

ESTUDO RETROSPECTIVO DAS REAÇÕES ADVERSAS E INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS NA QUIMIOTERAPIA NO TRATAMENTO DO CÂNCER DE MAMA: RELATO DE CASO

RETROSPECTIVE STUDY OF ADVERSE REACTIONS AND DRUG INTERACTIONS IN THE CHEMOTHERAPY TREATMENT OF BREAST CANCER: CASE REPORT

Alenice Cupertino¹, Marta Ângela Marcondes² e Reynaldo M. Gatti²

¹ Graduada em Farmácia, pela Universidade Municipal de São Caetano do Sul – USCS – SP.

² Docente do Curso de Farmácia da Universidade Municipal de São Caetano do Sul – USCS – SP.

RESUMO

O relato de caso aborda o tratamento quimioterápico feito em uma mulher de 47 anos de idade, com diagnóstico de câncer invasivo lobular da mama direita. A paciente fez uso do sistema quimioterápico 5-fluoracil, ciclofosfamida e epirrubicina, durante o período de agosto a dezembro de 2006. Tendo, como esperado, as reações adversas pelo tratamento da quimioterapia, foram prescritos pelo médico outros medicamentos, como omeprazol, dexametasona, loratadina, palonosetrona e succinato sódico de hidrocortisona. Na seqüência do tratamento, a paciente passou por radioterapia com telecobalto e, nos acompanhamentos finais deste estudo, em outubro de 2007, fazia uso de dois tratamentos complementares: a hormonoterapia com tamoxifeno e o trastuzumab. Com o objetivo de verificar as reações adversas e as possíveis interações medicamentosas, foram analisadas as bulas de cada medicamento, comparando-as com as reações adversas que a paciente apresentou e as interações indicadas por cada um dos medicamentos utilizados. Relacionaram-se os exames laboratoriais que o médico solicitou, durante o tratamento, com os resultados encontrados e os valores fora dos padrões de referência, verificando onde cada medicamento poderia ter contribuído para os valores fora do padrão esperado. Além disso, foi realizada a aplicação do algoritmo de Naranjo, que conduziu para a indicação de interação medicamentosa entre fluorouracil, ciclofosfamida e epirrubicina.

Palavras-chave: quimioterapia, câncer de mama, interação medicamentosa, reações adversas.

ABSTRACT

The case report deals with the chemotherapy treatment made by a woman of 47 years of age, diagnosed with invasive lobular cancer of the right breast. The patient has made use of the chemotherapy system: 5-fluorouracil, epirubicin and cyclophosphamide during the period August to December 2006. With the expected adverse reactions by the treatment of chemotherapy, other drugs were prescribed by doctors: omeprazole, dexamethasone, loratadine, palonosetron and hydrocortisone sodium succinate. Sequenced to this treatment, went through radiotherapy with telecobalt and in the monitoring end of the study, in October 2007, made use of two additional treatments: the hormone therapy with tamoxifen and trastuzumab. Aiming to check the adverse reactions and possible drug interactions, the leaflets were analyzed for each product, compared with the adverse reactions that the patient had and the interactions displayed by each of the medicines used. The adverse reactions with the laboratory tests that the doctor asked during treatment, with the results and figures outside the standard reference, noticing where each drug could have contributed to the values outside the standard expected. Moreover, was made the application of the Naranjo algorithm, which led to the indication of drug interactions between fluorouracil, epirubicin and cyclophosphamide.

Keywords: chemotherap, breast cancer, drug interactions, adverse reactions.

I. INTRODUÇÃO

O câncer de mama tornou-se um problema de saúde pública no Brasil. É a malignidade não-cutânea mais comum nas mulheres (com exceção dos tumores de pele), sendo a segunda causa de morte por câncer em mulheres, vindo após o câncer de pulmão (PEREIRA, 2001).

No Brasil, a estimativa, em 2006, era de 48.930 novos casos da doença, sendo a segunda neoplasia maligna mais freqüente na população feminina (BRASIL, 2006).

O câncer de mama é, provavelmente, a neoplasia mais temida pelas mulheres, devido às conseqüências do tratamento e aos efeitos psicológicos que afetam a sexualidade e a imagem pessoal (PEREIRA, 2001; CAMARGO & SOUZA, 2003).

A maioria dos cânceres é monoclonal na sua origem, ou seja, a neoplasia ocorre em uma única célula que desenvolve uma grande expansão clonal. Durante seu crescimento, desenvolve um descontrole genético, gerando uma alta taxa de mutações e resultando em uma população de células tumorais heterogêneas e multiclonais.

O maior problema do câncer de mama é a sua detecção clínica. Em torno de um centímetro, o tumor apresenta uma massa tumoral de, aproximadamente, 109 células, tendo duplicado cerca de 30 vezes, com um tempo variável de 30 a 200 dias, e pesa cerca de um grama. Desse modo, quando a neoplasia é detectada clinicamente, a fase pré-clínica já existia num período de 2 a 17 anos, tendo evoluído três quartos de sua vida biológica (SILVA *et al.*, 2002).

O tratamento do câncer pode ser realizado por meio de diferentes terapias: cirurgia e radioterapia, sendo considerados tratamentos locais; quimioterapia e a terapia com agentes biológicos (como hormônios, anticorpos ou fatores de crescimento), como tratamentos sistêmicos (ANJOS & ZAGO, 2006).

A quimioterapia usada isoladamente ou em combinação tem como objetivo tratar os tumores malignos. Essas drogas atuam em células, interferindo no seu processo de crescimento e divisão celular, porém elas não possuem especificidade e atingem também células normais, como os folículos capilares, o epitélio intestinal e as células do sistema imunológico. Tais células possuem uma renovação rápida, portanto são muito susceptíveis às ações dos antineoplásicos (ANJOS & ZAGO, 2006).

Os efeitos adversos mais comuns apresentados durante o tratamento na quimioterapia são alterações gastrointestinais e alterações hematológicas, além de náuseas, vômitos e diarreia, que são as manifestações apre-

sentadas com mais freqüência entre as pacientes em tratamento quimioterápico (ROQUE & FORONES, 2006).

A quimioterapia adjuvante nos casos de carcinoma mamário traz benefícios terapêuticos, mas que variam de acordo com o risco prévio das pacientes e a histologia do tumor (DURIC & STOCKLER, 2001).

A qualidade de vida é outro parâmetro a ser considerado, que pode auxiliar médicos e pacientes na decisão da terapia mais adequada (SPEER *et al.*, 2005).

Há aumento significativo da qualidade de vida das mulheres com câncer de mama que são submetidas à quimioterapia, quando comparada ao tratamento cirúrgico, devido à cirurgia estar frequentemente relacionada à dor, alterando o bem-estar físico e emocional (EBCTCG, 2005).

Desde 1975, utiliza-se a combinação de vários sistemas quimioterápicos adjuvantes (CMF – ciclofosfamida, metotrexato e fluorouracil; FEC – fluorouracil, epirrubicina e ciclofosfamida; OMV – oncotitepa, mitomicina e vincristina) em pacientes com carcinoma mamário (KLUGE & ARAÚJO, 2000).

Apesar dos efeitos indesejados, a poliquimioterapia apresenta-se muito eficaz, mas, devido à complexidade das prescrições, podem ocorrer modificações do efeito terapêutico de um deles ou de ambos, em razão das interações medicamentosas. Além da quimioterapia, muitas pacientes também utilizam medicamentos de uso crônico, como anti-hipertensivos, cardiovasculares e antidepressivos.

São consideradas reações adversas “qualquer efeito prejudicial ou indesejável, não-intencional, que aparece após a administração de um medicamento em doses normalmente utilizadas no homem para a profilaxia, o diagnóstico e o tratamento de uma enfermidade” (WHO, 2007; ANVISA, 2007).

As interações medicamentosas ocorrem quando um dos fármacos modifica a cinética de outro administrado concomitantemente. Essas interações podem ser benéficas, quando resultam em diminuição dos efeitos indesejados, ou prejudiciais à terapia, quando potencializam as toxicidades dos agentes, causando reações adversas de diversos graus de gravidade (SECOLI & PADILHA, 2005).

A incidência de reações adversas aumenta com a quantidade de medicamentos administrados, e isto acontece, em parte, devido às interações medicamentosas. A incidência de interações medicamentosas ocorre entre 3% a 5% em pacientes que fazem uso de diversas drogas, chegando a 20% em pacientes hospitalizados que recebem mais de dez drogas (CEMED, 2006).

Atualmente, pesquisas estão cada vez mais empenhadas no sentido de desenvolver novos agentes e na tentativa de descobrir substâncias análogas com menos efeitos tóxicos agressivos (RIVERA, 2003).

No presente caso clínico, a paciente fazia uso da seguinte quimioterapia combinada: ciclofosfamida – é um agente antineoplásico alquilante e possui atividade imunossupressora, interferindo na replicação normal do DNA e na transcrição do RNA, modificando as proteínas e interrompendo a ação do ácido nucléico; epirubicina – é um antibiótico antracíclico, que tem como mecanismo de ação a capacidade de ligação ao DNA e inibição na síntese dos ácidos nucléicos e da mitose; fluorouracil – possui a capacidade de inibição enzimática do crescimento celular, através do bloqueio da síntese de DNA (síntese da timidina) e pela formação de RNA não-funcional através da incorporação do fluorouracil (ALMEIDA, 2004; PAGE *et al.*, 2004).

Em relação às características farmacocinéticas, a ciclofosfamida, após a biotransformação no fígado, dá origem a dois metabólitos ativos: mostarda fosforamídica e a nor-nitrogenada, gerados somente no interior das células tumorais, ligando-se às estruturas intracelulares e aos ácidos nucléicos. Esses metabólitos aumentam a toxicidade das células, devido ao cruzamento da cadeia de DNA e RNA, inibindo a síntese de proteínas. O medicamento possui uma boa absorção gastrointestinal. A droga e seus metabólitos têm capacidade de atravessar a barreira hematoencefálica e a placentária. Ela apresenta 56% de ligações com proteínas plasmáticas; possui meia vida de, aproximadamente, quatro horas após a administração intravenosa, mas seus metabólitos podem ser encontrados no plasma sanguíneo até 72 horas; e se caracteriza por excreção parcial pela urina (50% a 70%), em forma de metabólitos, em até 48 horas (ALMEIDA, 2004; PAGE *et al.*, 2004; BULÁRIO ON-LINE, 2007).

A epirubicina apresenta perfil farmacocinético caracterizado por uma excelente absorção pelo organismo, tendo 80% de ligação com as proteínas plasmáticas. Com a biotransformação das enzimas hepáticas, dá-se origem ao metabólito ativo epirrubicolol (13-hidroxiirubicina). Sua meia vida é marcada em torno de 40 horas, e sua excreção ocorre por meio da via hepatobiliar (ALMEIDA, 2004; BULÁRIO ON-LINE, 2007a).

O fluorouracil apresenta capacidade de atravessar a barreira hematoencefálica, líquido cérebro-espinhal e tecido cerebral. É metabolizado pelo fígado e produz um metabólito ativo, que é o monofosfato de fluoridina. Possui baixa ligação com as proteínas plas-

máticas (cerca de 10%). Uma porção é excretada inalterada na urina dentro da primeira hora (possui meia vida curta, aproximadamente cinco a 20 minutos), e cerca de 60% a 90% são excretados com o CO₂ (ALMEIDA, 2004; PAGE *et al.*, 2004; BULÁRIO ON-LINE, 2007b).

Este estudo teve como objetivo verificar as reações adversas e as possíveis interações medicamentosas no tratamento da quimioterapia de câncer de mama, com o sistema quimioterápico FEC (fluorouracil, 705mg/ev; epirubicina, 140mg/ev e ciclofosfamida 705mg/ev), utilizado em um estudo de caso retrospectivo, em paciente com carcinoma mamário.

2. RELATO DO CASO

Primeiramente foi esclarecido à paciente o objetivo do estudo e a garantia de privacidade por intermédio do termo de consentimento livre e esclarecido, que foi prontamente assinado, garantindo a participação anônima e voluntária.

Trata-se de paciente do sexo feminino, 47 anos de idade, pesando antes do tratamento 46kg e atingindo 49,7kg na finalização do estudo, em outubro de 2007, medindo 1,60m de altura, e apresentando-se para a entrevista com bom humor, sem muitas queixas, a não ser as sonolências e os enjôos, que ainda são muito comuns no seu tratamento atual com o trastuzumab.

Ela colaborou de imediato com a entrevista, trazendo todos os exames e receitas médicas solicitadas pelo doutor durante o início do tratamento até o momento final do acompanhamento deste estudo.

A paciente inicialmente relatou que soube do aparecimento do câncer na mama após uma grande perda em sua família, que foi o falecimento de seu pai, quando se sentiu muito nervosa e com oscilações na pressão arterial, procurando atendimento médico. Devido às oscilações em sua pressão arterial, em dezembro de 2005, o médico prescreveu para o seu tratamento o atenolol (pertencente ao grupo de drogas betabloqueadoras no coração, uma classe de drogas usadas principalmente em doenças cardiovasculares) (BULÁRIO ELETRÔNICO DA ANVISA, 2007d). A paciente relatou que fez uso desse medicamento somente até maio de 2006, deixando o tratamento por estar se sentindo bem e com a pressão normalizada.

Em março de 2006, foi diagnosticada a presença de vários cistos em ambas as mamas, com dimensões que variavam de 0,3 a 2,4cm na mama esquerda, presença

de nódulo sem limite de margem na mama direita, no quadrante inferior lateral, medindo cerca de 1,4 x 0,7cm, sendo que, no exame físico, foi verificado endurecimento palpável dessa área. Foi diagnosticado câncer lobular invasivo da mama direita, estadiamento GII e câncer lobular *in situ* com margens livres na mesma mama; e, na mama esquerda, fibrocistos sem atípias.

Passou por cirurgia parcial da mama (quadrantectomia) em 27 de abril de 2006 e, segundo o médico, a paciente negava dor ou tosse.

Iniciou o tratamento de radioterapia com telecobalto em 19 de junho de 2006, com término em 31 de julho de 2006. Nesse período, usou na teleterapia o Cobalto-60 com 4.500cgy dose e dose complementar 1.000cgy na região de setorectomia, tendo como dose total 5.500cgy. Os aparelhos utilizados na teleterapia são emissores de raios gama, tendo como fonte pastilhas de material radioativo, geralmente o Césio 137 ou o Cobalto 60, colocados no interior do aparelho, protegido por uma cápsula de aço inoxidável e revestido com chumbo e urânio para evitar a emissão de raios em várias direções (ALMEIDA, 2004).

Após a radioterapia, deu início à quimioterapia em agosto de 2006. Em 08 de agosto de 2006, passou pelo médico, levando seus exames de ultra-sonografia do abdômen, que apresentaram cistos hepáticos e renais, além de um aumento inespecífico do volume uterino. A pressão arterial e a temperatura corpórea foram consideradas normais. Como cada tipo de câncer requer um tratamento específico, o médico prescreveu um tratamento primário para a quimioterapia, enquanto aguardava o resultado do exame histológico, onde são avaliadas as condições dos tecidos e das células que determinam o grau e a evolução da doença.

Em 21 de agosto de 2006, iniciou o primeiro ciclo com os seguintes medicamentos: adriamicina, 85mg/ev, e ciclofosfamida, 840mg/ev. Como tratamento complementar para controle das reações adversas, também utilizava palonosetrona, 0,25mg/ev, e dexametasona, 20mg/ev, para inibição de náuseas e vômitos (BULÁRIO ELETRÔNICO EMEA EUROPA, 2007; BULÁRIO ELETRÔNICO DA ANVISA, 2007).

Após o intervalo de 21 dias, em 12 de novembro de 2006, houve a continuidade do segundo ciclo com os mesmos medicamentos do primeiro. A paciente, antes da sessão de quimioterapia, passou em consulta com o médico, apresentando pressão arterial elevada (150 x 100mmHg) e temperatura corpórea normal com 36,3°C.

O terceiro ciclo seguiu com os mesmos medicamentos.

A partir do quarto ciclo, em 24 de outubro de 2006, com o exame histológico confirmado, o médico prescreveu o sistema quimioterápico que então iria manter até o final do sexto ciclo da quimioterapia: fluorouracil, 705mg/ev; epirrubina, 140mg/ev; ciclofosfamida, 705mg/ev. Em consulta com o médico, a paciente queixou-se de muitas náuseas.

A última sessão da quimioterapia foi realizada em 5 de dezembro de 2006.

No total, a paciente passou por seis sessões de quimioterapia, com intervalo de 21 dias. Durante todo o tratamento de quimioterapia, a paciente sentiu os seguintes sinais e sintomas: alopecia (a partir do segundo ciclo); calafrios; urina avermelhada após o segundo dia; fadiga; rosto inchado, vermelho e com urticárias; enjôos ao escovar os dentes, diante do cheiro de comida e perfumes, que permaneciam fortes até o quarto dia de cada sessão; boca seca; lesões nas gengivas e dentes sensíveis; lesões e queimações na parte interna do nariz; unhas roxas e quebradiças; confusão mental; e inflamação nas veias (flebite), que foi apontada pelos enfermeiros durante as sessões e confirmada pelo médico, que prescreveu antiinflamatório por sete dias e uma solução com camomila para passar nas lesões.

Para o tratamento contra algumas das reações adversas, foram prescritos os seguintes medicamentos: omeprazol, 20mg – para prevenção de lesões esofágicas, gástricas, duodenais e refluxo gastresofágico (em uso durante o acompanhamento deste estudo); loratadina, 10mg (indicado para tratamento de urticárias e alergias); palonosetrona, 0,25mg/ev (antiemético – para amenizar as náuseas e os vômitos) (BULÁRIO ELETRÔNICO EMEA EUROPA, 2007; BULÁRIO ELETRÔNICO DA ANVISA, 2007b e 2007c).

Um outro tratamento, também indicado pelo médico, foi o de hormonoterapia com tamoxifeno, 20mg/dia, em uso contínuo por cinco anos, tendo iniciado em janeiro de 2007. O tamoxifeno é um antiestrogênio não-esteróide, com mecanismo de ação não muito conhecido, mas pode estar relacionado com o bloqueio da captação de estradiol (BULÁRIO ELETRÔNICO DA ANVISA, 2007a).

Até o final do acompanhamento, a paciente estava fazendo o tratamento com trastuzumab.

O trastuzumab é utilizado quando há uma expressão exagerada do HER2 (fator de crescimento epitelial humano), um receptor de crescimento epitelial impor-

tante para marcar células com superdesenvolvimento, comprovado após o exame de imuno-histoquímica, indicando que a superexpressão de HER2 está associada a uma evolução da doença, incluindo até um aparecimento de recidiva (WHO, 2002). O trastuzumab é um novo tratamento de anticorpo monoclonal, derivado de um DNA recombinante, que se liga à proteína do HER2, que tem por finalidade diminuir as chances de recidivas (BULÁRIO ELETRÔNICO EMEA EUROPA, 2007a).

Após o tratamento quimioterápico, a paciente fez exame de imuno-histoquímica, solicitado pelo médico. Apresentando como positivo para HER2, a paciente deu início à primeira sessão em 27 de dezembro de 2006, sendo 18 sessões com intervalo de 21 dias, em que o tratamento prescrito foi: trastuzumab, 294mg/v; cloridrato de difenidramina, 50mg/v (com ação antialérgica); cloreto de amônio e citrato de sódio (ambas as substâncias com ação expectorante); succinato sódico de hidrocortisona, 50mg/v (para tratamentos de reações alérgicas ou de hipersensibilidade) (BULÁRIO ELETRÔNICO PFIZER, 2007 e 2007a).

Até o último acompanhamento, realizado em outubro de 2007, a paciente estava no décimo ciclo do trastuzumab e apresentava queixas leves em relação ao sono, que se manifestava somente no primeiro dia do tratamento.

3. MATERIAL E MÉTODOS

O Hospital Assunção aceitou gentilmente a realização da pesquisa. No período de análise do pré-projeto, existiam quatro pacientes com câncer de mama: duas pacientes estavam em complicação com a recidiva; uma outra paciente prolongava muito os intervalos entre uma sessão e outra, não sendo muito fiel ao tratamento; e a última foi a paciente em estudo. A paciente escolhida cumpria corretamente as orientações médicas, como o tempo estabelecido entre as sessões de quimioterapia, e tomava corretamente os medicamentos nos horários propostos.

A pesquisa foi realizada sob a forma de um relato de caso retrospectivo de uma paciente com 47 anos de idade, com diagnóstico de carcinoma mamário invasivo lobular da mama direita. Fez uso da terapia FEC (fluorouracil, epirrubicina e ciclofosfamida), no período entre agosto de 2006 até dezembro do mesmo ano. Durante o acompanhamento do estudo, realizava o tratamento com o trastuzumab, no mesmo local em que realizou a quimioterapia. Localizado em São Bernardo do Campo, o Hospital Assunção cuida de todos os tipos de cânceres.

Primeiramente, foi selecionado um questionário padrão, dividido em três partes: a primeira, com dados gerais da paciente, como estadiamento do câncer, cirurgia prévia, início da quimioterapia; a outra, com dados clínicos onde foram apresentados os medicamentos administrados, doses e avaliações de sinais e sintomas com base em informações referentes ao tratamento durante a quimioterapia FEC, obtidos através das prescrições feitas à paciente; e a terceira, em questões mais simples, avaliando também os medicamentos administrados e sintomas apresentados.

Numa primeira etapa, foram levantados todos os medicamentos e suas dosagens, por meio das prescrições do médico. Foi feito um estudo através das bulas de cada medicamento, verificando-se as principais reações adversas apresentadas e, a partir disso, foram selecionadas as principais interações medicamentosas de importância para a pesquisa.

Por intermédio dos exames laboratoriais fornecidos pela paciente, foi feito um estudo comparativo com os níveis hematológicos durante o tratamento quimioterápico e os níveis considerados normais, de acordo com os resultados de referência descritos pela bibliografia.

As Figuras 1 a 5 comparam os resultados do eritrograma e do leucograma com seus valores de referência (máximo e mínimo) no período de análise.

Para avaliar o nível de causalidade de uma reação adversa a medicamento (RAM), utilizou-se a tabela de algoritmo de Naranjo (SUCCAR, 2000; NARANJO, 1981), aprovada pelo Ministério da Saúde e pela Organização Mundial de Saúde.

4. RESULTADOS E DISCUSSÕES

De acordo com o tratamento proposto pelo médico, foi possível analisar nove medicamentos de que a paciente fez uso, mencionados detalhadamente no relato de caso.

A partir do relato da paciente quanto aos sintomas que apresentou durante o tratamento (Quadro I), foi possível fazer uma análise comparativa entre os medicamentos administrados e as reações adversas que apresentaram analogia na literatura.

Muitas reações adversas são difíceis de ser identificadas e classificadas, pois os medicamentos utilizados envolvem mais de um mecanismo de ação e a farmacocinética de cada medicamento é individualizada. Além disso, um mesmo medicamento pode apresentar dois mecanismos diferentes simultaneamente para produzir uma reação adversa (GOMES & REIS, 2001).

Quadro I: Sintomas apresentados pela paciente durante o uso dos medicamentos citados

Sintomas / Medicamentos	Atenolol	Omeprazol	Tamoxifeno	Epirrubicina	Fluorouracil	Ciclofosfamida	Palonosetrona	Difenidramina	Hidrocortisona
enjôo									
vômito									
tontura									
sonolência									
reações alérgicas									
confusão mental									
boca seca									
estomatite									
alterações nas unhas									
fotossensibilidade									
alopécia									
ondas de calor									
calafrio									
inchaço									
urina vermelha									
irregularidade menstrual									

As reações de hipersensibilidade podem estar relacionadas aos antineoplásicos ciclofosfamida e fluorouracil, que, no presente caso clínico, estão representadas por reação alérgica localizada, identificada no local de infusão causando eritema e queimação e, no local da face, com sinais de edema e rubor facial (ALMEIDA, 2004; GOMES & REIS, 2001).

De acordo com as bulas pesquisadas de cada medicamento, indicou-se presente a interação de dois tipos de medicamentos: epirrubicina, que interage com fluorouracil e ciclofosfamida causando um aumento da mielossupressão, e do fluorouracil com ciclofosfamida, podendo levar ao aumento da toxicidade hematológica e gastrointestinal (ALMEIDA, 2004; BULÁRIO ON-LINE, 2007a e 2007b).

Para uma melhor definição do problema, foi utilizado o algoritmo de Naranjo, que é preciso na verificação de uma reação adversa a medicamento, principalmente quando procedente de uma interação medicamentosa. O algoritmo de Naranjo exclui a possibilidade de falência terapêutica, envenenamento acidental e/ou proposital e o abuso de drogas. É fundamentado em questões cruciais e valores numéricos às respostas, e o somatório dos valores obtidos permitiu o estabelecimento de força causal, ou seja, qual o grau de certeza dessa relação, conforme exposto na Tabela 3 (NARANJO *et al.*, 1981).

Durante o tratamento, é necessária uma monitoração por meio de exames laboratoriais, a fim de verificar as alterações celulares e o grau de toxicidade dos antineoplásicos. É importante que os profissionais de

Tabela I: Antineoplásicos emetogênicos

Incidência para êmese	Antineoplásicos e dosagens utilizadas
Muito severa (<90%)	Ciclofosfamida (>1.500mg/m ²)
Severa (60% a 90%)	Ciclofosfamida (750 - 1.500mg/m ²) Epirrubicina (>90mg/m ²)
Moderada (30% a 60%)	Ciclofosfamida (≤ 750mg/m ²) Epirrubicina (≤ 90mg/m ²) Fluorouracil (altas doses)
Baixa (10% a 30%)	Fluorouracil (1.000mg/m ²)

Fonte: (ALMEIDA, 2004).

saúde realizem uma monitoração rigorosa sobre os níveis de toxicidade nos pacientes em tratamento de quimioterapia, pois níveis elevados de toxicidade podem levar o paciente a óbito.

Durante o tratamento, é necessária uma monitoração por meio de exames laboratoriais, a fim de verificar as alterações celulares e o grau de toxicidade dos antineoplásicos. É importante que os profissionais de saúde realizem uma monitoração rigorosa sobre os níveis de toxicidade nos pacientes em tratamento de quimioterapia, pois níveis elevados de toxicidade podem levar o paciente a óbito.

Visando a um melhor entendimento sobre a toxicidade, é necessário abordar os diferentes graus de mielossupressão, ou seja, a toxicidade hematológica, que compreende os níveis de leucócitos, plaquetas e hemácias (Tabela 4).

Tabela 2: Tipos de hipersensibilidade – classificação de Gell e Coombs

Tipo – Principais sinais e sintomas	Mecanismos
I – Urticária, angiedema, rash, broncospasmo, cólica abdominal, dor severa, agitação, ansiedade, hipotensão.	Interação do antígeno com IgE ligado à membrana das células mastóides, causando degranulação.
II – Anemia hemolítica.	Mediadas por IgG e IgM que interagem com o complemento, provocando citotoxicidade.
III – Deposição de complexos imunes nos tecidos, resultando em várias formas de dano tissular.	Formação intravascular de complexo antígeno-anticorpo e deposição nos tecidos.
IV – Dermatite de contato, formação de granuloma, rejeição de enxerto.	Linfócitos T sensibilizados reagem com antígeno para liberação de linfocinas.

Fonte: (ALMEIDA, 2004).

Tabela 3: Preenchimento do algoritmo de Naranjo para confirmação de reação adversa a medicamento, possivelmente procedente das interações medicamentosas indesejáveis de epirrubicina com fluorouracil e ciclofosfamida; e de fluorouracil com ciclofosfamida

Questões	Sim	Não	Desconhecido	Soma Scores
1. Há estudos prévios acerca dessa reação?	1	0	0	1
2. A reação apareceu após a administração do fármaco?	2	-1	0	2
3. A reação melhorou quando o fármaco foi suspenso?	1	0	0	1
4. A reação reaparece quando se readministra o medicamento? (**)	2	-1	0	0
5. Excluído o uso de medicamentos, existem outras causas capazes de determinar o surgimento da reação?	-1	2	0	2
6. A reação reaparece com a introdução de um placebo? (**)	-1	1	0	0
7. A concentração plasmática está em nível tóxico?	1	0	0	1
8. A reação aumentou com dose maior ou reduziu com dose menor?	1	0	0	1
9. O paciente já experimentou semelhante reação anteriormente com medicamentos de mesmo fármaco? (**)	1	0	0	0
10. A reação foi confirmada por qualquer evidência objetiva?	1	0	0	1
			Total	9

(**) Não foi testado

Somatório dos scores: definida (9 ou mais) / provável (5 a 8) / possível (1 a 4) / duvidosa (0 ou menos).

Tabela 4: Graus de mielossupressão

Toxicidade	0	1	2	3	4
Leucócitos ($10^3/\text{mm}^3$)	≥ 4	3 a 3,9	2 a 2,9	1 a 1,9	< 1
Plaquetas ($10^3/\text{mm}^3$)	> 100	75 a 99	50 a 74,9	25 a 49,9	< 25
Hb (g/dl)	> 11	9,5 a 10,9	8 a 9,4	6,5 a 7,9	< 6,5
Granulócitos ($10^3/\text{mm}^3$)	≥ 2	1,5 a 1,9	1 a 1,4	0,5 a 0,9	< 0,5
Hemorragia	Ausente	Leve	Importante 1 a 2 episódios	Importante 3 a 4 episódios	Maiça > 4 episódios
Infecção	Ausente	Leve	Moderada	Grave	Fatal

Fonte: (ALMEIDA, 2004; BONASSA, 2000).

Os gráficos a seguir, constantes das Figuras 1 a 5, fornecem valores que permitem analisar estes graus de toxicidade.

Os índices que apresentaram alteração, ao longo da administração dos quimioterápicos, foram a leucopenia, a plaquetopenia e a anemia. Os demais exames

realizados – a saber, glicemia, uréia, creatinina, sódio, potássio, TGO, TGP, fosfatase alcalina, GGT, bilirrubina total e frações – apresentaram padrão de normalidade.

Em análise à Figura 1, pode-se observar que a paciente apresentou certo grau de leucopenia, a primeira alteração sanguínea observada durante o tratamento da qui-

mioterapia, levando-se em consideração que os granulócitos têm vida média de apenas seis horas. Comparando-se a Figura 1 e os níveis de toxicidade hematológica apresentados na Tabela 4, a paciente apresentou toxicidade nível 1 no mês de agosto e uma toxicidade nível 2 em dezembro. Em janeiro, após o período da quimioterapia, observou-se uma recuperação dos níveis leucocitários.

Para uma melhor eficácia do tratamento quimioterápico, é recomendável que a contagem de leucócitos esteja maior que $4.000/mm^3$. Nesse caso, no período de dezembro, seria necessária uma redução ou a interrupção do tratamento por alguns dias (ALMEIDA, 2004; BONASSA, 2000).

Comparando-se com a Figura 2, pode-se observar uma linfopenia (diminuição dos linfócitos) em agosto, dezembro e janeiro. A linfopenia é a mais grave forma de mielossupressão, pois a diminuição desses níveis pode ter como resultado uma baixa na imunidade celular e humoral, ficando o paciente suscetível às infecções (ALMEIDA, 2004; BONASSA, 2000).

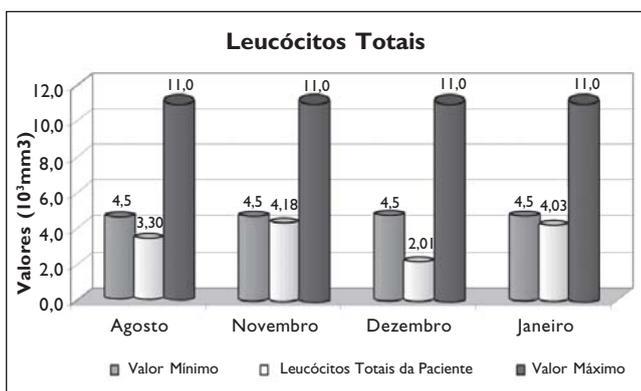


Figura 1: Leucócitos totais - resultados encontrados no exame laboratorial da paciente. (Valores de referência: 4.500 a $11.000/mm^3$)

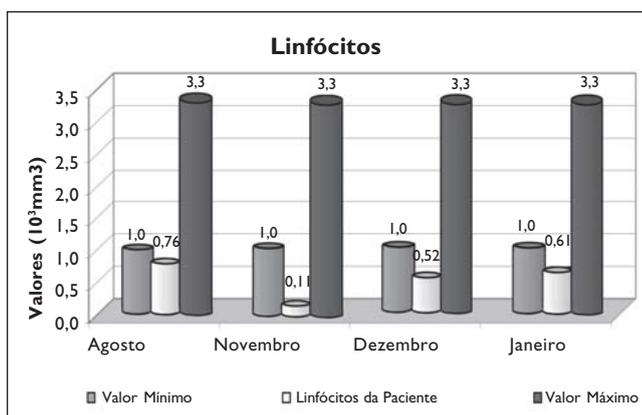


Figura 2: Linfócitos – resultados encontrados no exame laboratorial da paciente. (Valores de referência: 1.000 a $3.300/mm^3$)

A plaquetopenia é a segunda alteração sangüínea observada, devido à vida média das plaquetas ser consideravelmente curta, cerca de sete a dez dias, sofrendo, após esse período, destruição pelo baço. A diminuição do nível de plaquetas, quando menor que $50.000/mm^3$, pode resultar em hemorragias, por exemplo, no cérebro, no aparelho gastrointestinal e no trato respiratório. Em análise da Figura 3, a paciente não apresentou uma diminuição considerável dos níveis plaquetários, somente evidenciou uma ligeira queda no mês de janeiro, sendo uma perspectiva muito boa para o tratamento, pois, com um nível de plaquetas inferior a $100.000/mm^3$, haveria a necessidade de reduzir ou interromper o tratamento por alguns dias.

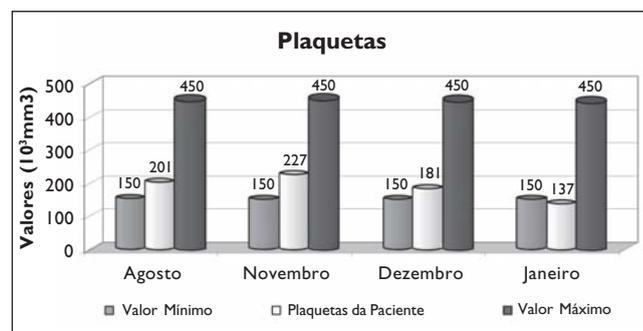


Figura 3: Plaquetas – resultados encontrados no exame laboratorial da paciente. (Valores de referência: 150.000 a $450.000/mm^3$)

Para alguns antineoplásicos, é possível encontrar informações em relação ao nível de intensidade da plaquetopenia. Foram considerados, dentre os medicamentos listados, somente aqueles de interesse para a pesquisa (Tabela V). Ciclofosfamida e fluorouracil têm intensidade considerada leve, compreendendo os resultados satisfatórios obtidos no exame (ALMEIDA, 2004; BONASSA, 2000).

Tabela 5: Intensidade da neutropenia e plaquetopenia de ciclofosfamida e fluorouracil

Antineoplásico	Neutropenia	Plaquetopenia
Ciclofosfamida	Moderada	Leve
Fluorouracil	Leve	Leve

As hemácias possuem vida média de 120 dias. Sendo assim, durante o tratamento de quimioterapia, é necessário verificar esses índices, a fim de evitar casos de anemia, devido às alterações que os antineoplásicos podem acarretar no sistema hematopoiético (ALMEIDA, 2004).

De acordo com os níveis apresentados na Figura 4, a paciente permaneceu na faixa de limite mínimo de hemácias permitido, havendo pequena redução da concentração abaixo desse limite apenas no mês de dezembro (ALMEIDA, 2004).

De acordo com a OMS, a anemia está ligada também à concentração de hemoglobina presente, sendo considerada anemia em mulheres quando inferior que 12g/dl. Analisando a Figura 5, a paciente apresentou índices bem próximos ao limite mínimo permitido (ANVISA, 2007; ALMEIDA, 2004).

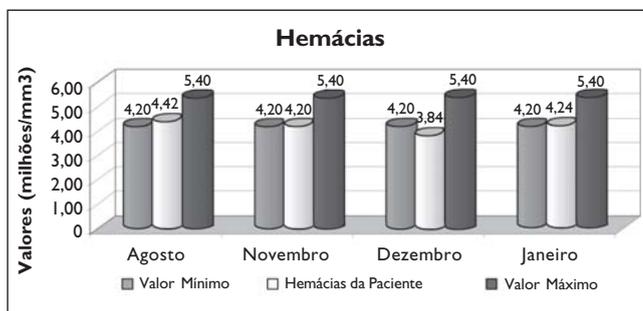


Figura 4: Hemácias – resultados encontrados no exame laboratorial da paciente. (Valores de referência: 4.2 a 5.4mm³)

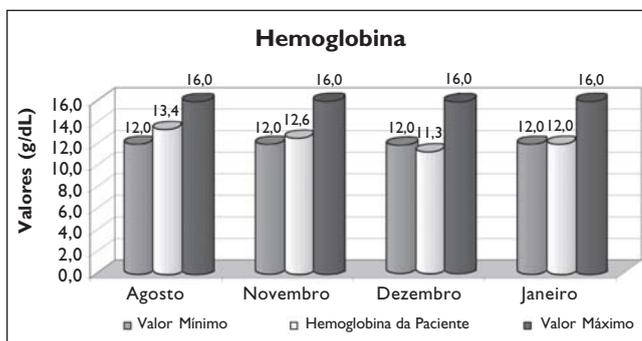


Figura 5: Hemoglobina – resultados encontrados no exame laboratorial da paciente. (Valores de referência: 12 a 16 g/dL)

Os mecanismos pelos quais se dão as interações medicamentosas são muito complexos, muitos deles ainda desconhecidos. A gravidade das conseqüências das interações medicamentosas varia muito, conforme as condições do paciente e sob interferência de diversos fatores, tais como estado patológico, alterações da função renal, alterações da função hepática, alterações do nível sérico de proteínas, alterações do pH urinário, ingestão de alimentos, poluição ambiental, alterações devido à idade e alterações devido à constituição genética. A quantidade de fatores ligados ao paciente é tão variada e tão importante quanto as próprias características do medicamento, pois

são decisivas para a intensificação dos efeitos adversos. Assim, uma mesma interação pode ter significância clínica para um paciente, e não para outro (ALMEIDA, 2004; OGA, BASILE & CARVALHO, 2002).

A importância da participação da equipe multidisciplinar e da incorporação do farmacêutico no tratamento de oncologias deve estar além da identificação dos componentes da prescrição médica. O farmacêutico deve estar inteirado sobre a farmacodinâmica, as interações, ter conhecimento sobre as toxicidades e possíveis efeitos adversos dos medicamentos, possibilitando uma assistência farmacêutica com qualidade (ALMEIDA, 2004; OGA, BASILE & CARVALHO, 2002).

5. CONCLUSÃO

O sistema antineoplásico (FEC – fluorouracil, epirrubicina e ciclofosfamida) é muito utilizado na prática clínica para tratamentos de câncer de mama invasivo. Entretanto, algumas reações adversas surgem, devido às interações medicamentosas. Geralmente, as reações adversas consistem em manifestações decorrentes do aumento da toxicidade e da ineficácia terapêutica. As interações graves e nocivas não resultam na atuação do fármaco sobre um mesmo receptor, ou de fármacos que, pelo uso concomitante, exercem efeito de antagonistas, mas essas interações potenciais são observadas pela associação de drogas que potencializam seus efeitos, aumentando a gama de reações adversas.

A gravidade das conseqüências de interações medicamentosas varia muito de paciente para paciente. Essa variação depende principalmente de fatores como idade, constituição genética, estado patológico, tempo do tratamento e alimentação. Portanto, cabe avaliar o risco e o benefício em cada caso estudado.

No caso clínico acompanhado, verificaram-se as reações adversas causadas pelos medicamentos, podendo ter sido intensificada devido à associação de epirrubicina com fluorouracil e ciclofosfamida, causando um aumento da mielossupressão, caracterizado por diminuição dos níveis de leucócitos e linfócitos da paciente. A associação de fluorouracil e ciclofosfamida pode estar associada ao aumento da toxicidade hematológica, apresentando uma leucopenia nos meses de agosto e dezembro, o que foi demonstrado nos exames laboratoriais.

A importância da incorporação do farmacêutico no tratamento de oncologias está relacionada com a identificação e avaliação dos componentes presentes

na prescrição médica, no que se refere à quantidade, qualidade, compatibilidade, estabilidade e suas interações, possibilitando a melhor eficácia terapêutica e diminuindo a incidência de reações adversas e interações medicamentosas.

A preocupação dos profissionais de saúde deve estar voltada para que o tratamento quimioterápico atue de forma mais eficaz e seja cada vez menos agressivo. Dessa forma, o paciente poderá ter mais qualidade de vida e uma melhor evolução no tratamento.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ALMEIDA, José Ricardo C. de. *Farmacêuticos em oncologia: uma nova realidade*. São Paulo: Atheneu, 2004. p. 84-200.
- ANJOS, Anna C. Y. & ZAGO, Márcia M. F. A experiência da terapêutica oncológica na visão do paciente. *Revista Latino-Americana de Enfermagem*, 2006; 14 (n. 1): 33-40.
- ANVISA – AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/farmacovigilancia/trabalhos/RACINE_RAM.pdf>. Acesso em: 28 de julho de 2007.
- BONASSA, Edva M. A. *Enfermagem em terapêutica oncológica*. 2. ed. São Paulo: Atheneu, 2000. p. 257-431.
- BULÁRIO ELETRÔNICO DA ANVISA [atualizado em março de 2005]. Disponível em: <<http://bulario.bvs.br/index.php?action=search2004080216222460659463000191&mode=dir&letter=D>>. Acesso em: 14 de julho de 2007.
- _____. [atualizado em abril de 2006]. Disponível em: <http://bulario.bvs.br/index.php?action=search200403181438446031879700100&mode=dir&letter=C>. Acesso em: 21 de julho de 2007a.
- _____. [atualizado em julho de 2005]. Disponível em: <<http://bulario.bvs.br/index.php?action=search2004031817323560318797000100&mode=dir&letter=O>>. Acesso em: 21 de julho de 2007b.
- _____. [atualizado em julho de 2005]. Disponível em: <<http://bulario.bvs.br/index.php?action=search2004093011023833060740000172&mode=dir&letter=L>>. Acesso em: 22 de julho de 2007c.
- _____. [atualizado em novembro de 2005]. Disponível em: <<http://bulario.bvs.br/index.php?action=search2004031821414460318797000100&mode=dir&letter=A>>. Acesso em: 14 de julho de 2007d.
- BULÁRIO ELETRÔNICO EMEA EUROPA [atualizado em outubro de 2006]. Disponível em: <<http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/aloxi/056305pt1.pdf>>. Acesso em: 14 de julho de 2007.
- _____. [atualizado em maio de 2007]. Disponível em: <<http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/Herceptin/177400>>. Acesso em: 22 de julho de 2007a.
- BULÁRIO ELETRÔNICO PFIZER. Disponível em: <<http://www.pfizer.com.br/bulas/pdf/solu-cortef.pdf>>. Acesso em: 28 de julho de 2007.
- _____. [atualizado em fevereiro de 2005]. Disponível em: <<http://www.pfizer.com.br/pop-up/bulas/busca.asp?topico=1403&material=2420>>. Acesso em: 22 de julho de 2007a.
- BULÁRIO ON-LINE. Disponível em: <http://bulario-online.com.br/htmls/bula_generico.asp?det=2101&crmcfr=ICN>. Acesso em: 09 de junho de 2007.
- _____. Disponível em: <http://bulario-online.com.br/htmls/bula_generico.asp?det=2296&crmcfr=ICN>. Acesso em: 09 de junho de 2007a.
- _____. Disponível em: <http://bulario-online.com.br/htmls/bula_generico.asp?det=930&crmcfr=ICN>. Acesso em: 09 de junho de 2007b.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Estimativa 2006. Incidência de câncer no Brasil. 2006 [citado 2006, fev 6]. Disponível em: <http://www.inca.gov.br/estimativa/2006/index.asp?link=conteudo_view.asp&ID=5>. Acesso em: 16 de julho de 2006.
- CAMARGO, Teresa C. & SOUZA, Ivis E. O. Atenção à mulher mastectomizada: discutindo os aspectos oncológicos da atuação da enfermeira no hospital do câncer III. *Revista Latino-Americana de Enfermagem*, 2003; 11(n. 5): 614-21.
- CEMED – CENTRO DE ESTUDOS DE MEDICAMENTOS. Disponível em: <<http://www.farmacia.ufmg.br/cedmed/proj.html>>. Acesso em: 18 de julho de 2006.
- DURIC, Vlatka & STOCKLER, Martin. Patients preferences for adjuvant chemotherapy in early breast cancer: a

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

review of what makes in worthwhile. *The Lancet Oncology*, 2001; 2 (n. 11): 691-697.

EARLY BREAST CANCER TRIALISTS COLLABORATIVE GROUPE – EBCTCG. Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomized trials. *The Lancet*, May, 2005; 365 (n. 9.472): 1.687-1.717.

GOMES, Maria José V. M. & REIS, Adriano M. M. *Ciências farmacêuticas: uma abordagem em farmácia hospitalar*. 1. ed. São Paulo: Atheneu, 2001. p. 125-46.

KLUGE, Patrícia D. & ARAÚJO, Olímpia F. G. 2000. *Avaliação da quimioterapia adjuvante com esquema CMF no câncer da mama estádios I e II, sem receptor de estrógeno*. Dissertação (Mestrado). Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas. Campinas: FCM/Unicamp.

NARANJO, Cláudio A.; BUSTO, Usoa; SELLERS, Edward M.; SANDOR, P.; RUIZ, I.; ROBERTS, E. A. et al. A method for estimating the probability of adverse drugs reaction. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 30: 239-45, 1981.

NOVAES, Maria Rita C. G. & GOMES, Kelly Lucy G. Estudo de utilização de medicamentos em pacientes pediátricos. *Infarma*, 2006; 18 (7-80): 18-20.

OGA, Seizi; BASILE, Aulus C. & CARVALHO, Maria F. *Guia Zanini-Oga de interações medicamentosas: base teórica das interações*. São Paulo: Atheneu, 2002. p. 3-7.

PAGE, Clive; CURTIS, Michael; SUTTER, Morley; WALKER, Michael & HOFFMAN, Brian. *Farmacologia integrada*. 2. ed. São Paulo: Manole, 2004. p. 172-178.

PEREIRA, Waltair M. M. 2001. 102p. *Mortalidade e sobrevida por câncer de mama, no Estado do Pará*. Dis-

sertação (Mestrado Interinstitucional em Saúde Pública). Fundação Oswaldo Cruz, Escola Nacional de Saúde Pública. Rio de Janeiro: Fiocruz-ENSP.

RIVERA, Edgardo. Liposomal anthracyclines in metastatic breast cancer: clinical update. *The Oncologist*, 2003; 8 (n. 2): 3-9.

ROQUE, Vanessa M. N. & FORONES, Nora M. Avaliação da qualidade de vida e toxicidades em pacientes com câncer colorretal tratados com quimioterapia adjuvante baseada em fluoropiridimidinas. *Arquivos de Gastroenterologia*, da Universidade Federal de São Paulo – Unifesp, 2006; abril-junho; 43 (n. 2): 94-101.

SECOLI, Sílvia R. & PADILHA, Kátia G. Polifarmácia em leucemia mielóide aguda: administração e interação de medicamentos. *Revista Prática Hospitalar*, 2005; janeiro-fevereiro (vii); 37: 78-85.

SILVA, Adriana S. da; ROPELATO, Cristiana; FILIPPINI, Carla A. F.; BIANCHINI, Eduardo; BAGATINI, Fabiana; BROCARD, Graciela A. et al. Ocorrência de câncer de mama no Brasil e no Estado de Santa Catarina. *Revista Newslab*, 2002; outubro; 52: 98-110.

SPEER, Justine; HILLENBERG, Bruce; SUGRUE, Dennis P.; BLACKER, Charla; KRESGE, Cynthia L.; Decker, Veronica B. et al. Study of sexual functioning determinants in breast cancer survivors. *Breast Journal*, 2005; 11 (n. 6): 440-7.

SUCCAR, Douglas D. Interação medicamentosa de venlafaxina com captopril. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, 22:134-7, 2000.

WHO – WORLD HEALTH ORGANIZATION. The Uppsala Monitoring Centre The Importance of Pharmacovigilance. Safety Monitoring of Medicinal Products, 2002, 48p.

Endereço para correspondência:

Reynaldo M. Gatti. Rua Santo Antônio, 50 – São Caetano do Sul – SP. E-mail: reygatti@uol.com.br.