

Reação adversa a medicamento: uma análise comparativa de protocolos utilizados para o tratamento do câncer colorretal

Adverse drug reaction: a comparative analysis of protocols used for treatment of colorectal cancer

Marcela Maciel Melo¹, Rafael Marques Cardoso², Mario Jorge Sobreira da Silva³

RESUMO

Modelo do estudo: Estudo de coorte. **Objetivo:** Analisar as reações adversas ocorridas em pacientes brasileiros com câncer colorretal submetidos ao tratamento quimioterápico com dois protocolos distintos, visando identificar os tipos e a severidade das alterações mais frequentes. **Método:** Foram avaliados 63 pacientes, que iniciaram tratamento entre junho de 2014 a maio de 2015 em uma instituição do Rio de Janeiro, subdivididos em dois grupos: protocolo mFOLFOX6 (esquema contendo oxaliplatina 85mg/m², ácido folínico 400mg/m² e 5-fluorouracil em infusão em *bolus* 400mg/m² e contínua 2.400mg/m², n= 40) e protocolo FOLFIRI (esquema contendo irinotecano 180mg/m², ácido folínico 400mg/m² e 5-fluorouracil em infusão em *bolus* 400mg/m² e contínua 2.400mg/m², n= 23). Foram coletados do prontuário dados relacionados ao perfil demográfico e clínico dos pacientes, além de informações do tratamento realizado e das toxicidades manifestadas. As toxicidades foram classificadas quanto à gravidade (graus 1, 2, 3 e 4) e causalidade (definida, provável, possível e duvidosa). **Resultados:** Foi observada alta frequência de toxicidades em ambos os grupos, atingindo 92,5% dos pacientes com protocolo mFOLFOX6 e 95,6% com protocolo FOLFIRI. As toxicidades gastrointestinais e neurológicas foram as mais frequentes, independente do grupo. Ao comparar a ocorrência das reações intergrupos, houve diferença apenas para as toxicidades gastrointestinais (p=0,035). Em 17,5% dos pacientes do grupo mFOLFOX6 (n= 7) e em 8,7% do grupo FOLFIRI (n= 2) se observou toxicidades dos tipos 3 e 4, sendo estas classificadas como provável reação adversa aos medicamentos. **Conclusão:** As toxicidades foram mais variadas e frequentes no grupo mFOLFOX6 em comparação ao grupo FOLFIRI. Entretanto, não se observou diferença na severidade e na causalidade das reações ocorridas em ambos os grupos.

Palavras-chave: Câncer colorretal. Protocolos de Quimioterapia Combinada Antineoplásica. Reação Adversa.

1. Farmacêutica. Especialista em Oncologia – Instituto Nacional do Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA).
2. Farmacêutico. Mestre em Biologia Celular e Molecular, Tecnologista na Central de manipulação de antineoplásicos e medicamentos de suporte em quimioterapia – INCA.
3. Farmacêutico. Doutorando em Saúde Pública, Chefe da Divisão Lato Sensu e Técnico – INCA.

CORRESPONDÊNCIA:
Marcela Maciel Melo
Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva,
Coordenação de Ensino.
Rua Marquês de Pombal, 125 – 3º andar – Centro
20230-240 - Rio de Janeiro, RJ - Brasil

Recebido em 29/03/2017
Aprovado em 03/08/2017

ABSTRACT

Study design: Cohort study **Objective:** Analyze the adverse reactions that occurred in Brazilian patients with colorectal cancer submitted to chemotherapy with two different protocols, in order to identify the types and severity of those most frequent recorded. **Methods:** Sixty-three patients, who started treatment from June 2014 to May 2015, were separated into two groups: mFOLFOX6 (protocol containing oxaliplatin, folinic acid and 5-fluorouracil in *bolus* and continuous infusion, n= 40) and FOLFIRI (protocol containing irinotecan, folinic acid and 5-fluorouracil in *bolus* and continuous infusions, n= 23). Data related to the demographic and clinical profile of the patients were collected from the medical record, as well as information about the treatment performed and the adverse reactions manifested. The reactions were classified according to their severity (grades 1, 2, 3 and 4) and causality (definite, probable, possible and doubtful). **Results:** A high frequency of adverse reactions was observed in both groups, reaching 92.5% of patients with mFOLFOX6 protocol and 95.6% with FOLFIRI protocol. Gastrointestinal and neurological toxicities were the most frequent among the groups. When comparing the occurrence of intergroup reactions, there was difference only for gastrointestinal toxicities (p= 0.035). In 17.5% of patients mFOLFOX6 group (n= 7) and in 8.7% of patients FOLFIRI group (n= 2), grades 3 and 4 adverse reactions were observed and classified as probable. **Conclusion:** The adverse reactions were more diversified and frequent in the mFOLFOX6 group compared to the FOLFIRI group. However, no difference was observed in the severity and causality of reactions in both groups.

Key words: Colorectal Neoplasms. Antineoplastic Combined Chemotherapy Protocols; Adverse Drug Reactions.

Introdução

Mundialmente, o câncer colorretal (CCR) é o terceiro tipo de neoplasia maligna mais incidente em homens e o segundo em mulheres, excluindo o câncer de pele do tipo não melanoma.¹ No Brasil, foram estimados para os anos de 2016 e 2017 a ocorrência de 16.660 casos novos de câncer de colôn e reto em homens e de 17.620 em mulheres.² Aproximadamente, 60% dos diagnósticos ocorrem em pacientes acima de 65 anos.³

O CCR é considerado uma doença do "estilo de vida", em que a incidência é maior em países com hábito alimentar rico em consumo de carnes vermelhas e carnes processadas, pouca ingestão de frutas, legumes e verduras, alta prevalência de obesidade e sobrepeso, inatividade física, consumo de álcool e tabagismo.⁴

O tratamento do CCR pode ocorrer com terapia isolada ou envolver o uso de esquemas terapêuticos baseados na combinação de dois ou mais medicamentos. Protocolos envolvendo o uso de irinotecano (CPT-11), oxaliplatina, ácido folínico e 5-fluorouracil (5-FU) são amplamente empregados.⁵ O esquema de quimioterapia sistêmica contendo CPT-11, ácido folínico e 5-FU em infusões em *bolus* e contínua é conhecido como FOLFIRI,⁶ e o esquema contendo oxaliplatina, ácido folínico e 5-FU em

infusão em *bolus* e infusão contínua é conhecido como FOLFOX.^{7,8} A seleção do tratamento deve considerar as características fisiológicas e a capacidade funcional de cada paciente, perfil de toxicidade, preferências do doente e protocolos terapêuticos institucionais.⁹

Em que pese os benefícios clínicos alcançados com o uso da quimioterapia, é importante destacar que os medicamentos empregados no tratamento do CCR podem provocar várias toxicidades nos pacientes¹⁰. Estas toxicidades podem estar relacionadas ao tratamento ou serem consideradas reações adversas aos medicamentos (RAM), entendida como uma "reação nociva e não intencional que ocorre em doses normalmente usadas no homem para profilaxia, diagnóstico, terapia da doença ou para a modificação de funções fisiológicas" (p.40).¹¹

Dentre as toxicidades da oxaliplatina, a neurotoxicidade cumulativa é o fator dose-limitante que causa grande desconforto ao paciente. Além disso, as toxicidades mais comuns envolvem: mielossupressão, náuseas, vômitos, diarreias, neuropatias periféricas, parestesias e disestesia das mãos e dos pés, bem como da laringe e da mandíbula, tensão muscular prolongada e síndrome mão-pé.^{8,12} As toxicidades mais comuns do irinotecano consistem em síndrome colinérgica aguda de náuseas; vômitos;

mucosite; diarreia e rubor, que pode ser potencialmente fatal em alguns casos, e mielossupressão.^{13,14}

O agravamento das toxicidades pode provocar graves consequências como atrasos no ciclo de quimioterapia, redução de dose de medicamentos, internações hospitalares bem como a substituição e/ou a interrupção do tratamento vigente e risco de morte. De acordo com *Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE – versão 4.0)*, 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.¹⁵

Atualmente, devido à frequência das toxicidades mais severas (\geq grau 3), variações (ex: FOLFOX6, FOLFOX7, FOLFOXIRI), modificações (exemplo: mFOLFOX6) e associações dos esquemas terapêuticos FOLFOX e FOLFIRI vêm sendo utilizados no tratamento do CCR, com intuito de minimizar esses desfechos negativos.¹⁶ No entanto, o perfil das RAM em brasileiros com CCR em uso desses esquemas terapêuticos ainda é pouco conhecido.

Nesse sentido, o presente estudo buscou realizar uma análise comparativa das reações adversas ocorridas em pacientes brasileiros com CCR em uso dos protocolos mFOLFOX6 e FOLFIRI com o intuito de identificar as alterações mais frequentes, assim como sua severidade em pacientes submetidos a esses tratamentos.

Casuística e Métodos

Trata-se de um estudo de caráter longitudinal e retrospectivo, do tipo coorte, realizado em um hospital de referência no tratamento oncológico, localizado no município do Rio de Janeiro. A instituição oferece atendimento de alta complexidade, integrado ao Sistema Único de Saúde (SUS) e é classificada como Centro de Alta Complexidade em Oncologia (CACON).

O estudo foi desenhado com base no pressuposto que pacientes com CCR tratados com o protocolo FOLFIRI tem maior frequência de toxicidades, especialmente as mais severas (\geq grau 3), em comparação aos pacientes que utilizam o esquema mFOLFOX6.

Foram participantes de pesquisa os pacientes diagnosticados com neoplasias malignas do trato intestinal, de acordo com as definições histopatológicas do sistema de Classificação Internacional das Doenças (CID 10), a saber: neoplasia maligna do cólon (C18) e neoplasia maligna do reto (C20).

Foram incluídos pacientes de ambos os sexos e maiores de 18 anos que iniciaram tratamento entre junho de 2014 a maio de 2015 com os protocolos mFOLFOX6 ou FOLFIRI para tratamento, adjuvante ou paliativo, do CCR. Foram excluídos os pacientes em tratamento com protocolos de pesquisa clínica. Os protocolos analisados estão descritos no Quadro 1.

Quadro 1: Protocolos de quimioterapia selecionados utilizados no tratamento do câncer colorretal

Protocolos/Medicamentos	Dose	Tipo de infusão e tempo de administração	Dias dos ciclos	Intervalo entre os dias do ciclo
mFOLFOX6				
Oxaliplatina	85mg/m ²	IV (2h)	1	14 dias
Ácido folínico	400mg/m ²	IV (2h)	1	
5-FU	400mg/m ²	IV <i>bolus</i>	1	
5-FU	2400mg/m ²	IV contínua (46h)	1	
FOLFIRI				
Irinotecano	180mg/m ²	IV (2h)	1	14 dias
Ácido folínico	400mg/m ²	IV (2h)	1	
5-FU	400mg/m ²	IV <i>bolus</i>	1	
5-FU	2400mg/m ²	IV contínua (46h)	1	

IV: infusão intravenosa

O tamanho da amostra foi calculado com base na média histórica anual do número de pacientes atendidos, na instituição, diagnosticados com CCR que iniciaram o tratamento adjuvante ou paliativo com protocolo mFOLFOX6 (n= 150) ou com protocolo FOLFIRI (n= 50), e a menor incidência de toxicidades dos tipos 3 e 4 reportada na literatura (2% para mFOLFOX6 e 1% para FOLFIRI)^{14,17}. Considerando um erro amostral de 5% e um intervalo de confiança de 95%, a amostra foi estimada em 26 pacientes no grupo mFOLFOX6 e 12 pacientes no grupo FOLFIRI.

A identificação dos sujeitos de pesquisa ocorreu através do histórico nos registros de agendamento farmacêutico de quimioterapia, no qual, se permite o acesso aos dados dos pacientes assim como data, hora e protocolos prescritos. Num segundo momento, o levantamento dos dados foi realizado através de consulta aos prontuários físicos e preenchimento da ficha de coleta de dados elaborada para analisar as variáveis relacionadas ao perfil dos pacientes e reações adversas relatadas. Os dados foram coletados a partir das prescrições médicas de quimioterapia e a investigação da história clínica bem como sua evolução durante um ano de tratamento.

As variáveis pesquisadas envolveram dados relacionados ao perfil dos sujeitos como, sexo; faixa etária; CID; *performance status*; comorbidades; grau do tumor; presença de metástase; polimedicação (uso de cinco ou mais medicamentos) e tratamentos realizados anteriormente como quimioterapia e/ou radioterapia. Para analisar as toxicidades foram coletadas as seguintes informações: protocolo prescrito; número de ciclos realizados; toxicidades manifestadas.

As toxicidades foram classificadas quanto a sua severidade e a sua causalidade, com o intuito de identificar se poderiam ser caracterizadas como RAM. A graduação das toxicidades ocorreu com base na tipologia proposta no CTCAE: graus 1, 2, 3 e 4.¹⁵

Para mensurar a causalidade, das toxicidades mais severas (\geq grau 3), foi empregado o algoritmo de Naranjo e cols.,¹¹ uma ferramenta de fácil aplicação e aceita internacionalmente. O algoritmo consiste em uma escala de probabilidade que inclui a sequência cronológica entre a administração do medicamento suspeito e o surgimento do quadro clínico, a plausibilidade da relação de causalidade,

o desfecho da reação após a retirada do medicamento, o reaparecimento do quadro clínico descrito com a readministração do medicamento suspeito ou após reexposição ao mesmo, e a possível existência de causas alternativas. O instrumento de análise é composto por dez perguntas, com duas opções de resposta (sim ou não). Para cada resposta, são atribuídos pontos, e através do somatório destes (*score*), torna-se possível classificar as reações em categorias de probabilidade: definida (9 ou +), provável (5 a 8), possível (1 a 4) ou duvidosa (0 ou -).

Buscou-se, ainda, identificar qual foi o desfecho ocorrido após a ocorrência das toxicidades: substituição de protocolos, manutenção do mesmo protocolo, controle de doença ou deliberação de cuidados paliativos.

Os dados foram organizados em planilhas do *software* Microsoft Excel e as análises estatísticas foram realizadas no programa *Statistical Package for Social Science – SPSS*, versão 20.0. Foi utilizado o teste qui-quadrado para correlacionar as variáveis com as reações adversas, assumindo significância estatística $p < 0,05$.

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa (CEP) da instituição, sob número do parecer: 1.627.203 (CAAE: 56421116.9.0000.5274). Houve dispensa da obtenção de Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) por se tratar de um estudo retrospectivo, não intervencionista e com análise de dados de forma anônima e agregada sem adição de riscos e prejuízos aos participantes.

Resultados

Foram incluídos no estudo 63 pacientes adultos com CCR tratados por quimioterapia adjuvante ou paliativa. No total, 40 pacientes realizaram o esquema mFOLFOX6 e 23 realizaram o protocolo FOLFIRI. O perfil dos pacientes está apresentado na Tabela 1.

Entre os pacientes que apresentaram alguma comorbidade, observou-se maior frequência de hipertensão (42,5% no grupo mFOLFOX6; 26,1% no grupo FOLFIRI) e diabetes (10,3% no grupo mFOLFOX6; 17,4% no grupo FOLFIRI). Em ambos os grupos foi observada alta frequência de polimedicação, sendo 97,5% no grupo mFOLFOX6 e 100% no grupo FOLFIRI.

Tabela 1: Perfil dos pacientes com câncer colorretal, de uma instituição especializada em oncologia, tratados com os protocolos mFOLFOX6 e FOLFIRI, entre junho de 2014 e maio de 2015.

Características	mFOLFOX6 (n= 40)		FOLFIRI (n= 23)	
	n	%	n	%
Gênero				
Masculino	16	40,0	14	60,9
Feminino	24	60,0	9	39,1
Faixa etária				
Mediana	64		60	
Variação	33-78		36-70	
ECOG performance status				
0-1	29	72,5	21	91,3
2-4	4	10,0	0	-
Desconhecido	7	17,5	2	8,7
CID				
C-18	19	47,5	15	65,2
C-20	21	52,5	8	34,8
Grau do tumor				
2	27	67,5	8	34,8
3	1	2,5	0	-
4	4	10,0	2	8,7
Desconhecido	8	20,0	13	56,5
Comorbidades				
Sim	21	52,5	9	39,1
Não	19	47,5	14	60,9
Metástase				
Sim	34	85,0	21	91,3
Não	6	15,0	2	8,7
Tratamento prévio				
Quimioterapia				
Sim	31	77,5	23	100,0
Não	9	22,5	0	-
Radioterapia				
Sim	16	40,0	8	34,8
Não	24	60,0	15	65,2

A maioria dos pacientes realizou seis ciclos tanto no protocolo mFOLFOX6 (22,5%) quanto no esquema FOLFIRI (34,8%). De forma geral, a ocorrência de toxicidades foi alta entre os pacientes que realizaram tratamento quimioterápico com os protocolos em estudo, especialmente nos primeiros ciclos do tratamento, conforme destacado na Tabela 2.

No que tange aos tipos e frequências de toxicidades, observou-se que as gastrointestinais (náuseas, vômitos, diarreia, constipação, disgeusia e mucosite) para o grupo FOLFIRI foram significati-

vamente maiores quando comparado ao grupo mFOLFOX6 ($p=0,035$). Por outro lado, as demais toxicidades foram mais frequentes nos pacientes em vigência de tratamento com mFOLFOX6. As alterações imunológicas e metabólicas foram observadas apenas nos pacientes que realizaram o esquema mFOLFOX6. Quando analisada a severidade, observou-se maior frequência de manifestações severas ou ameaçadoras à vida em pacientes que utilizaram o protocolo mFOLFOX6. A Tabela 3 apresenta a distribuição e a graduação das toxicidades de acordo com os protocolos investigados.

Tabela 2: Perfil de tratamento e de ocorrência de toxicidades em pacientes com câncer colorretal tratados com os protocolos mFOLFOX6 e FOLFIRI

Nº de ciclos realizados	mFOLFOX6			FOLFIRI		
	Nº de pacientes	Toxicidades Total (%)	Toxicidades Grau 3-4 (%)	Nº de pacientes	Toxicidades Total (%)	Toxicidades Grau 3-4 (%)
1	40	13(32,5)	4(10,0)	23	8(34,8)	1(4,3)
2	37	10(25,0)	1(2,5)	23	6(26,1)	0(-)
3	32	2(5,0)	0(-)	22	3(13,1)	1(4,3)
4	24	5(12,5)	1(2,5)	19	3(13,1)	0(-)
5	17	3(7,5)	1(2,5)	13	0(-)	0(-)
6	10	3(7,5)	0(-)	9	1(4,3)	0(-)
> 6	1	0(-)	0(-)	1	1(4,3)	0(-)

Tabela 3: Toxicidades manifestadas por pacientes com câncer colorretal, de uma instituição especializada em oncologia, tratados com os protocolos mFOLFOX6 e FOLFIRI, entre junho de 2014 e maio de 2015.

Toxicidades	mFOLFOX6 Total (%)	FOLFIRI Total (%)	<i>p valor</i>	mFOLFOX6 Grau 3-4 (%)	FOLFIRI Grau 3-4 (%)	<i>p valor</i>
Gastrointestinais	75,0	95,7	0,035	7,5	-	-
Neurológicas	52,5	43,5	0,335	12,5	8,7	0,714
Hematológicas	20,0	4,3	0,056	-	-	-
Dor	15,0	8,7	0,381	-	-	-
Dermatológicas	5,0	4,3	0,701	-	-	-
Imunológicas	7,5	-	-	-	-	-
Respiratórias	7,5	4,3	0,535	-	-	-
Cardiovasculares	7,5	4,3	0,535	-	-	-
Metabólicas	2,5	-	-	-	-	-

A mensuração da causalidade das toxicidades mais severas (\geq grau 3) através do algoritmo de Naranjo, apontou que todas, independente do protocolo, provavelmente foram RAM, conforme demonstrado na Tabela 4. Destaca-se que um mesmo paciente em uso do esquema mFOLFOX6 apresentou duas toxicidades graves (diarreia e náuseas).

A Tabela 5 apresenta a correlação entre a ocorrência de reações adversas graves (\geq grau 3) e fatores que podem influenciar a ocorrência das RAM. Foi identificado que todos os pacientes que apresentaram toxicidades graves eram polimedicados e haviam realizado quimioterapia prévia.

Tabela 4: Classificação das reações graves de acordo com o algoritmo de Naranjo

Toxicidades Grau 3-4	mFOLFOX6		FOLFIRI		Classificação da RAM*
	n	%	n	%	
Diarreia	3	7,5	0	-	Provável (scores entre 5 e 8)
Náuseas	1	2,5	0	-	
Neuropatia periférica	3	7,5	1	4,3	
Parestesia	2	5	1	4,3	

* RAM: Reação Adversa a Medicamento

Tabela 5: Presença de fatores que podem influenciar na ocorrência de reações graves

Fatores predisponentes	Toxicidades gastrointestinais		Toxicidades neurológicas	
	mFOLFOX6 (n)		mFOLFOX6 (n)	FOLFIRI (n)
Comorbidades	2		4	1
Polifarmácia	3		5	2
Radioterapia prévia	3		4	0
Quimioterapia prévia	3		5	2

No que se refere ao desfecho do tratamento, no grupo mFOLFOX6, 57,5% dos pacientes mudaram de protocolo, 20,0% mantiveram o tratamento, 17,5% alcançaram o controle da doença e 5,0% passaram a realizar apenas cuidados paliativos. Quanto aos pacientes que realizaram o esquema FOLFIRI, 56,5% mudaram de tratamento, 8,8% permaneceram com o mesmo protocolo, 21,7% conseguiram o controle da doença e 13,0% tiveram indicação de cuidados paliativos.

Discussão

O presente estudo revelou uma alta frequência de toxicidades ocorridas entre pacientes brasileiros com CCR em tratamento com os protocolos mFOLFOX6 ou FOLFIRI. No entanto, a ocorrência de reações graves (\geq grau 3) foi mais presente nos pacientes que utilizaram o esquema mFOLFOX6.

Apenas para as toxicidades gastrointestinais se observou diferença estatisticamente significativa ($p=0,035$) entre os regimes de tratamento, sendo mais frequente nos pacientes que realizaram o esquema FOLFIRI. Porém, quadros graves de diarreia e náuseas só foram identificados em indivíduos que usaram o protocolo mFOLFOX6.

A ocorrência de náuseas, vômitos, mucosite e diarreia são bastante comuns em pacientes que utilizam os dois esquemas estudados.^{14,17} Os principais fatores relacionados a ocorrência destes desfechos negativos são o número de ciclos de tratamento,¹⁸ o uso de quimioterapia prévia,¹⁹ a existência de comorbidades, o *performance status*, a presença de metástases e o uso do esquema FOLFOX.^{20,21} As toxicidades gastrointestinais podem ser exacerbadas em tratamentos com uso de oxaliplatina favorecendo o aparecimento de sinto-

mas como diarreia, estomatite, dispepsia ou boca seca podendo interferir na qualidade de vida do paciente. Cabe destacar, a relevância dos episódios de diarreia grau 3/4, no qual, levam a sérias complicações como desidratação, íleo paralítico, hipocalcemia, obstrução intestinal, acidose metabólica ou até mesmo toxicidade renal.²²

Além disso, na última década, diversos estudos têm revelado que o polimorfismo genético tem sido determinante na ocorrência das toxicidades gastrointestinais graves.²³⁻²⁶ Nessa perspectiva, a identificação de biomarcadores, a associação de terapias alvo moleculares com os esquemas mFOLFOX6 e FOLFIRI, assim como variações/modificações desses esquemas, vêm sendo investigadas e sugeridas com o intuito de minimizar as reações gastrointestinais severas.^{16,27,28}

Outra estratégia apontada na literatura, para diminuição das toxicidades gastrointestinais, é a personalização da dose de 5-FU, nos esquemas empregados para o CCR, com base no monitoramento plasmático do medicamento.^{29,30} Destaca-se ainda, o uso de medidas profiláticas e o manejo das reações leves e/ou moderadas como importantes possibilidades a serem adotadas para que se evite desfechos mais graves que comprometam o tratamento.³¹

Todas essas estratégias, além de agregarem benefícios clínicos, são capazes de promover economicidade aos serviços e sistemas de saúde,^{32,33,34} devendo ser adequadamente analisadas pelos profissionais de saúde no momento da definição do protocolo que será utilizado.

As toxicidades neurológicas, como parestesia e neuropatia periférica, são mais comuns quando em uso de oxaliplatina^{21,35-38}. Entretanto, na atual pesquisa, observou-se uma grande frequência de

reações neurológicas em pacientes que utilizaram o esquema FOLFIRI, envolvendo, inclusive, casos mais severos.

Embora a ocorrência de neurotoxicidades sejam consideradas incomuns quando do uso dos medicamentos que compõem o esquema FOLFIRI,^{39,40} deve-se considerar que todos os pacientes do presente estudo haviam sido submetidos a quimioterapia prévia, além de serem polimedicados. Wiela-Howeńska *et al.*²¹ constataram que existe uma correlação positiva entre a idade, o uso de medicamentos para tratar comorbidades e o agravamento das toxicidades. Desta forma, é possível supor que o uso de outros medicamentos, previamente ou durante o tratamento, podem ter sido os responsáveis pela ocorrência dessas reações. A análise criteriosa dos medicamentos em uso e do histórico medicamentoso do paciente é fundamental para que se consiga êxito no tratamento e se evite desfechos negativos. Cabe destacar, ainda, que outros fatores biológicos ou sociais individuais podem ser preditores da ocorrência de toxicidades neurológicas³⁹. Tais fatores, no entanto, não foram analisados no presente estudo.

A adoção de medidas preventivas e de suporte nos casos de toxicidades neurológicas brandas é essencial, a fim de se evitar maiores complicações. O uso de antiinflamatórios não esteroidais (AINES) vem sendo indicado para a prevenção e tratamento da neuropatia periférica induzida pela oxaliplatina³⁸. Além disso, a identificação do polimorfismo genético⁴⁰ e variações/modificações dos tratamentos^{16,37} são estratégias para a prevenção dessas reações.

No presente estudo, além de manifestações gastrointestinais e neurológicas, foram observadas outras alterações menos severas, em ambos os esquemas terapêuticos. É fundamental que a equipe de saúde esteja atenta a ocorrência dos diversos sintomas que podem comprometer a efetividade e a segurança do tratamento, e que medidas de prevenção possam ser adotadas para se evitar a severidade das toxicidades¹⁶.

No que tange a causalidade das toxicidades mais graves (\geq grau 3), detectou-se que todas elas eram prováveis RAM. O uso do algoritmo de Naranjo¹¹, nessas condições, é de difícil aplicabilidade, considerando que quando os pacientes apresentam casos graves não é possível a reintrodução do medicamento, para muitos medicamentos não se faz

doseamento plasmático e que devido ao fato do paciente ser polimedicado, a causalidade também pode estar relacionada a outros medicamentos ou interações medicamentosas. Desta forma, apesar do algoritmo ser o indicado pela Organização Mundial de Saúde (OMS) para as análises de causalidade, seu uso em oncologia apresenta importantes limitações. Recentemente, outra ferramenta para analisar causalidade de RAM vem sendo utilizada, parecendo ser mais adequada para pacientes oncológicos⁴¹⁻⁴³, porém, até o momento, o mesmo ainda não está validado para uso no Brasil.

Quanto aos desfechos do tratamento, é importante destacar, que os mesmos são influenciados pela ocorrência das toxicidades, especialmente as graves, visto que, seus efeitos podem resultar tanto na redução de dose dos medicamentos em uso e atraso nos ciclos subsequentes bem como na substituição do protocolo, além de comprometer a segurança do tratamento³⁶. No presente estudo, se observou que mais da metade dos pacientes, em ambos os grupos, precisou trocar de protocolo. As RAM devem ser constantemente avaliadas a fim de se otimizar o esquema terapêutico e, assim garantir uma melhor qualidade de vida do paciente.

Embora o estudo tenha revelado, importantes aspectos na identificação do perfil das toxicidades que acometem pacientes brasileiros com CCR que utilizaram os esquemas mFOLFOX6 e FOLFIRI, se faz importante destacar algumas limitações. A primeira refere-se ao tamanho da amostra empregada. A segunda à possibilidade de algumas toxicidades e procedimentos adotados não terem sido descritos nos prontuários dos pacientes. Além da existência de informações ilegíveis, que não puderam ser analisadas. O emprego do cálculo amostral, das análises estatísticas e a coleta de dados realizada por um único pesquisador adequadamente treinado, foram estratégias empregadas para minimizar essas limitações.

Conclusão

Os resultados do estudo demonstraram que as toxicidades foram mais variadas e frequentes no grupo mFOLFOX6 em comparação ao grupo FOLFIRI. Entretanto, não se observou diferença na severidade e na causalidade das reações ocorridas em ambos os grupos.

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 uma melhor qualidade de vida aos pacientes.

Referências

- Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin*. 2015;65:87-108.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). Estimativa 2016: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA; 2015.
- Hubbard JM. Management of Colorectal Cancer in Older Adults. *Clin Geriatr Med*. 2016;32:97-111.
- Torre LA, Siegel RL, Ward EM, Jemal A. Global cancer incidence and mortality rates and trends - an update. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2016;25:16-27.
- Bloem LT, Lourenço RA, Chin M, Ly B, Haas M. Factors impacting treatment choice in the first-line treatment of colorectal cancer. *Oncol Ther*. 2016; 4: 103-16.
- Andre T, Louvet C, Maindrault-Goebel F, Couteau C, Mabro M, Lotz JP, et al. CPT-11 (irinotecan) addition to bimonthly, high-dose leucovorin and bolus and continuous-infusion 5-fluorouracil (FOLFIRI) for pretreated metastatic colorectal cancer. *Eur J Cancer*. 1999; 35: 1343-7.
- De Gramont A, Tournigand C, Louvet C, Andre T, Molitor JL, Raymond E, et al. Oxaliplatine, acide folinique et 5-fluorouracile (folfox) en seconde ligne thérapeutique du cancer colorectal métastaté. *Rev Med Interne*. Elsevier, Paris. 1997; 18:769-75.
- De Gramont A, Figer A, Seymour M, Homerin M, Hmissi A, Cassidy J, et al. Leucovorin and fluorouracil with or without oxaliplatin as first-line treatment in advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2000;18:2938-47.
- Engstrom PF, Arnoletti JP, Benson AB, Chen YJ, Choti MA, Cooper HS, et al. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: colon cancer. *J Natl Compr Canc Netw*. 2009;7:778-831.
- Braun MS, Seymour MT. Balancing the efficacy and toxicity of chemotherapy in colorectal cancer. *Ther Adv Med Oncol*. 2011; 3: 43-52.
- Section of Oncology and Clinical Research, Leeds Institute of Molecular Medicine, University of Leeds, Leeds, UK
- Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS). Boas práticas de farmacovigilância para as Américas. Washington, D.C.: OPAS; 2011.
- André T, Boni C, Mounedji-Boudiaf L, Navarro M, Taberero J, Hickish T, et al. Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment for colon cancer. *N Engl J Med*. 2004;350:2343-51.
- Saltz LB, Cox JV, Blanke C, Rosen LS, Fehrenbacher L, Moore MJ, et al. Irinotecan plus fluorouracil and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2000; 343: 905-14.
- Douillard JY, Cunningham D, Roth AD, Navarro M, James RD, Karasek P, et al. Irinotecan combined with fluorouracil compared with fluorouracil alone as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: a multicentre randomised trial. *Lancet*. 2000;355(9209):1041-7.
- U.S. Department of Health and Human Services, National Institutes of Health, National Cancer Institute. Common terminology criteria for adverse events (CTCAE) version 4.0. 2010; 4(03).
- Van Cutsem E, Cervantes A, Adam R, Sobrero A, Van Krieken JH, Aderka D, et al. ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol*. 2016;27:1386-422.
- Sugimoto S, Katano K, Kanazawa A, Yoshimura H, Kidani A, Takeda H, et al. Multicenter safety study of mFOLFOX6 for unresectable advanced/recurrent colorectal cancer in elderly patients. *J Exp Clin Cancer Res*. 2009;28:109.
- Keefe DM, Elting LS, Nguyen HT, Grunberg SM, Aprile G, Bonaventura A, et al. Risk and outcomes of chemotherapy-induced diarrhea (CID) among patients with colorectal cancer receiving multi-cycle chemotherapy. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2014;74:675-80.
- Zaanani A, Gauthier M, Malka D, Locher C, Gornet JM, ThiotBidault A, et al. Secondline chemotherapy with fluorouracil, leucovorin, and irinotecan (FOLFIRI regimen) in patients with advanced small bowel adenocarcinoma after failure of firstline platinumbased chemotherapy. *Cancer*. 2011;117:1422-8.
- Dranitsaris G, Shah A, Spirovski B, Vincent M. Severe diarrhea in patients with advanced-stage colorectal cancer receiving FOLFOX or FOLFIRI chemotherapy: the development of a risk prediction tool. *Clin Colorectal Cancer*. 2007;6:367-73.
- Wiela-Hojeńska A, Kowalska T, Filipczyk-Cisarż E, Łapiński Ł, Nartowski K. Evaluation of the toxicity of anticancer chemotherapy in patients with colon cancer. *Adv Clin Exp Med*. 2015;24:103-11.
- Bano N, Najam R, Qazi F, Mateen A. Gastrointestinal adverse effects in advanced colorectal carcinoma patients treated with different schedules of FOLFOX.. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2014;15:8089-93.
- Ruzzo A, Graziano F, Loupakis F, Santini D, Catalano V, Bissoni R, et al. Pharmacogenetic profiling in patients with advanced colorectal cancer treated with first-line FOLFIRI chemotherapy. *Pharmacogenomics J*. 2008;8:278-88.
- Lamas MJ, Duran G, Balboa E, Bernardez B, Candamio S, Vidal Y, et al. The value of genetic polymorphisms to predict toxicity in metastatic colorectal patients with irinotecan-based regimens. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2012;69:1591-9.
- Chen S, Villeneuve L, Jonker D, Couture F, Laverdière I, Cecchin E, et al. ABCC5 and ABCG1 polymorphisms predict irinotecan-induced severe toxicity in metastatic colorectal cancer patients. *Pharmacogenet Genomics*. 2015;25:573-83.
- Cai X, Tian C, Wang L, Zhuang R, Zhang X, Guo Y, et al. Correlative analysis of plasma SN-38 levels and DPD activity with outcomes of FOLFIRI regimen for metastatic colorectal cancer with UGT1A1* 28 and* 6 wild type and its implication for individualized chemotherapy. *Cancer Biol Ther*. 2017;18:186-93.
- Hochster HS, Hart LL, Ramanathan RK, Childs BH, Hainsworth JD, Cohn AL, et al. Safety and efficacy of oxaliplatin and fluoropyrimidine regimens with or without bevacizumab as first-line treatment of metastatic colorectal cancer: results of the TREE Study. *J Clin Oncol*. 2008;26:3523-9.

29. Miwa K, Oki E, Emi Y, Saeki H, Kusumoto T, Akagi Y, et al. Phase II trial of an alternating regimen consisting of first-line mFOLFOX6 plus bevacizumab and FOLFIRI plus bevacizumab for patients with metastatic colorectal cancer: FIREFOX plus bevacizumab trial (KSCC0801). *Int J Clin Oncol*. 2016;21:110-7.
30. Kline CLB, Schiccitano A, Zhu J, Beachler C, Sheikh H, Harvey HA, et al. Personalized Dosing via Pharmacokinetic Monitoring of 5-Fluorouracil Might Reduce Toxicity in Early- or Late-Stage Colorectal Cancer Patients Treated With Infusional 5-Fluorouracil-Based Chemotherapy Regimens. *Clin Colorectal Cancer*. 2014;13:119-26.
31. Wilhelm M, Mueller L, Miller MC, Link K, Holdenrieder S, Bertsch T, et al. Prospective, multicenter study of 5-fluorouracil therapeutic drug monitoring in metastatic colorectal cancer treated in routine clinical practice. *Clin Colorectal Cancer*. 2016;15:381-8.
32. Teufel A, Steinmann S, Siebler J, Zanke C, Hohl H, Adami B, et al. Irinotecan plus folinic acid/continuous 5-fluorouracil as simplified bimonthly FOLFIRI regimen for first-line therapy of metastatic colorectal cancer. *BMC Cancer*. 2004; 4: 38.
33. Nebuloni DR, Mak MP, Souza FH, Saragiotto DF, Júlio T, De Castro Jr G, et al. Modified FLOX as first-line chemotherapy for metastatic colorectal cancer patients in the public health system in Brazil: Effectiveness and cost-utility analysis. *Mol Clin Oncol*. 2013; 1: 175-9.
34. Ho MY, Chang AY, Ruan JY, Cheung WY. Population-based cost-minimization analysis of CAPOX versus modified FOLFOX6 in the adjuvant treatment of stage III colon cancer. *Clin Colorectal Cancer*. 2016;15:158-63.
35. Roncato R, Cecchin E, Montico M, De Mattia E, Giodini L, Buonadonna A, et al. Cost Evaluation of Irinotecan-Related Toxicities Associated With the UGT1A1* 28 Patient Genotype. *Clin Pharmacol Ther*. 2017; 102: 123-30.
36. Colucci G, Gebbia V, Paoletti G, Giuliani F, Caruso M, Gebbia N, et al. Phase III randomized trial of FOLFIRI versus FOLFOX4 in the treatment of advanced colorectal cancer: a multicenter study of the Gruppo Oncologico Dell'Italia Meridionale. *J Clin Oncol*. 2005;23:4866-75.
37. Tournigand C, Cervantes A, Figuer A, Lledo G, Flesch M, Buyse M, et al. OPTIMOX1: a randomized study of FOLFOX4 or FOLFOX7 with oxaliplatin in a stop-and-go fashion in advanced colorectal cancer: a GERCOR study. *J Clin Oncol*. 2006;24:394-400.
38. Chibaudel B, Maindrault-Goebel F, Lledo G, Mineur L, André T, Bennamoun M, et al. Can chemotherapy be discontinued in unresectable metastatic colorectal cancer? The GERCOR OPTIMOX2 Study. *J Clin Oncol*. 2009;27:5727-33.
39. Pulvers JN, Marx G. Factors associated with the development and severity of oxaliplatin-induced peripheral neuropathy: a systematic review. *Asia Pac J Clin Oncol*. 2017;1-11.
40. Grisold W, Cavaletti G, Windebank AJ. Peripheral neuropathies from chemotherapeutics and targeted agents: diagnosis, treatment, and prevention. *Neuro Oncol*. 2012; 14(Suppl 4): iv45-iv54.
41. Argyriou AA, Kyritsis AP, Makatsoris T, Kalofonos HP. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy in adults: a comprehensive update of the literature. *Cancer Manag Res*. 2014; 6: 135-47.
42. Gallagher RM, Kirkham JJ, Mason JR, Bird KA, Williamson PR, Nunn AJ, et al. Development and inter-rater reliability of the Liverpool adverse drug reaction causality assessment tool. *PLoS One*. 2011;6:e28096.
43. Bracken LE, Nunn AJ, Kirkham JJ, Peak M, Arnott J, Smyth RL, et al. Development of the Liverpool Adverse Drug Reaction Avoidability Assessment Tool. *PLoS one*. 2011; 12: e0169393.
44. Mouton JP, Mehta U, Rossiter DP, Maartens G, Cohen K. Interrater agreement of two adverse drug reaction causality assessment methods: A randomised comparison of the Liverpool Adverse Drug Reaction Causality Assessment Tool and the World Health Organization-Uppsala Monitoring Centre system. *PLoS one*. 2017; 12: e0172830.