

Tiago Leite Martins¹
 André Rodrigues Pinto²
 João Martins Dias Pires³
 Mario Jorge Sobreira da Silva³
 Dulce Helena Nunes Couto³
 Sabrina Calil-Elias¹

REAÇÃO ADVERSA INDUZIDA POR CAPECITABINA: A IMPORTÂNCIA DA FARMACOVIGILÂNCIA

ADVERSE REACTION INDUCED BY CAPECITABINE:
 THE IMPORTANCE OF PHARMACOVIGILANCE

REACCIÓN ADVERSA INDUCIDA POR CAPECITABINA:
 LA IMPORTANCIA DE LA FARMACOVIGILANCIA

1. Universidade Federal Fluminense
 2. Fundação Oswaldo Cruz
 3. Instituto Nacional de Câncer

RESUMO

As reações adversas aos medicamentos podem ser limitantes do tratamento quimioterápico. A adoção de práticas de farmacovigilância pode minimizar a ocorrência de problemas graves ou fatais relacionados ao uso desses medicamentos. Este estudo consiste na descrição de um relato de caso sobre a importância da farmacovigilância na identificação precoce do risco relacionado ao uso de capecitabina. Uma paciente, com adenocarcinoma de cólon, foi monitorada pelo farmacêutico durante todo o tratamento quimioterápico. Foram realizadas entrevistas, consulta às prescrições médicas e ao prontuário. Constatou-se a ocorrência de síndrome mão-pé e de diarreia relacionada ao uso da capecitabina. No quarto ciclo foi feita redução da dose de capecitabina em virtude do aumento da intensidade da síndrome mão-pé que foi classificada como grau 3 de severidade. As reações desapareceram após as intervenções realizadas. Os resultados obtidos confirmaram a importância do monitoramento dos pacientes em tratamento com capecitabina, através da utilização dos recursos da farmacovigilância, que contribuíram para o aumento da segurança da farmacoterapia.

Palavras-chave: Farmacovigilância, Síndrome mão-pé, Reação Adversa ao Medicamento.

ABSTRACT

Adverse reactions to medications may be limiting the chemotherapy. The adoption of pharmacovigilance practices can minimize the occurrence of serious or fatal problems related to the use of these drugs. This study is the description of a case study on the importance of pharmacovigilance in the early identification of risk related to the use of capecitabine. A patient with colon adenocarcinoma, was monitored by the pharmacist throughout chemotherapy. Interviews were conducted, consultation with medical prescriptions and medical records. The occurrence of hand-foot syndrome and diarrhea was associated with the use of capecitabine. In the fourth cycle the dose of capecitabine was reduced due to the increased intensity of hand-foot syndrome which has been classified as grade 3 severity. The reactions disappeared after the interventions. The results confirmed the importance of monitoring patients treated with capecitabine, using the resources of pharmacovigilance, which contributed to the increased safety of pharmacotherapy.

Keywords: Pharmacovigilance, Hand-Foot Syndrome, Adverse Drug Reaction.

RESUMEN

Las reacciones adversas a medicamentos pueden estar limitando la quimioterapia. La adopción de las prácticas de farmacovigilancia puede minimizar la aparición de problemas graves o fatales relacionados con el uso de estos fármacos. Este estudio es la descripción de un caso de estudio sobre la importancia de la farmacovigilancia en la identificación temprana de los riesgos relacionados con el uso de capecitabina. Un paciente con cáncer de colon adenocarcinoma, se monitorizó por el farmacéutico a lo largo de la quimioterapia. Las entrevistas se llevaron a cabo consultas con las prescripciones médicas y registros médicos. Encontrado la aparición del síndrome mano-pie y diarrea asociada con el uso de capecitabina. En el cuarto ciclo fue tomada la reducción de la dosis de capecitabina debido al aumento de la intensidad del síndrome mano-pie ha sido clasificada como de grado 3 en la gravedad. Las reacciones desaparecieron después de las intervenciones. Los resultados confirman la importancia de la monitorización de los pacientes tratados con capecitabina, utilizando los recursos de la farmacovigilancia, lo que contribuyó al aumento de la seguridad de la farmacoterapia.

Palabras clave: Farmacovigilancia, Síndrome Mano-Pie, reacción adversa.

Recebido em: 20/05/2013

Aceito em: 29/07/2013

Autor para correspondência:
 Tiago Leite Martins
 Universidade Federal Fluminense
 Email: tiagouff@gmail.com

INTRODUÇÃO

Com uma taxa de sobrevivência média de cinco anos dentre todos os pacientes diagnosticados, o câncer está progressivamente tornando-se uma doença de caráter crônico. Adicionalmente, pacientes com câncer são, freqüentemente, idosos que podem apresentar comprometimento da função renal e hepática, além de outras comorbidades, para as quais fazem uso de diversos medicamentos, aumentando o risco de interações medicamentosas e reações adversas¹.

As reações adversas aos medicamentos (RAM) são fatores determinantes para o sucesso do tratamento farmacoterapêutico, porque, dependendo da sua gravidade, podem determinar mudanças na conduta clínica executada pelo profissional da área de saúde. Sabe-se que tais ocorrências são causas significativas de hospitalização, de aumento do tempo de permanência hospitalar e até mesmo de óbito².

Fármacos antineoplásicos apresentam graves reações adversas, muitas delas potencialmente fatais se não forem manejadas adequadamente. O farmacêutico deve possuir conhecimentos sobre estas reações a fim de orientar os pacientes em tratamento.

A capecitabina (N4-pentiloxycarbonil-5-deoxi-5-fluorocitidina) é um fármaco antineoplásico de uso oral com ação citotóxica, indicado para o tratamento de câncer de mama, câncer de cólon e reto e câncer de estômago. Trata-se de um pró-fármaco (carbamato de fluoropirimidina) para administração oral de 5'-deoxi-5-fluorouridina (5'-DFUR) que é convertida enzimaticamente (Figura 1) in vivo para 5-fluorouracil (5-FU)³. É uma terapia, que como tantas outras, pode trazer inúmeros riscos a saúde dos pacientes.

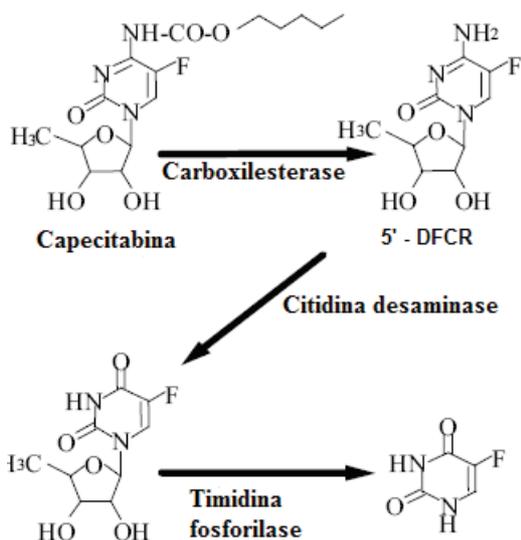


Figura 1: Via metabólica de transformação da capecitabina em 5-Fluorouracil (5-FU)

Este relato de caso objetiva descrever a importância da farmacovigilância na identificação precoce do risco relacionado ao uso de capecitabina, assim como, apontar medidas de intervenção oportunas que podem ser adotadas em casos de reações adversas determinadas pelo medicamento.

METODOLOGIA

Foi monitorada, pelo setor de farmacovigilância, uma paciente do sexo feminino com Adenocarcinoma de Cólon em uso de capecitabina e oxaliplatina.

A paciente foi acompanhada pelo farmacêutico desde o início da terapia e os dados coletados das prescrições médicas e do prontuário da paciente, foram registrados em um formulário próprio desenvolvido para este estudo.

Para caracterizar as RAM apresentadas pela paciente foi utilizada a classificação quanto à severidade sugerida pelo National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE 4.0) e para o estabelecimento de causalidade foi utilizado o Algoritmo de Naranjo (AN).

As intervenções, quando realizadas, foram registradas no prontuário do paciente e no formulário do estudo.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto Nacional do Câncer (Parecer n.º 64/11).

RELATO DE CASO

Paciente do sexo feminino de 48 anos apresentou enterorragia com dor abdominal constante em Julho de 2011 sendo encaminhada para um Hospital Especializado em Oncologia, onde teve diagnóstico de Adenocarcinoma de Cólon com presença de pólipos séssil e lesão vegetativa a 50 cm da margem anal e, além disso, apresentava metástase hepática. Foi iniciado o tratamento quimioterápico em Agosto de 2011, sendo realizado um total de 8 ciclos com capecitabina 1.000 mg/m² (12/12hs), com duração de 14 dias a cada 3 semanas, e oxaliplatina 130 mg/m², administrada por infusão intravenosa no D1 de cada ciclo de quimioterapia. Apesar do risco oriundo do acometimento hepático não foi preconizado nenhum ajuste de dose para este caso, no início da quimioterapia, e a paciente recebeu uma dose diária de 3.300 mg de capecitabina.

A partir do primeiro ciclo, em entrevista com o farmacêutico, foi verificado o surgimento de lesões cutâneas características da síndrome mão-pé (SMP), sendo observado eritema nas palmas das mãos (Figura 2) e dificuldade de locomoção.



Figura 2: Síndrome mão-pé, com eritema nas palmas das mãos, identificada em uma paciente em uso de capecitabina.

A paciente continuou o tratamento e foi detectado: evolução das lesões com visível acometimento ungueal (Figura 3) e aumento da área afetada com edema, intensificação da cor vermelha observada, formação de blisters nos pés (Figura 4) e persistência na dificuldade do uso das extremidades, principalmente dos pés que demandam maior carga física diária.

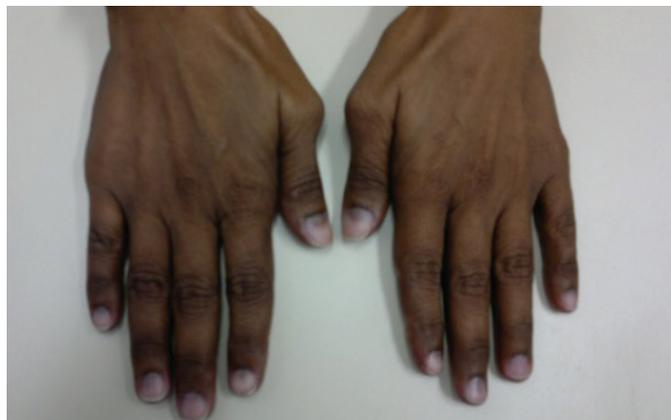


Figura 3: Acometimento ungueal observado durante a fase aguda da reação adversa relacionada à capecitabina.



Figura 4: Evolução das lesões nos pés, provocadas pelo uso de capecitabina, com edema e formação de feridas.

O quadro foi avaliado como grau de severidade 3 e de causalidade definida tendo como base a pontuação obtida no AN (+9). Nesse momento foi sugerido, para a equipe médica, a prescrição de gel contendo um composto queratolítico, como a uréia.

A partir do quarto ciclo, além dos sintomas cutâneos, distúrbios gastrointestinais, com quadros de diarreia de grau de severidade 4, também se tornaram frequentes. A relação causal da diarreia pelo AN foi considerada provável. Desta forma, foi proposto o ajuste da dose para 2.300 mg de capecitabina e observou-se melhora dos sintomas e remissão gradativa das erupções cutâneas, não sendo observada recidiva até o fim do tratamento.

Durante o período de monitoramento, além dos quimioterápicos antineoplásicos, a paciente fez uso dos seguintes medicamentos: dexametasona, omeprazol e ondansetrona. Não foi identificada nenhuma interação medicamentosa que pudesse provocar as RAM observadas no caso.

DISCUSSÃO

A SMP e a diarreia, complicações identificadas na paciente monitorada, são as principais reações adversas observadas entre os usuários de capecitabina³.

Estudos comprovam que a frequência de SMP atinge até 63% dos pacientes que utilizam capecitabina, sendo 5% destas classificadas como graves (grau 3 ou 4)⁴. Sua incidência é maior em pessoas do sexo feminino⁵.

O mecanismo fisiopatológico de desenvolvimento da SMP provocada pela capecitabina, ainda, não está totalmente elucidado. Suspeita-se que sua ocorrência poderia ser favorecida pela maior vascularização, temperatura e pressão observadas nas mãos e pés sendo, portanto, um evento dose-dependente que é compatível com o acúmulo do 5-FU e seus metabólitos na pele. Uma outra hipótese, um pouco mais consistente, é que a timidina fosforilase está presente nos queratinócitos epidérmicos humanos, havendo altas concentrações dessa enzima nas palmas das mãos e planta dos pés. Desta forma, ao sofrer a sua ativação metabólica localizada, a capecitabina estaria desencadeando a produção de 5-FU nessas regiões até níveis tóxicos⁵. Cabe destacar, porém, que independente do mecanismo, a SMP é conhecidamente provocada pela

capecitabina e, portanto, medidas de prevenção, mecanismos de detecção precoce e atitudes intervencionistas devem ser constantemente adotadas para evitar maiores complicações e o comprometimento da qualidade de vida dos pacientes com câncer.

No caso analisado, o monitoramento da paciente pelo farmacêutico foi fundamental para determinar o nível de severidade da SMP e na prevenção de maiores complicações, considerando as intervenções adotadas.

Quanto aos quadros de diarreia apresentados pela paciente, não foi possível estabelecer relação de causalidade para um único medicamento, embora o ajuste da dose de capecitabina tenha sido suficiente para minimizar o sintoma. Segundo Baird et al (2011) a incidência de diarreia é aumentada quando a capecitabina é utilizada em associação com a oxaliplatina, variando de 33% para 76%, e deve ser devidamente manejada pela equipe de saúde para que não ocorra um desfecho clínico desfavorável⁶.

O manejo correto dos potenciais efeitos tóxicos da capecitabina é de suma importância, principalmente porque o referido protocolo possui caráter adjuvante e pode ser decisivo para a sobrevida do paciente⁷.

CONCLUSÃO

A SMP induzida por capecitabina é uma RAM com evidências sólidas e quadro clínico agressivo que demanda atenção especial aos pacientes em uso deste fármaco. O tratamento dessas afecções dérmicas deve ser proposto como auxílio ao correto prosseguimento do cronograma do esquema antineoplásico. A farmacovigilância, com seu alcance multidisciplinar, tem função imprescindível na detecção, avaliação e manejo destas intercorrências no âmbito hospitalar.

REFERÊNCIAS

1. Goodin S. Oral chemotherapy agents: Understanding mechanisms of action and drug interactions. *Am J Health-Syst Pharm*, 2007, 64(5):15-23.
2. Davies CE, Green CF, Mottram, DR Interpreting adverse drug reaction (ADR) reports as hospital patient safety incidents. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 2010, 1(70):102-8.
3. Kadoyama K, Miki I, Tamura T, et al. Adverse Event Profiles of 5-Fluorouracil and Capecitabine: Data Mining of the public version of the FDA Adverse Event Reporting System, AERS, and Reproducibility of Clinical Observations. *International Journal of Medical Sciences*, 2012, 1(9): 33-9.
4. Haller DG, Taberero J, Maroun J, et al. Capecitabine Plus Oxaliplatin Compared With Fluorouracil and Folinic Acid As Adjuvant Therapy for Stage III Colon Cancer. *J Clin Oncol*, 2011, (29): 1465-71.
5. Milano G, Grimaldi M-C-E, Mireille M, et al. Candidate mechanisms for capecitabine-related hand-foot syndrome. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 2008, 1(66): 88-95.
6. Baird R, Biondo A, Chhaya V, et al. Toxicity associated with capecitabine plus oxaliplatin in colorectal cancer before and after an institutional policy, capecitabine dose reduction. *British Journal of Cancer*, 2011, (104): 43-50.
7. Yochida Y, Hoshino S, Aisu M, et al. Pilot study of the early start of chemotherapy after resection of primary colorectal cancer with distant metastases (Pearl Star 01). *World Journal of Surgical Oncology*, 2013, 11 (39): 1-5.