

Manejo clínico e intervenção farmacêutica de toxicidades no tratamento de câncer colorretal metastático

Clinical management and pharmaceutical intervention of toxicities in the treatment of metastatic colorectal cancer

Victor Flavio de Souza^{1*}, Ana Cristina Maia Ferreira², Bruna Fernanda Gomes de Oliveira³, Kerolayne Nascimento Santos⁴, Claudinei Alves Santana⁵

¹Farmacêutico Oncológico, Hospital BP Mirante, São Paulo, São Paulo, Brasil. ²Farmacêutica, Hospital Municipal Dr. Moysés Deutsch, São Paulo, São Paulo, Brasil. ³Farmacêutica, Hospital Sancta Maggiore, São Paulo, São Paulo, Brasil. ⁴Farmacêutica Oncológica, Hospital Israelita Albert Einstein, São Paulo, São Paulo, Brasil. ⁵Docente, Centro Universitário SENAC, São Paulo, São Paulo, Brasil.
*Autor para correspondência. E-mail: victorflavio85@gmail.com

Resumo: Introdução: O câncer colorretal é uma neoplasia que acomete os seguimentos do intestino grosso. O tratamento é dependente do tamanho, localização e extensão do tumor, em virtude do câncer colorretal metastático poder se espalhar para outros órgãos consequentemente reduzindo as chances de cura. Segundo a Organização Mundial de Saúde, reação adversa a medicamentos é definida como qualquer resposta prejudicial e não intencional que ocorre decorrente do uso de algum medicamento em sua dose usual. Toxicidade abrange os possíveis efeitos colaterais de um tratamento, que pode ocasionar atrasos no ciclo de quimioterapia, redução da dose de fármacos, internações hospitalares, substituição e/ou interrupção do tratamento podendo comprometer a segurança do tratamento, causando risco à vida. O trabalho tem como objetivo apresentar as toxicidades relacionadas as reações adversas “muito comuns”, mais frequentes dos medicamentos 5-fluoruracil, capecitabina e irinotecano e seus respectivos manejos no câncer colorretal metastático para intervenção do farmacêutico oncológico. Revisão: A partir da metodologia foram selecionados 30 artigos por estarem na versão completa e de acordo com o tema. Trata-se de uma revisão de literatura de artigos nacionais e internacionais em bases de dados (SciELO, Lilacs, ScienceDirect e Google Scholar). Discussão: As toxicidades devem ser avaliadas previamente, recomenda-se que um novo ciclo de quimioterapia não seja iniciado até que a mesma seja resolvida ou tenha regressão para o grau 2 ou menor, o ciclo poderá ser adiado de uma a duas semanas para recuperação total ou até que não seja limitante para continuidade com o tratamento. Caso não seja possível a recuperação esperada, a suspensão do tratamento deve ser considerada. Considerações finais: A avaliação farmacêutica é indispensável na identificação das toxicidades, pois ele possui conhecimento elementar dos efeitos adversos e toxicidades dos fármacos, podendo assim, auxiliar a equipe médica nas decisões da terapia complementar.

Palavras-chave: 5-fluoruracil, câncer colorretal, capecitabina, CTCAE, irinotecano, metástase, toxicidade.

Abstract: Introduction: Colorectal cancer is a neoplasm that affects the segments of the large intestine. Treatment is dependent on the size, location and extent of the tumor, as the metastatic colorectal cancer can spread to other organs consequently reducing the chances of cure. According to the World Health Organization, an adverse reaction to medications is defined as any harmful and unintended response that occurs due to the use of any medication in its usual dose. Toxicity encompasses the possible side effects of a treatment, which can cause delays in the chemotherapy cycle, reduction of the dose of drugs, hospital admissions, substitution and / or interruption of treatment, which can compromise the safety of the treatment, causing life-threatening. The work aims to present the toxicities related to the “very common” adverse reactions, most frequent of the drugs 5-fluorouracil, capecitabine and irinotecan and their respective management in metastatic colorectal cancer for intervention by the oncological pharmacist. Review: From the methodology, 30 articles were selected because they are in the full version and according to the theme. This is a literature review of national and international articles in databases (SciELO, Lilacs, ScienceDirect and Google Scholar). Discussion: Toxicities should be evaluated beforehand, it is recommended that a new cycle of chemotherapy is not started until it is resolved or has regression to grade 2 or less, the cycle may be postponed from one to two weeks for full recovery or until it is not limiting for continuity with the treatment. If the expected recovery is not possible, suspension of treatment should be considered. Final considerations: The pharmaceutical evaluation is essential in the identification of toxicities, since he has elementary knowledge of the adverse effects and toxicities of drugs, thus being able to assist the medical team in the decisions of complementary therapy.

Keywords: 5-fluorouracil, cancer colorectal, capecitabine, CTCAE, irinotecan, metastasis, toxicity.

Introdução

Câncer é definido como o conjunto de mais de 100 doenças, identificado comumente pelo crescimento desordenado de células e/ou mutações que invadem tecidos e órgãos. A velocidade de divisão e multiplicação das células são rápidas e tendem a ser agressivas e fora de controle, gerando a formação de tumores, podendo migrar por via sanguínea ou linfática e se espalhar para o organismo, esse evento é chamado de metástase (INCA, 2019).

O câncer colorretal (CCR) é uma neoplasia que acomete os seguimentos do intestino grosso (colón, reto e ânus). Os sintomas mais frequentes são sangue nas fezes; dor e desconforto abdominal; alteração do hábito intestinal (diarreia ou prisão de ventre alternados); fraqueza e anemia; perda de peso sem causa aparente e massa (tumoração) abdominal. Na ausência de sinais e sintomas a detecção precoce pode ser feita por rastreamento e em casos onde há suspeita e pessoas que apresentam sinais e sintomas sugestivos, devido ao paciente se enquadrar em grupos de risco, através de exames clínicos, laboratoriais ou radiológicos (Menezes et al., 2016).

O diagnóstico é realizado através de biópsia, onde a amostra é retirada através do reto por endoscópio, e o estadiamento é realizado através do sistema TMN da American Joint Committee on Cancer, que usa o estadiamento patológico, também denominado estágio cirúrgico, que é provavelmente mais preciso do que o estadiamento clínico, uma vez que considera os resultados do exame físico, de biópsias e de exames de imagem, realizados antes da cirurgia (Menezes et al., 2016; Machado et al., 2017).

Uma recente estimativa mundial apontou que nos homens ocorreu 1 milhão de novos casos de câncer colorretal (CCR) em 2018 sendo o terceiro mais incidente e 800 mil novos casos em mulheres, sendo o segundo mais incidente (Bray et al., 2018).

No Brasil, a estimativa para cada ano do triênio 2020-2022 aponta que ocorrerão cerca de 625 mil novos casos de câncer, sendo que cerca de 41 mil casos relacionados ao câncer colorretal (20.520 homens e 20.470 mulheres) (INCA, 2020).

O tratamento é dependente do tamanho, localização e extensão do tumor, em virtude do câncer colorretal metastático (CCRM) poder se disseminar para o fígado, pulmão e outros órgãos por consequente reduzindo as chances de cura (Coutinho et al., 2011).

No CCR a cirurgia costuma ser o tratamento inicial, outras modalidades incluem a radioterapia associada ou não a sessões de quimioterapia para mitigar a possibilidade de recidiva do tumor (Coutinho et al., 2011).

São utilizados novos tratamentos com imunoterapia, nivolumabe e ipilimumabe, e também com terapia-alvo, bevacizumabe, cetuximabe e panitumumabe (FDA, 2018; Leite et al., 2012).

Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), reação adversa a medicamentos (RAM) é definida como qualquer resposta prejudicial e não intencional que ocorre no homem decorrente do uso de algum medicamento em sua dose usual. As RAM são divididas em reação muito comum, reação comum (frequente), reação incomum (infrequente), reação rara, e reação muito rara (ANVISA, 2012).

Toxicidade abrange os possíveis efeitos colaterais de um tratamento, e em oncologia se encaixa em uma modalidade terapêutica, como a quimioterapia ou radioterapia em um tratamento de forma isolada ou combinada de dois ou mais fármacos (ANVISA, 2011). O tratamento quimioterápico visa o equilíbrio entre destruir células cancerígenas e preservar células normais quando possível. Muitos antineoplásicos têm mecanismos de ação específicos sobre o ciclo celular e tem poder de antagonizar ou aumentar a toxicidade do mecanismo de outro agente combinado (Machado et al., 2017; Martins et al., 2013).

Em muitas situações relacionadas a toxicidade é possível a realização da Intervenção Farmacêutica que é definida como um ato planejado, documentado e realizado junto ao usuário e aos profissionais de saúde, que visa resolver ou prevenir problemas que interferem ou podem interferir na farmacoterapia, sendo parte integrante do processo de acompanhamento/seguimento farmacoterapêutico (OPAS, 2002).

No CCRM, observa-se que alguns medicamentos são utilizados com frequência em protocolos, como irinotecano associado a folinato de cálcio e 5-fluoruracil por via endovenosa (FOLFIRI), e irinotecano por via endovenosa associado a capecitabina por via oral (XELIRI). Por essa razão os medicamentos, 5-fluoruracil, capecitabina e irinotecano se encontram como objeto de avaliação para reações adversas e intoxicações em pacientes oncológicos. (Neto et al., 2013).

O 5-fluoruracil (5-FU) e a Capecitabina são antimetabólitos que interferem no DNA e RNA provocando danos a célula durante a fase em que os cromossomos são duplicados. O Irinotecano é um inibidor de topoisomerase e separa os filamentos de DNA para que possam ser duplicados, sendo muito utilizados no tratamento de CCRM (Martins et al., 2013; Ma et al., 2017; Neto et al., 2013).

Os Critérios Comuns de Terminologia para Eventos Adversos (CTCAE) do National Cancer Institute (NCI) dos EUA, são ferramentas utilizadas em uma escala de 1 a 5 onde o menor número é classificado como leve e o maior classificado como morte em relação os eventos adversos (CTCAE, 2017). A proposta da aplicação do CTCAE é garantir uma avaliação adequada dos eventos adversos pelos profissionais de saúde.

O tratamento oncológico requer atuação de equipe multiprofissional presente, e o farmacêutico oncologista tem papel fundamental na identificação, intervenção e notificação das reações adversas relacionados a toxicidade de antineoplásicos garantindo junto a outros profissionais de saúde a qualidade do uso destes medicamentos (Pinho et al., 2019).

O objetivo deste trabalho é apresentar as toxicidades relacionadas as reações adversas “muito comuns” dos medicamentos 5-fluoruracil, capecitabina e irinotecano e seus respectivos manejos a partir dos critérios CTCAE no câncer colorretal metastático para intervenção do farmacêutico clínico em oncologia.

Revisão

Este trabalho de revisão foi realizado através da busca de artigos científicos em língua portuguesa e inglesa em bases de dados Scientific Electronic Library Online (SciELO), Lilacs, Science Direct, Google Scholar, Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), Pubmed, Instituto Nacional de Câncer (INCA), monografias de medicamentos, site do Ministério da Saúde, pesquisa em dissertações, teses e livros referentes ao tema. As palavras chaves foram: 5-fluoruracil, câncer colorretal, capecitabina, CTCAE, irinotecano, metástase, toxicidade. A pesquisa ocorreu no período de maio de 2020 a agosto de 2020. Foram avaliados artigos científicos publicados entre os anos de 2011 a 2020.

Foram encontradas 454 referências a partir da busca em bases de dados. Desse total, foram excluídos 134 pelo título, 86 pelo resumo, 111 por indisponibilidade da versão completa do texto e 123 por repetição nas bases de dados. Sendo selecionados 30 artigos por estarem na versão completa e de acordo com o tema.

Discussão

A toxicidade dos antineoplásicos pode ocasionar atrasos no ciclo de quimioterapia, redução da dose de fármacos, internações hospitalares, substituição e/ou a interrupção do tratamento e até comprometer a segurança do tratamento, causando risco à vida (Melo et al., 2017).

De acordo com o CTCAE as toxicidades provocadas pelos medicamentos antineoplásicos podem ser classificadas em cinco tipos: grau 1 – leves ou assintomáticas; grau 2 – moderadas; grau 3 – severas ou graves; grau 4 – ameaçadoras à vida; grau 5 – morte (CTCAE, 2017).

Na prática clínica, é fundamental que a escolha da farmacoterapia seja de forma individualizada e que aspectos clínicos e terapêuticos sejam analisados antes, durante e após o tratamento. Medidas de prevenção e manejo das toxicidades devem ser utilizados de maneira a ampliar a efetividade e a segurança clínica. O acompanhamento sistemático do paciente em uso de quimioterapia pela equipe de saúde é fundamental para que se alcance o sucesso terapêutico e melhor qualidade de vida aos pacientes (Melo et al., 2017).

Conforme estudos (Martins et al., 2013) a ocorrência de toxicidade com 5-FU pode estar relacionada ao peso, sexo, variações circadianas, fatores específicos como horários de administração do fármaco, estado nutricional e interações com outros medicamentos. Evidenciou-se que a partir da idade do paciente, quantidade de aplicações prévias de quimioterapia, existência de comorbidades e presença de metástases influenciam a condição do paciente em relação ao tratamento. (Souza Machado et al., 2018).

O 5-FU é um fármaco de alta toxicidade e pequena margem de segurança, corresponde a um análogo da uracila que contém um átomo de flúor no lugar do hidrogênio na posição 5 do carbono do anel de pirimidina e exerce ação antitumoral na fase S do ciclo celular por meio de seus metabólitos ativos (Hoff, 2012; Fluoruracila, 2019).

Foi utilizado primeiramente na forma isolada e com o passar dos anos passou a ser utilizado em diferentes esquemas de combinações, melhorando a resposta clínica do paciente, indicando assim ampla variabilidade na resposta terapêutica (Martins et al., 2013).

A capecitabina é uma fluoropirimidina, pró-droga sistêmica do 5-FU, com a vantagem da administração oral. Foi desenvolvida com o objetivo de gerar seletivamente 5-FU no tecido tumoral através da exploração de concentrações intratumorais mais altas de timidina fosforilase, diminuindo

a toxicidade gastrointestinal associada a 5'-deoxi-5-fluorouridina (5'DFUR), e é indicada como terapia de primeira linha em câncer colorretal metastático (Hoff, 2012; Júnior et al., 2017; Wang et al., 2014).

O irinotecano foi desenvolvido a partir do isolamento da camptotecina encontrada em uma árvore chinesa (*camptotheca acuminata*), utilizado como medicamento antineoplásico, tem como alvo a enzima nuclear Topoisomerase I. O irinotecano como pró-fármaco é convertido em sua forma ativa (metabolito SN-38) pelo plasma, mucosa e enzimas hepáticas, causando danos irreversíveis na enzima Topoisomerase I do RNA e DNA, enzima responsável por aliviar a torção da dupla fita de DNA durante a replicação. Algumas células cancerígenas possuem uma grande quantidade dessas enzimas, ocasionando em maior sensibilidade ao irinotecano, resultando em apoptose celular e conseqüentemente redução ou eliminação do tumor (Eisenhardt, et al., 2011).

Em relação ao sistema gastrointestinal os fármacos 5-FU e capecitabina às reações adversas mais comuns são náuseas, vômitos, diarreia e mucosite oral (Hoff, 2012; de Souza Machado et al., 2018; Fluoruracila, 2019; Xeloda, 2018).

A capecitabina é absorvida pela mucosa intestinal como uma molécula intacta, não sendo afetada pelo TGI, o que deveria diminuir a incidência de diarreia. A pró-droga sofre, então, três reações enzimáticas, até gerar o 5-FU. É convertida primeiro pela carboxilesterase em 5'-desoxi-5-fluorocitidina no fígado, depois pela citidina (Cyd) desaminase em 5'-desoxi-5-fluorouridina no fígado e tecidos tumorais e, finalmente, pela timidina fosforilase (dThdPase) a 5-FU no tecido tumoral. O 5-FU é então convertido aos metabólitos ativos, que exercerão a atividade citotóxica antitumoral (Hoff, 2012; Wang et al., 2014).

O manejo de náuseas e vômitos é feito através de observação e tratado sintomaticamente, com a administração de antieméticos pré-estabelecidos. A diarreia, deve ser manejada com loperamida. Caso haja desidratação, o paciente deverá receber fluidos com reposição de eletrólitos. Se não houver controle adequado com o uso de antidiarreicos, considerar redução de dose (Hoff, 2012; Curra et al., 2018; Olinto et al., 2013; Fernandes et al., 2019; Xeloda, 2018).

O irinotecano em especial pode causar diarreia tardia, náusea, vômitos, diarreia precoce, dor ou cólicas abdominais, anorexia, estomatite. A diarreia associada ao irinotecano é dividida em duas fases: a fase primária onde a diarreia ocorre em até oito horas após a exposição ao irinotecano, sendo de origem colinérgica (devido ao fármaco inibir a acetilcolinesterase) podendo ser manejada com a aplicação de atropina profilática, e a fase secundária onde se observa a diarreia tardia podendo ocorrer entre o segundo e o vigésimo dia após a exposição ao irinotecano, mas ocorrendo com maior frequência entre o sexto ao décimo dia, está última podendo ser grave podendo ocasionar a interrupção do tratamento até a recuperação para um grau menor de toxicidade (Camptosar, 2018; CTCAE, 2017).

Protocolos baseados no tratamento de carcinoma evidenciaram que, em tratamentos com quimioterápicos como o 5-FU, agravam-se a incidência e a gravidade de mucosite oral (MO) de um ciclo para outro. A administração em bolus também demonstrou maior toxicidade do que de forma contínua. É manejada quando em bolus, com 30 minutos de crioterapia oral durante a infusão, visando à indução de vasoconstrição, diminuindo a incidência e a gravidade da mucosite (Curra et al., 2018; Hoff, 2012).

Dentro do sistema hematopoiético é identificado que o 5-FU, a capecitabina e o irinotecano induzem à depressão da medula óssea em graus que oscilam dependendo da dose utilizada, causando neutropenia, leucopenia c/ neutropenia, anemia, trombocitopenia (Olinto et al., 2013; Fernandes et al., 2019; de Souza Machado et al., 2018).

Pacientes com contagens de neutrófilos na avaliação inicial basal $<1,5 \times 10^9/L$ e/ou com contagem de plaquetas $<100 \times 10^9/L$ não devem ser tratados com capecitabina. Caso avaliações laboratoriais não programadas durante um ciclo de tratamento mostrem toxicidade hematológica de grau 3 ou 4, o tratamento deve ser interrompido (Xeloda, 2018).

Devem ser feitas contagens de leucócitos diariamente durante o tratamento, e este deve ser imediatamente interrompido se as contagens de leucócitos atingirem um nível abaixo de 3500 células/mm³, ou se a contagem plaquetária atingir um nível abaixo de 100.000 células/mm³ (Fluoruracila, 2019).

De acordo com os critérios CTCAE intervenções no tratamento devem ser aplicadas em certos graus críticos de toxicidades hematológicas, conforme elucidado na Tabela 1 (CTCAE, 2017; Camptosar, 2018; Granulokine, 2019).

Tabela 1. Relação entre a neutropenia e intervenções no tratamento.

| Neutropenia | Intervenção |
|---|---|
| I (1.500 a 1.999/mm ³) | Pode-se manter a dose inicial. |
| II (1.000 a 1.499/mm ³) | Reduzir a dose para 25 mg/m ² . |
| III (500 a 999/mm ³) | Suprimir a dose, após obter a recuperação para ≤ grau 2, reduzir a dose para ≤ 25 mg/m ² . |
| IV (< 500/mm ³). | Suprimir a dose, após obter a recuperação para ≤ grau 2 reduzir a dose para ≤ 50 mg/m ² . |
| Febre neutropênica (Neutropenia grau 4 e febre ≥ grau 2). | Suprimir a dose, após obter a recuperação para ≤ grau 2 reduzir a dose para ≤ 50 mg/m ² . |
| Toxicidades hematológicas (leucopenia, trombocitopenia e anemia). | As alterações na série hematológica devem ser monitoradas no início do tratamento e durante o mesmo. Recomenda-se seguir o padrão para neutropenia de ajuste de dose. |
| Diarreia (>3 evacuações/dia). | A dose deverá ser omitida até que se obtenha recuperação ≤ grau 2. Recomenda-se seguir o padrão para neutropenia de ajuste de dose. |

Fonte: Adaptado de: Granulokine: filgrastim. 2019. Ferreira, G.N. Rio de Janeiro: Roche. Bula de medicamento.

Para reduzir o grau destas toxicidades, medicamentos de suporte podem ser utilizados para aumentar a resistência ao medicamento e consequentemente garantir condições para que o tratamento seja concluído. O filgrastim (fator de crescimento de colônias de granulócitos) pode ser utilizado tanto como profilaxia e quando já houver a neutropenia instalada, pode ser recorrido também no caso de febre neutropênica (Camptosar, 2018; Granulokine, 2019).

No sistema tegumentar pode ocorrer em até alguns meses após o início do tratamento com capecitabina, eritrodístesia palmoplantar. É recomendado não utilizar sapatos apertados, evitar atividades extenuantes envolvendo as mãos e pés; aplicar cremes à base de lanolina com frequência nas áreas afetadas (Olinto et al., 2013; Fernandes et al., 2019).

Segundo o CTCAE a eritrodístesia palmoplantar grau 1 é caracterizado por vermelhidão e formigamento das mãos e pés. No grau 2 os sintomas evoluem para inchaço indolor ou eritema com desconforto na realização de atividades, como segurar objetos ou caminhar. No grau 3, ocorre o aparecimento de inchaço com eritema doloroso, além do inchaço das palmas das mãos e das solas do pé. Dor intensa com descamação, ulceração e formação de bolhas são características de grau 4 (Cohen, 2017).

A intensidade da toxicidade do 5-FU pode representar risco de letalidade para pacientes com deficiência da enzima diidropirimidina desidrogenase (DPD). A depuração do 5-FU é mediada por uma série de enzimas, incluindo DPD. Desta forma, ocorre uma perda parcial ou completa da sua atividade levando ao acúmulo de 5-FU e causando toxicidades graves (Martins et al., 2013; Lee et al., 2016; Latchman et al., 2014; Yang et al., 2011).

O manuseio nesses indivíduos é a suspensão do tratamento com 5-FU ou capecitabina, e optar pelo uso de raltitrexede, um inibidor direto de Timidilato Sintasa não metabolizado pela DPD (Buzaid et al., 2016).

De acordo com o CTCAE nos eventos de grau 1 não são recomendadas modificações de dosagem para capecitabina, evento adverso grau 2 e 3 o tratamento deve ser interrompido. Uma vez que o evento adverso foi solucionado ou diminuiu de intensidade para grau 1, a terapia pode ser reiniciada com dose total ou com ajuste de dose. Se um evento grau 4 acontecer, a terapia deve ser descontinuada ou interrompida até que o evento tenha sido solucionado ou diminuído para grau 1, quando a terapia deve ser reiniciada com 50% da dose original (CTCAE, 2017; Xeloda, 2018).

As toxicidades devem ser avaliadas previamente, e recomenda-se que um novo ciclo de quimioterapia não seja iniciado até que a mesma seja resolvida ou tenha regressão para o grau 2 ou menor, o ciclo poderá ser adiado de uma a duas semanas para recuperação total ou até que não seja limitante para continuidade com o tratamento, caso não seja possível a recuperação esperada a suspensão do tratamento deve ser considerada (CTCAE, 2017).

Considerações finais

A identificação precoce das toxicidades dos fármacos mais utilizados no tratamento quimioterápico do câncer de colorretal metastático para que possa ser feito um manejo clínico e intervenção farmacêutica adequado é de suma importância em cada paciente para otimização do seu tratamento, evitando a manifestação de um grau de intoxicação incapacitante, onde, seja necessário encerrar a terapia por completo podendo aumentar o risco de progressão da doença.

A avaliação do profissional farmacêutico clínico é de grande ajuda na identificação das toxicidades, pois o mesmo possui conhecimento elementar dos efeitos adversos e toxicidades dos fármacos, podendo assim, auxiliar a equipe médica nas decisões da terapia complementar.

Na pesquisa observasse que a toxicidade incapacitante mais prevalente é a neutropenia, aparecendo em algum grau no uso de todos os fármacos. A neutropenia geralmente é contornada com o uso de fator estimulador de colônia de granulócitos (filgrastim, pegfilgrastim entre outros) que podem ser utilizados antes da neutropenia instalada como profilaxia (a depender do SCORE do paciente, indicação do protocolo de quimioterapia e toxicidade prévia), ou na presença da mesma.

Referências

- Agência Nacional de Vigilância Sanitária [ANVISA]. 2011. S. Guia para Notificação de Reações Adversas em Oncologia. 3(2), 13. Brasília, DF: ANVISA.
- Agência Nacional de Vigilância Sanitária [ANVISA]. 2012. Boletim de farmacovigilância. (1), 1-5. Brasília, DF: ANVISA.
- Bray, F., Ferlay, J., Soerjomataram, I., Siegel, R. L., Torre, L. A., & Jemal, A. 2018. Cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*, 68(6), 394-424.
- Buzaid, A. C., Maluf, F. C., & Lima, C. M. R. 2016. *MOC Manual de Oncologia Clínica do Brasil* (14a ed.). São Paulo, SP: Dendrix.
- Camptosar: cloridrato de irinotecano tri-hidratado. 2018. Bumerad, J.C. São Paulo: Pfizer. Bula de medicamento.
- Cohen, P. R. 2017. Capecitabine-associated loss of fingerprints: report of Capecitabine-induced Adermatoglyphia in two women with breast cancer and review of acquired Dermatoglyphic absence in oncology patients treated with Capecitabine. *Cureus*, 9(1).
- Coutinho, L. F. P., Neuenschwamde, L. C., Martins, S. P. S., & Souza, T. F. 2011. Autoria: Sociedade Brasileira de Cancerologia.
- Curra, M., Soares Junior, L. A. V., Martins, M. D., & Santos, P. S. D. S. 2018. Chemotherapy protocols and incidence of oral mucositis. An integrative review. *Einstein*, 16(1).
- Menezes, C. C. S., Ferreira, D. B. B., de Almeida Faro, F. B., Bomfim, M. S., & Trindade, L. M. D. F. 2016. Câncer colorretal na população brasileira: taxa de mortalidade no período de 2005-2015. *Revista Brasileira em Promoção da Saúde*, 29(2), 172-179.
- Souza Machado, C., Souza Machado, L. F., Hörner, C., Dalla Nora, M., da Rosa, T. F., & Horner, R. 2018. Análise da toxicidade de uma Fluoropirimidina em Protocolo Quimioterápico. *Saúde*, 3(44).
- Eisenhardt, M. F., Dotto, M. L., Severo, C., Fontella, J. J., Peraça, C., de Moura Valim, A. R., & Possuelo, L. G. 2011. Estudo de polimorfismos do gene UGT1A1 e associação com reações adversas ao irinotecano: um estudo piloto. *Revista Brasileira de Oncologia Clínica*, 7(26).
- Fernandes, C. D. L., Castro, C. Q., Ries, E. F., & Bayer, V. M. L. 2019. Perfil dos pacientes em tratamento quimioterápico com capecitabina no hospital universitário de Santa Maria/RS. In 6º Congresso Internacional em Saúde (No. 6).
- Fluoruracila. 2019. Serafim, J. A. São Paulo: Accord. Bula de medicamento.
- Granulokine: filgrastim. 2019. Ferreira, G.N. Rio de Janeiro: Roche. Bula de medicamento.
- Hoff, P. M. G. 2012. Antimetabólitos. In P. M. G. Hoff (ed.). *Tratado de Oncologia*. São Paulo, SP: Atheneu.
- Instituto Nacional de Câncer [INCA]. 2019. *O que é câncer?*. Rio de Janeiro, RJ: INCA.
- Instituto Nacional de Câncer [INCA]. 2020. *Estimativa 2020: Incidência do Câncer no Brasil*. Rio de Janeiro, RJ: INCA.
- Júnior, W. B., de Andrade Tomaz, A. C., de Araújo Vieira, L. F., Silva, P. M. X., Oliveira, S. M. B., & Lima, M. K. S. 2017. Síndrome mão-pé induzida por capecitabina: relato de caso. *Cogitare Enfermagem*, 22(1).
- Latchman, J., Guastella, A. M., & Tofthagen, C. 2014. 5-Fluorouracil toxicity and dihydropyrimidine dehydrogenase enzyme: implications for practice. *Clinical journal of oncology nursing*, 18(5), 581.
- Lee, J. J., Beumer, J. H., & Chu, E. 2016. Therapeutic drug monitoring of 5-fluorouracil. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*, 78(3), 447-464.
- Leite, C. A. V. G., Costa, J. V. G., Callado, R. B., Torres, J. N. L., Lima Júnior, R. C. P., & Ribeiro, R. A. 2012. Receptores tirosina-quinase: implicações terapêuticas no câncer. *Revista Brasileira de Oncologia Clínica*, 8(29), 130-142.

- Ma, W., Su, H., Cheetham, A. G., Zhang, W., Wang, Y., Kan, Q., & Cui, H. 2017. Synergistic antitumor activity of a self-assembling camptothecin and capecitabine hybrid prodrug for improved efficacy. *Journal of Controlled Release*, 263, 102-111.
- Machado, C., de Souza Machado, C., Bottega, A., & Serafin, M. B. 2017. Avaliação da toxicidade quimioterapia com 5-fluoruracil em pacientes câncer colorretal em hospital de referência. *Anais do Salão Internacional de Ensino, Pesquisa e Extensão*, 9(2).
- Martins, C. G., Wagner, S. C., & Linden, R. 2013. Individualização farmacocinética das doses de 5-Fluoruracil no câncer colorretal. *Revista Brasileira de Cancerologia*, 59(2), 271-280.
- Melo, M. M., Cardoso, R. M., & da Silva, M. J. S. 2017. Reação adversa a medicamento: uma análise comparativa de protocolos utilizados para o tratamento do câncer colorretal. *Medicina*, 50(4), 245-54.
- Neto, M. C., Hamerschlag, N., Ribeiro, A. A. F., Guendelmann, R. A. K., & Santos, V. A. 2013. *Guia de protocolos e medicamentos para tratamento em oncologia e hematologia 2013*. São Paulo, SP: Hospital Albert Einstein.
- Olinto, G. L., Petry, R. D., Lindenmeyer, L., Grazziotin, L., Stoll, P., Wüst, D., & Fernandes, V. P. C. V. 2013. Implantação de serviço de atenção farmacêutica à pacientes oncológicas em uso de capecitabina. *Revista Brasileira de Farmácia Hospitalar e Serviços de Saúde*, 4(4).
- Organização Pan-Americana de Saúde 2002. Consenso Brasileiro de Atenção Farmacêutica: Proposta. Brasília: OPAS.
- Pinho, M. S., Abreu, P. A., & Nogueira, T. A. 2016. Atenção Farmacêutica A Pacientes oncológicos: uma revisão integrativa da literatura. *Revista Brasileira de Farmácia Hospitalar e Serviços de Saúde*, 7(1).
- US Department of Health and Human Services. National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 5.0 [Internet]. US Department of Health and Human Services; 2017 Nov 27.
- US Food and Drug Administration, & US Food and Drug Administration. 2018. FDA grants accelerated approval to ipilimumab for MSI-H and dMMR metastatic colorectal cancer.
- Wang, F., Wang, F. H., Bai, L., & Xu, R. H. 2014. Role of capecitabine in treating metastatic colorectal cancer in Chinese patients. *Oncotargets and therapy*, 7, 501.
- Xeloda: capecitabina. 2018. Ferreira, G. N. Rio de Janeiro: Roche. Bula de medicamento.
- Yang, C. G., Ciccolini, J., Blesius, A., Dahan, L., Bagarry-Liegey, D., Brunet, C., ... & Ferri-Dessens, R. M. 2011. DPD-based adaptive dosing of 5-FU in patients with head and neck cancer: impact on treatment efficacy and toxicity. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*, 67(1), 49-56.

Minicurriculo

Victor Flavio de Souza. Possui graduação em Farmácia pelo Centro Universitário FMU (2019). Especialização em Farmácia Hospitalar Oncológica pelo SENAC/SP (2020). Farmacêutico Clínico no Hospital BP Penha (2019-2020). Atualmente é Farmacêutico Oncológico no Hospital BP Mirante. Experiência em Farmácia Clínica, Acompanhamento Clínico, Manipulação e Dispensação de Medicamentos.

Ana Cristina Maia Ferreira. Possui graduação em Farmácia e Bioquímica pelo Centro Universitário Nove de Julho (2013). Especialização em Farmácia Hospitalar Oncológica pelo SENAC/SP (2020). Atualmente é farmacêutica no Hospital M'Boi Mirim. Experiência em Farmácia Clínica, Acompanhamento Clínico, Manipulação e Dispensação de Medicamentos.

Bruna Fernanda Gomes Oliveira. Possui graduação em Farmácia pela Universidade Presbiteriana Mackenzie (2014). Especialização em Farmacologia Clínica e Farmacoterapia (2018) e Farmácia Hospitalar Oncológica (2020) pelo Centro Universitário SENAC. Farmacêutica Substituta no Hospital Sancta Maggiore. Experiência em dispensação de medicamentos. Acompanhamento da manipulação de quimioterápicos. Experiência em Farmácia Clínica e Hospitalar.

Kerolayne Nascimento Santos. : Farmacêutica formada pela Universidade Bandeirantes de São Paulo (2018). Aperfeiçoamento em Farmacologia Aplicada pelo Instituto RACINE (2019). Especialista em Farmácia Hospitalar Oncológica pelo Centro Universitário SENAC (2020). Experiência em triagem de prescrição, dispensação de medicamentos e atendimento aos pacientes transplantados, HIV/AIDS e tuberculose no Hospital das Clínicas. Experiência em consultório farmacêutico acompanhando pacientes de transplante cardíaco e pulmonar, tabagistas, insuficiência cardíaca e diabetes mellitus tipo II no Instituto do Coração (INCOR). Atualmente atua como farmacêutica oncológica no Hospital Israelita Albert Einstein, responsável por todo o ciclo de quimioterapia, além de dispensação de hormonioterapia, quimioterapia oral e imunoterapia.

Claudinei Alves Santana. Possui graduação em Farmácia Bioquímica e Homeopatia pela Universidade São Judas Tadeu (2004). Especialização em Farmácia Hospitalar pela Faculdade Oswaldo Cruz (2005) e Planejamento Educacional e Docência do Ensino Superior pela ESAB (2010). Especialização Multiprofissional em Oncologia pelo Hospital Sírio Libanês (2019). Mestre em Ciências Médicas pela Faculdade de Medicina da USP (2014). Farmacêutico responsável pelo Serviço de Extensão ao Atendimento de Pacientes HIV/AIDS do HC-FMUSP (2005 - 2013). Docente da Pós Graduação SENAC/SP. Docente da Pós Graduação ICTQ. Experiência em Manipulação, Acompanhamento clínico e Dispensação de Quimioterápicos. Experiência em Farmácia Clínica, Ensino, Assistência a Pacientes HIV/AIDS.

Como citar: Souza, V.F., Ferreira, A.C.M., Oliveira, B.F.G., Santos, K.N., Santana, C.A. Manejo clínico e intervenção farmacêutica de toxicidades no tratamento de câncer colorretal metastático. Pubsaúde, 4, a081. DOI: <https://dx.doi.org/10.31533/pubsau4.a081>

Recebido: 29 set. 2020.

Revisado e aceito: 6 out. 2020.

Conflito de interesse: os autores declaram, em relação aos produtos e companhias descritos nesse artigo, não ter interesses associativos, comerciais, de propriedade ou financeiros que representem conflito de interesse.

Licenciamento: Este artigo é publicado na modalidade Acesso Aberto sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 (CC-BY 4.0).