. Polifarmácia e ocorrências de possíveis interações medicamentosas. *Rev Paraense Med*, 25(1), 2011.

Nagashima M, Ooshiro M, Moriyama A, Sugishita Y, Kadoya K, Sato A, Kitahara T, Takagi R, Urita T, Yoshida Y, Tanaka H, Oshiro T, Okazumi S, Katoh R, Katoh, R. Efficacy and tolerability of controlled-release oxycodone for oxaliplatin-induced peripheral neuropathy and the extension of FOLFOX therapy in advanced colorectal cancer patients. *Supportive Care in Cancer*, 22(6), 1579–1584, 2014.

Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA, Janecek E, Domeck C, Greenblatt DJ. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 30(2), 239–245, 1981.

National Cancer Institute. NCI Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). Version 4. Bethesda, MD: National Cancer Institute; 2009. 194p.

Oliboni L, & Camargo AL. Validação da prescrição oncológica: o papel do farmacêutico na prevenção de erros de medicação. *Clinical and Biomedical Research*, 29(2). 147-152, 2009.

Pestana JOM, Castro MCR, & Pereira W. Manual de Orientação em Pesquisa Clínica e Farmacovigilância. São Paulo: Prática Hospitalar, 2006. 44 p.

Raguse JD, Gath HJ, Oettle H, & Bier J. Oxaliplatin, folinic acid and 5-fluorouracil (OFF) in patients with recurrent advanced head and neck cancer: A phase II feasibility study. *Oral Oncology*, 42(6), 614–618, 2006.

Santo EAR do E, & Vanzeler MLA. Reações Adversas Ao Tratamento Com 5-Fluorouracil Em Pacientes. *Cogitare Enfermagem*, 11(2). 176-177, 2006.

Uncu D, Aksoy S, Çetin B, Yetişyiğit T, Özdemir N, Berk V, Dane F, Inal A, Harputluoğlu H, Budakoğlu B, Koca D, Sevinç A, Cihan S, Durnalı AG, Özkan M, Öztürk MA, Işıkdoğan A, Büyükberber S, Benekli M, Köş T, Alkış N, Karaca H, Turhal NS, Zengin N. Results of adjuvant FOLFOX regimens in stage III colorectal cancer patients: retrospective analysis of 667 patients. *Oncology*, 84(4), 240–245, 2013.

WHO. The importance of pharmacovigilance: safety monitoring of medicinal products. WHO, Geneva, 2002. 48 p.

Wojcik MF de S, & Matheus ME. Perspectivas terapêuticas na prevenção da neuropatia periférica induzida por quimioterápicos (NPIQ). *Rev. Bras. Farm*, 92(4), 262–268, 2011.