

## **Incidência de eventos adversos em pacientes com câncer de mama metastático durante uso dos protocolos padrão e *on/off* de capecitabina**

**Incidence of adverse events in patients with metastatic breast cancer during use of standard and *on/off* capecitabine protocols**

**Incidencia de eventos adversos en pacientes con cáncer de mama metastásico durante el uso de protocolos estándar y *on/off* de capecitabina**

Recebido: 16/05/2022 | Revisado: 02/06/2022 | Aceito: 02/06/2022 | Publicado: 07/06/2022

### **Isabela de Pinho Pestana**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2410-5179>  
Instituto Nacional de Câncer, Brasil  
E-mail: [isabelappestana@gmail.com](mailto:isabelappestana@gmail.com)

### **Luana do Amaral Brasileiro**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7683-5512>  
Instituto Nacional de Câncer, Brasil  
E-mail: [luana.brasileiro@inca.gov.br](mailto:luana.brasileiro@inca.gov.br)

### **Alan Barbosa da Silveira**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0467-5828>  
Instituto Nacional de Câncer, Brasil  
E-mail: [alan.silveira@inca.gov.br](mailto:alan.silveira@inca.gov.br)

### **Livia Costa de Oliveira**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5052-1846>  
Instituto Nacional de Câncer, Brasil  
E-mail: [livia.oliveira@inca.gov.br](mailto:livia.oliveira@inca.gov.br)

### **Resumo**

A capecitabina é um quimioterápico amplamente utilizado no tratamento do câncer de mama metastático. Apesar dos benefícios clínicos, eventos adversos podem influenciar a continuidade da terapia. O protocolo *on/off* foi desenhado com a intenção de otimizar o tratamento com capecitabina devido a uma provável redução de eventos adversos. Com isso, o objetivo do estudo foi descrever a incidência dos eventos adversos durante uso dos protocolos padrão e *on/off* de capecitabina. Realizou-se um estudo de coorte retrospectivo, onde foram analisadas 221 pacientes com câncer de mama metastático. A amostra foi dividida em grupos e subgrupos: A - padrão; B - *on/off*; A1 e B1 dose reduzida; A2 e B2 dose plena. O evento adverso de maior incidência geral (84%) foi a síndrome de eritrodisestesia palmar-plantar. A maioria dos eventos adversos não apresentou variação estatisticamente significativa em relação à incidência entre os grupos A e B. Foi observado maior incidência de eventos adversos nos pacientes que realizaram dose plena em ambos os protocolos. Acerca da gravidade, a maioria foi classificada como grau 1 e não houve diferença estatística entre os grupos A e B. O estudo sugere que a troca de protocolo padrão para o *on/off*, com o objetivo de reduzir incidência e gravidade dos eventos adversos, não apresenta impacto significativo. Redução da dose é uma alternativa viável para diminuir a incidência de reações adversas sendo clinicamente relevante em alguns casos.

**Palavras-chave:** Neoplasias da mama; Capecitabina; Efeitos colaterais e reações adversas relacionados a medicamentos; Assistência farmacêutica.

### **Abstract**

Capecitabine is a chemotherapy drug widely used in the treatment of metastatic breast cancer. Despite the clinical benefits, adverse events can influence the continuity of therapy. The *on/off* protocol was designed with the intention of optimizing treatment with capecitabine due to a likely reduction in adverse events. Thus, the aim of the study was to describe the incidence of adverse events during the use of standard and *on/off* capecitabine protocols. A retrospective cohort study was carried out, in which 221 patients with metastatic breast cancer were analyzed. The sample was divided into groups and subgroups: A - standard; B - *on/off*; A1 and B1 reduced dose; A2 and B2 full dose. The adverse event with the highest overall incidence (84%) was palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome. Most adverse events showed no statistically significant variation in incidence between groups A and B. A higher incidence of adverse events was observed in patients who underwent full dose in both protocols. Regarding severity, most were classified as grade 1 and there was no statistical difference between groups A and B. The study suggests that switching from standard protocol to *on/off*, with the aim of reducing the incidence and severity of adverse events, does not have a significant impact. Dose reduction is a viable alternative to decrease the incidence of adverse reactions and is clinically relevant in some cases.

**Keywords:** Breast neoplasms; Capecitabine; Drug-related side effects and adverse reactions; Pharmaceutical care.

## Resumen

La capecitabina es un fármaco de quimioterapia ampliamente utilizado en el tratamiento del cáncer de mama metastásico. A pesar de los beneficios clínicos, los eventos adversos pueden influir en la continuidad de la terapia. El protocolo *on/off* se diseñó con la intención de optimizar el tratamiento con capecitabina debido a una probable reducción de los eventos adversos. Por lo tanto, el objetivo del estudio fue describir la incidencia de eventos adversos durante el uso de protocolos estándar y *on/off* de capecitabina. Se realizó un estudio de cohortes retrospectivo, en el que se analizaron 221 pacientes con cáncer de mama metastásico. La muestra fue dividida en grupos y subgrupos: A - estándar; B - encendido/apagado; A1 y B1 dosis reducida; A2 y B2 dosis completa. El evento adverso con mayor incidencia global (84%) fue el síndrome de eritrosiostesia palmar-plantar. La mayoría de los eventos adversos no mostraron una variación estadísticamente significativa en la incidencia entre los grupos A y B. Se observó una mayor incidencia de eventos adversos en los pacientes que recibieron la dosis completa en ambos protocolos. En cuanto a la gravedad, la mayoría se clasificó como grado 1 y no hubo diferencia estadística entre los grupos A y B. El estudio sugiere que el cambio del protocolo estándar a *on/off*, con el objetivo de reducir la incidencia y la gravedad de los eventos adversos, no tiene un impacto significativo. La reducción de dosis es una alternativa viable para disminuir la incidencia de reacciones adversas y es clínicamente relevante en algunos casos.

**Palabras clave:** Neoplasias de mama; Capecitabina; Efectos secundarios y reacciones adversas relacionados con los medicamentos; Cuidado farmacéutico.

## 1. Introdução

O câncer de mama (CM) é considerado um problema de saúde pública no Brasil e no mundo. Segundo estimativas recentes da *International Agency for Research on Cancer* [IARC], foram diagnosticados 2,3 milhões de casos em 2020, ultrapassando pela primeira vez a incidência de câncer de pulmão. No Brasil, sem considerar câncer de pele não melanoma, o CM ocupa a primeira posição da neoplasia mais frequente em mulheres, considerando todas as regiões do país (Ferlay et al., 2021; Schilithz et al., 2019)

O CM, quando detectado nos estágios iniciais, possui alta possibilidade de cura (Harbeck & Gnant, 2017). Existem disparidades substanciais em relação à sobrevida de pacientes com CM entre países desenvolvidos e em desenvolvimento, bem como entre os diferentes grupos sociais dentro desses países. Essas disparidades se devem, em parte, ao acesso desigual ao diagnóstico e às opções de tratamento (WHO, 2021). Apesar dos avanços na detecção precoce e nos métodos de diagnóstico, cerca de 5% a 10% dos casos desta neoplasia são diagnosticados em estágio IV. O câncer de mama metastático (CMM) tem sido alvo de muito estudo para melhor compreensão da heterogeneidade da doença. Osso, pulmão, fígado e cérebro são os principais locais de metástase do CM, dando origem a diferentes prognósticos e respostas à terapia (Kobayashi et al., 2016; Liang et al., 2020)

A quimioterapia paliativa é uma das estratégias disponível para tratar o CMM, que consiste no controle dos sintomas e melhora da qualidade de vida (Hernandez-Aya & Ma, 2016). Nas últimas décadas, houve grande expansão na indicação de quimioterápicos orais, principalmente para tumores sólidos (Mekdad & AlSayed, 2017). A quimioterapia oral proporciona certas vantagens, como redução de custos hospitalares, redução de idas ao ambiente hospitalar, maior tolerabilidade e conforto na administração (Schott et al., 2011).

A capecitabina é um exemplo de antineoplásico administrado pela via oral, é convertido para a fração citotóxica, 5-fluoruracila (5-FU), pela enzima timidina fosforilase, encontrada em altas concentrações no tumor. Esse quimioterápico é amplamente usado no tratamento de câncer de mama, cólon e reto. Em relação ao CMM, apresenta taxa de resposta de 20% a 25% quando usado após exposição a antraciclinas e taxanos (Kamal et al., 2012; Wells et al., 2016).

Pacientes com CMM podem usar a capecitabina a partir de dois principais protocolos: padrão ou *on/off* (Traina et al., 2008). No padrão, o paciente usa 1000 mg/m<sup>2</sup>, duas vezes ao dia, durante 14 dias, seguidos de 7 dias sem o uso, totalizando um ciclo de 21 dias (14/7). Já no esquema *on/off* o ciclo tem duração de 28 dias, dos quais alternam-se 7 dias de uso com 7 dias de pausa (7/7/7/7). A dose recomendada de capecitabina em países ocidentais é de 1000 mg/m<sup>2</sup>, duas vezes ao dia, com possibilidade de ajuste caso o paciente apresente reações adversas grau 2 ou 3 (Buzaid et al., 2021).

O protocolo *on/off* foi desenhado a partir do método matemático Norton-Simon, com a intenção de otimizar o tratamento farmacológico de pacientes com indicação de capecitabina. Embora não haja estudo clínico baseado em monoterapia de capecitabina sob o regime *on/off* na literatura, esse protocolo é comumente prescrito devido a sua boa tolerabilidade e redução de eventos adversos observados na prática clínica diária, como, por exemplo, diarreia, constipação, náusea e, o mais frequente, síndrome de eritrodismestesia palmar-plantar [SEPP] (Traina et al., 2008).

A SEPP é uma reação comum provocada exclusivamente pela quimioterapia exigindo um olhar mais atento e orientações de prevenção bem claras (Cohen, 2017). Ela é caracterizada por formigamentos, ardência, dor, escurecimento e/ou descamação nas mãos e/ou pés. Ulcerações e bolhas podem aparecer em graus mais avançados e também pode ocorrer a perda das impressões digitais dificultando a identificação pessoal (Kwakman et al., 2020).

A persistência de eventos adversos pode resultar em redução significativa de dose ou interrupção do tratamento (Gajria et al., 2012). De acordo com um estudo de fase II, conduzido por Oshaughnessy e colaboradores (2001), aproximadamente 41-61% de pacientes tiveram redução de dose ou suspensão da quimioterapia com capecitabina e 17% descontinuaram, por persistência de eventos adversos. Para que o paciente consiga seguir com a terapia medicamentosa pelo tempo necessário, com adequado manejo dos eventos adversos, enquanto houver benefícios clínicos, é importante orientação, educação e esclarecimento em relação ao tratamento (Ciruelos et al., 2019; Jolly et al., 2012).

Diante desse cenário, é fundamental o acompanhamento farmacoterapêutico, que se baseia na identificação de problemas relacionados a medicamentos e no gerenciamento da farmacoterapia, de modo a resolver ou prevenir resultados negativos no tratamento. O acompanhamento farmacoterapêutico também compreende educação em saúde, visto que tem perspectiva de continuidade, além de incentivar autonomia e responsabilidade através do autocuidado, ajudando a tomada de decisões diárias que envolvem a quimioterapia oral (Gaudard et al., 2016).

Nesse contexto, conhecer o perfil e a incidência das reações adversas apresentadas pelas pacientes, que realizam tratamento com capecitabina, viabilizará uma assistência mais direcionada e eficiente. Sendo assim, o objetivo desse trabalho foi descrever a incidência de eventos adversos em pacientes com CMM, que realizaram tratamento quimioterápico com os protocolos padrão e *on/off* de capecitabina.

## 2. Metodologia

Trata-se de um estudo descritivo, de coorte retrospectivo, realizado num hospital federal do Rio de Janeiro especializado em câncer de mama. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da instituição sob número CAAE 53267421.3.0000.5274.

A população elegível foi de mulheres, com idade acima de 18 anos, diagnosticadas com câncer de mama metastático e em tratamento com o quimioterápico capecitabina, no período 01/08/2020 até 31/10/2021. Os seguintes critérios de exclusão foram considerados: apenas um registro de atendimento de consulta, pacientes que começaram o esquema terapêutico com dose plena e durante o período estudado houve redução superior a 15% da dose, registro de acompanhamento farmacoterapêutico incompleto e análise de causalidade do evento adverso considerada duvidosa para o medicamento em estudo.

Os dados foram obtidos através de pesquisa em prontuários e registros institucionais de acompanhamento farmacoterapêutico baseados no método Dáder adaptado (Dáder et al., 2019). As seguintes variáveis foram coletadas: idade, peso, altura, hábitos sociais, exercício físico, dose de capecitabina prescrita e reações adversas relatadas em consulta farmacêutica.

A população foi dividida em 2 grupos e 4 subgrupos: grupo A - pacientes que fizeram esquema padrão; grupo B - pacientes que fizeram esquema *on/off*. Os grupos foram subdivididos em relação a dose: subgrupos A1 e B1 – pacientes que

usaram dose reduzida em todo período do estudo; subgrupos A2 e B2 – pacientes que usaram a dose plena em todo período estudado.

A dose do medicamento foi calculada conforme a posologia diária recomendada pelo Manual de Oncologia Clínica do Brasil [MOC] e utilizada pela instituição do estudo, 2000 mg/m<sup>2</sup>/dia. Coube ao médico avaliar o quadro clínico de cada paciente e prescrever esquema padrão ou *on/off* com dose plena ou reduzida. Foi considerada dose reduzida quando a dose prescrita foi no mínimo 15% menor em relação a dose calculada.

O índice de massa corpórea [IMC] foi calculado com base no peso e na altura da paciente. Para o cálculo do IMC, foi utilizada a fórmula padrão que se baseia em dividir o peso em quilogramas pelo quadrado da altura em metros. Para classificação da paciente em relação ao seu IMC, foi empregada a proposta das Diretrizes Brasileiras de Obesidade, sendo assim considerado baixo peso se IMC < 18,5 kg/m<sup>2</sup>; peso normal se IMC 18,5 - 24,9 kg/m<sup>2</sup>; sobrepeso se IMC 25 - 29,9 kg/m<sup>2</sup>; obeso I se IMC 30 - 34,9 kg/m<sup>2</sup>; obeso II se IMC 35 - 39,9 kg/m<sup>2</sup>; e obeso III se IMC ≥ 40 kg/m<sup>2</sup> (Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e da Síndrome Metabólica [ABESO], 2016).

O algoritmo de Naranjo foi aplicado a todos os eventos adversos de cada paciente, para determinar a causalidade como definida, provável, possível ou duvidosa (Naranjo et al., 1981). O relato da mesma reação em dois ciclos de quimioterapia foi considerado recorrência dos sintomas após a reexposição ao medicamento.

As reações adversas relatadas como mais incidentes pela bula do medicamento de referência foram classificadas de acordo com a gravidade, tendo como base o *Common Terminology Criteria for Adverse Events* [CTCAE], versão 5.0 (Savarese, 2017). São elas: diarreia, constipação, enjojo, SEPP e mucosite.

A idade foi calculada pela diferença entre o ano do começo do tratamento e o ano de nascimento de cada paciente.

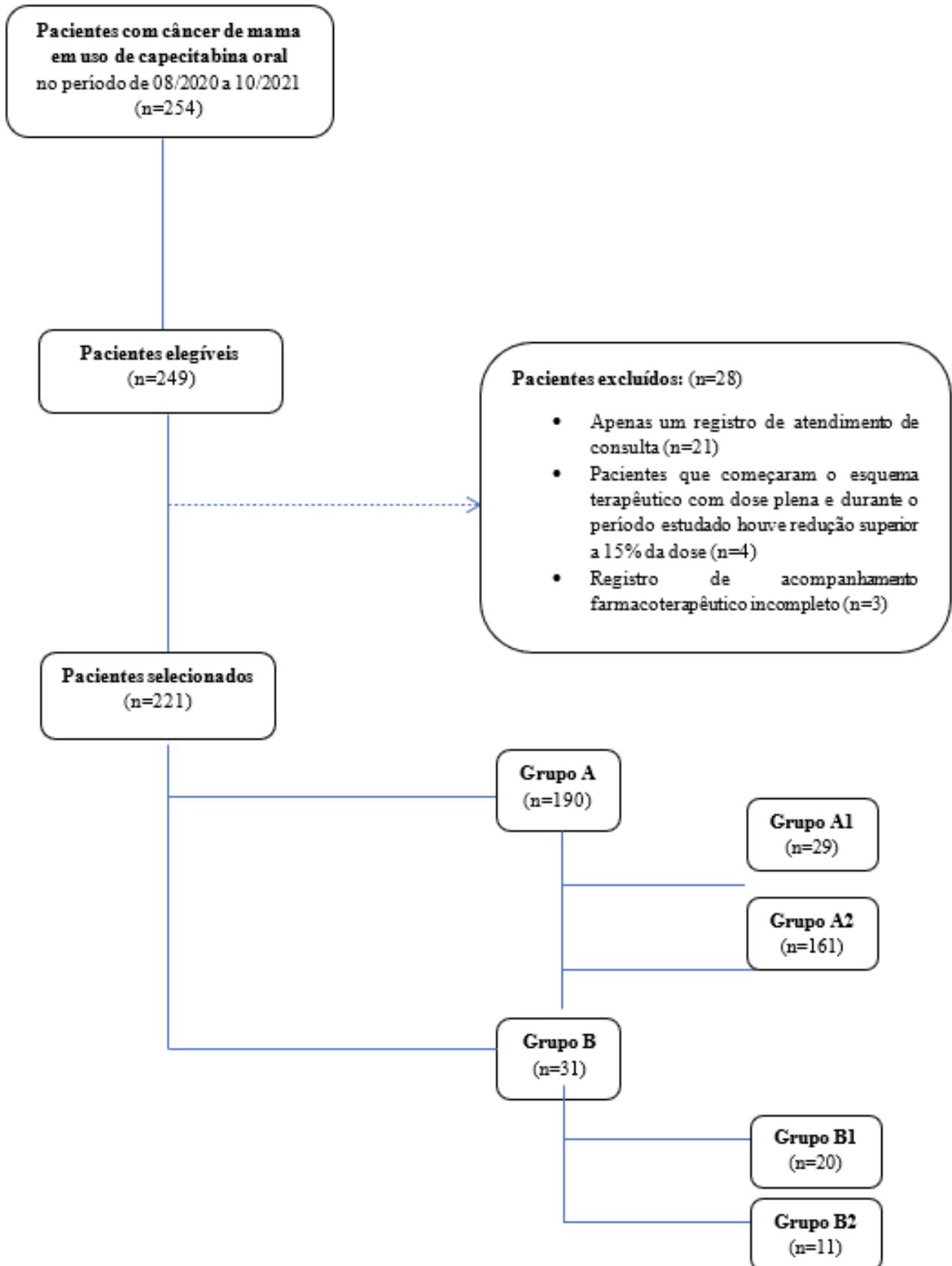
Os dados foram compilados em uma base no programa *Microsoft Office Excel*®. As análises estatísticas foram realizadas no *Stata*®, versão 13.1. Os valores foram considerados estatisticamente significativos quando p < 0,05. O teste de Kolmogorov-Smirnov foi realizado para avaliar a distribuição das variáveis contínuas. Variáveis de distribuição normal foram descritas em média, desvio padrão (DP) e teste T de Student. Para as variáveis não normais foram utilizadas mediana, intervalo interquartil (IIQ, percentis 25 e 75) e teste U de Mann-Whitney. Os números de observações, frequências e o teste Qui-quadrado de Pearson foram usados para as variáveis categóricas.

### 3. Resultados

Foram avaliadas 221 pacientes elegíveis, das quais 190 compuseram o grupo A e 31 o grupo B (**Figura 1**). A amostra total foi composta por pacientes com média de idade de 57 anos e mediana de IMC inicial de 27 kg/m<sup>2</sup>. A menor parte delas relatou residir sozinha (19%), ser tabagista (5,43%), consumir bebida alcoólica (9,95%) e praticar exercício físico (26,37%). Foi observada diferença estatisticamente significativa entre os grupos A e B em relação a idade (p-valor = 0,045) (Tabela 1).

Os sintomas mais incidentes foram SEPP (84%), náuseas (72%), constipação (68%) e fadiga (68%) (Figura 2). A incidência de diarreia, anorexia, parestesia de membros inferiores (MMII) e membros superiores (MMSS), fadiga, tontura, flatulência, xerostomia e cólica foi maior no grupo A. Já a incidência de constipação, náusea, SEPP, mucosite, dor abdominal, cefaleia, alopecia, disgeusia, ressecamento ocular, artralgia, insônia, visão embaçada e dispneia foi maior no grupo B. Houve diferença estatisticamente significativa em relação à incidência de constipação e dispneia entre os grupos (Tabela 2).

Figura 1 – Fluxograma de seleção das pacientes do estudo.



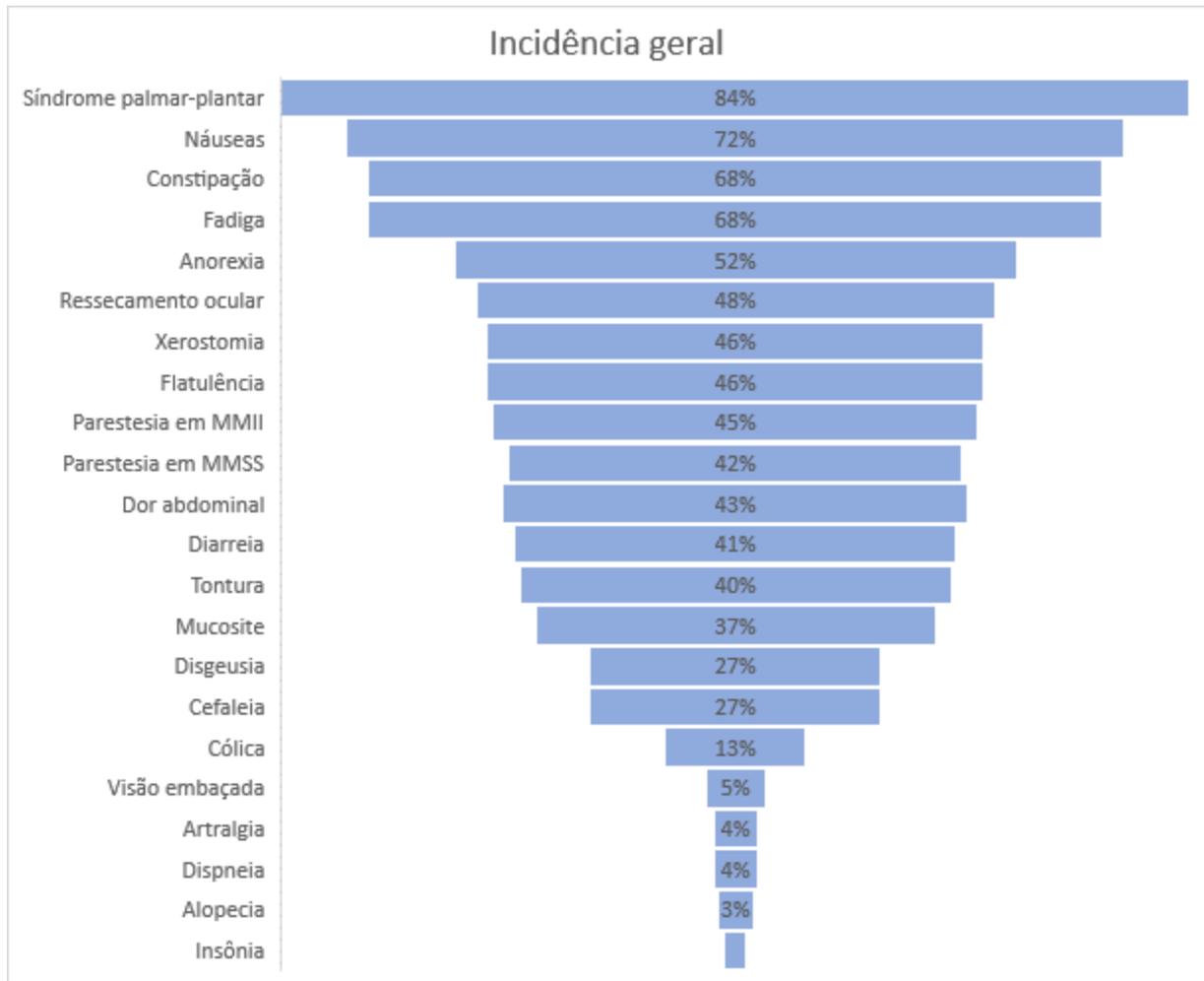
Fonte: Autores.

**Tabela 1:** Características gerais das pacientes com câncer de mama metastático em tratamento quimioterápico com capecitabina, de acordo com o protocolo (n= 221).

Variáveis	Total	Grupo		p-valor
		A (n=190; 86%)	B (n=31; 14%)	
Idade (anos) <sup>a</sup>	57 (±12)	57 (±12)	61 (±10)	<b>0,045</b>
IMC inicial (kg/m <sup>2</sup> ) <sup>b</sup>	27 (24 a 32)	27 (24 a 32)	27 (23 a 32)	0,722
IMC no acompanhamento (kg/m <sup>2</sup> ) <sup>b</sup>	27 (24 a 32)	27 (24 a 32)	27 (23 a 32)	0,727
Reside sozinha <sup>c</sup>	42 (19%)	34 (17,89%)	8 (25,81%)	0,298
Possui acompanhante hospitalar <sup>c</sup>	174 (78,73%)	148 (77,89%)	26 (83,87%)	0,451
Tabagismo <sup>c</sup>	12 (5,43%)	9 (4,74%)	3 (9,68%)	0,260
Consumo de bebida alcoólica <sup>c</sup>	22 (9,95%)	17 (8,95%)	5 (16,30%)	0,216
Prática de exercício <sup>c</sup>	48 (26,37%)	46 (24,21%)	11 (35,48%)	0,183

Nota: n= número de observações; %= frequência; IMC= índice de massa corporal. <sup>a</sup>média/desvio padrão/ Teste t de Student; <sup>b</sup>mediana/intervalo interquartilico/Teste U de Mann-Whitney; <sup>c</sup>número de observações/frequência/X<sup>2</sup> Pearson. Fonte: Autores.

**Figura 2:** Incidência geral de eventos adversos relacionados à quimioterapia com capecitabina em pacientes com câncer de mama metastático (n= 221).



Fonte: Autores.

**Tabela 2:** Incidência de eventos adversos relacionados à quimioterapia com capecitabina em pacientes com câncer de mama metastático, de acordo com o protocolo (n= 221).

Variáveis	Total	Grupo		p-valor <sup>a</sup>
		A (n=190; 86%)	B (n=31; 14%)	
Diarreia	91 (41,18%)	79 (41,58%)	12 (38,71%)	0,763
Constipação	154 (69,68%)	128 (67,37%)	26 (83,87%)	<b>0,047</b>
Náusea	160 (72,40%)	135 (71,05%)	25 (80,65%)	0,260
SEPP	185 (83,71%)	157 (82,63%)	28 (90,32%)	0,278
Mucosite	84 (38,01%)	72 (37,89%)	12 (38,71%)	0,844
Dor abdominal	95 (42,99%)	81 (42,63%)	14 (45,16%)	0,792
Alopecia	6 (2,71%)	5 (2,63%)	1 (3,23%)	0,850
Cefaleia	59 (26,70%)	49 (25,79%)	10 (32,26%)	0,450
Anorexia	116 (52,49%)	102 (53,68%)	14 (45,16%)	0,378
Parestesia nos MMSS	93 (42,08%)	81 (42,63%)	12 (38,71%)	0,682
Parestesia nos MMII	99 (44,80%)	86 (45,26%)	13 (41,94%)	0,730
Fadiga	151 (68,33%)	131 (68,95%)	20 (64,52%)	0,623
Disgeusia	59 (26,70%)	47 (24,71%)	12 (38,71%)	0,103
Tontura	89 (40,27%)	79 (41,58%)	10 (32,26%)	0,327
Flatulência	101 (45,70%)	87 (45,79%)	14 (45,16%)	0,948
Xerostomia	101 (45,70%)	88 (46,32%)	13 (41,94%)	0,650
Ressecamento ocular	107 (48,42%)	91 (47,89%)	16 (51,61%)	0,701
Visão embaçada	13 (5,49%)	11 (5,79%)	2 (6,45%)	0,884
Cólica	28 (12,67%)	26 (13,68%)	2 (6,45%)	0,262
Artralgia	8 (3,62%)	6 (3,16%)	2 (6,45%)	0,363
Dispneia	9 (4,07%)	5 (2,63%)	4 (12,90%)	<b>0,007</b>
Insônia	5 (2,26%)	3 (1,58%)	2 (6,45%)	0,091

Nota: n= número de observações; %= frequência; MMSS = membros superiores; MMII= membros inferiores; SEPP = síndrome de eritrodiseútesia palmar-plantar. <sup>a</sup>número de observações/frequência/X<sup>2</sup> Pearson. Fonte: Autores.

Em relação à gravidade dos eventos adversos, foram majoritariamente classificados como grau 1. Foi observada a mesma incidência de mucosite grau 1 (91,67%) em ambos os grupos. A toxicidade grau 1 para diarreia (91,67% vs. 82,28%), constipação (92,31% vs. 82,03%) e SEPP (85,71% vs. 76,43%) foi mais frequente em pacientes do grupo B. A toxicidade grau 1 para náusea (84% vs. 85,18%) foi mais frequente em pacientes do grupo A. No entanto, não foi observada diferença estatisticamente significativa entre os grupos (Tabela 3).

**Tabela 3:** Gravidade de eventos adversos relacionados à quimioterapia com capecitabina em pacientes com câncer de mama metastático, de acordo com o protocolo.

Variáveis	Total	Grupo		p-valor <sup>a</sup>
		A	B	
<b>Diarreia</b>				
Grau 1	76 (83,52%)	65 (82,28%)	11 (91,67%)	0,637
Grau 2	11 (12,09%)	10 (12,66%)	1 (8,33%)	
Grau 3	4 (4,39%)	4 (5,06%)	0	
Grau 4	0	0	0	
Grau 5	0	0	0	
<b>Constipação</b>				
Grau 1	129 (83,77%)	105 (82,03%)	24 (92,31%)	0,415
Grau 2	23 (14,93%)	21 (16,41%)	2 (7,69%)	
Grau 3	2 (1,30%)	2 (1,56%)	0	
Grau 4	0	0	0	
Grau 5	0	0	0	
<b>Náusea</b>				
Grau 1	136 (85,00%)	115 (85,18%)	21 (84%)	0,871
Grau 2	23 (14,37%)	19 (14,07%)	4 (16,00%)	
Grau 3	1 (0,63%)	1 (0,75%)	0	
<b>SEPP</b>				
Grau 1	144 (77,84%)	120 (76,43%)	24 (85,71%)	0,503
Grau 2	39 (21,08%)	35 (22,29%)	4 (14,29%)	
Grau 3	2 (1,08%)	2 (1,28%)	0	
<b>Mucosite</b>				
Grau 1	77 (91,67%)	66 (91,67%)	11 (91,67%)	0,947
Grau 2	7 (8,33%)	6 (8,33%)	1 (8,33%)	
Grau 3	0	0	0	
Grau 4	0	0	0	
Grau 5	0	0	0	

Nota: n= número de observações; %= frequência; SEPP = síndrome de eritrodismestesia palmar-plantar. <sup>a</sup>número de observações/frequência/ $\chi^2$  Pearson. Fonte: Autores.

Há maior incidência das reações adversas ao usar o protocolo padrão com dose plena com exceção da SEPP (82,76%) e parestesia nos MMII (51,72%) as quais foram mais incidentes em pacientes que fizeram uso de dose reduzida. Apresentou-se diferença estatisticamente significativa, entre os grupos A1 e A2, em relação ao ressecamento ocular (p-valor= 0,048) e cólica (p-valor= 0,020). Em relação aos pacientes que fizeram uso do protocolo *on/off*, existe maior incidência de parestesia nos MMSS (40%) e tontura (35%) naqueles que usaram dose reduzida. Comparando posteriormente o grupo B1 com o grupo B2, foi verificada diferença estatisticamente significativa em náusea (p-valor= 0,050), mucosite (p-valor= 0,032), dor abdominal (p-valor= 0,049), cefaleia (p-valor= 0,040), parestesia nos MMII (p-valor= 0,026), fadiga (p-valor= 0,023), disgeusia (p-valor= 0,022), flatulência (p-valor= 0,049), xerostomia (p-valor= 0,002), visão embaçada (p-valor= 0,018), cólica (p-valor= 0,018), artralgia (p-valor= 0,020) e insônia (p-valor= 0,020) (Tabela 4).

Ao analisar o grupo A1 *versus* o grupo B1, verifica-se diferença estatisticamente significativa entre a incidência de parestesia nos MMII (p-valor= 0,028), constipação (p-valor 0,020) e ressecamento ocular (p-valor= 0,022). Em relação ao grupo A2 *versus* B2, apresentou diferença estatisticamente significativa em relação a incidência de tontura (p-valor 0,050), constipação (p-valor= 0,018), náuseas (p-valor= 0,023), SEPP (p-valor= 0,016), mucosite (p-valor= 0,001), dor abdominal (p-valor= 0,015), cefaleia (p-valor= 0,031), disgeusia (p-valor= 0,001), xerostomia (p-valor= 0,04 0) e artralgia (p-valor= 0,041) (Tabela 4).

**Tabela 4:** Incidência de eventos adversos relacionados à quimioterapia com capecitabina em pacientes com câncer de mama metastático, de acordo com a utilização de dose plena ou reduzida em seus respectivos protocolos (n=221).

Variáveis	Grupo A			Grupo B			p-valor <sup>a</sup> A1 X B1	p-valor <sup>a</sup> A2 X B2
	A1 total reduzida (n= 29)	A2 total plena (n= 161)	p-valor <sup>a</sup> (A1 x A2)	B 1 total reduzida (n= 20)	B2 total plena (n= 11)	p-valor <sup>a</sup> (B1 x B2)		
Diarreia	12 (41,38%)	67 (41,61%)	0,981	7 (35,00%)	5 (45,46%)	0,447	0,412	0,241
Constipação	17 (58,62%)	111 (68,95%)	0,225	16 (80,00%)	10 (90,91%)	0,258	<b>0,020</b>	<b>0,018</b>
Náusea	20 (68,97%)	115 (71,43%)	0,824	15 (75,00%)	10 (90,91%)	<b>0,050</b>	0,128	<b>0,023</b>
SEPP	24 (82,76%)	133 (82,61%)	0,965	17 (85,00%)	11 (100%)	0,146	0,624	<b>0,016</b>
Mucosite	9 (31,03%)	63 (39,13%)	0,441	5 (25,00%)	7 (63,64%)	<b>0,032</b>	0,564	<b>0,001</b>
Dor abdominal	12 (41,38%)	69 (42,86%)	0,882	8 (40,00%)	6 (54,54%)	<b>0,049</b>	0,358	<b>0,015</b>
Alopecia	0	5 (3,11%)	0,336	1 (5,00%)	0	0,524	0,447	0,553
Cefaleia	4 (13,79%)	45 (27,95%)	0,109	5 (25,00%)	5 (45,46%)	<b>0,040</b>	0,247	<b>0,031</b>
Anorexia	13 (44,83%)	89 (55,28%)	0,299	9 (45,00%)	5 (45,46%)	0,814	0,613	0,112
Parestesia nos MMSS	9 (31,03%)	72 (44,72%)	0,170	8 (40,00%)	4 (36,36%)	0,900	0,248	0,211
Parestesia nos MMII	15 (51,72%)	71 (44,10%)	0,448	7 (35,00%)	6 (54,54%)	<b>0,026</b>	<b>0,028</b>	0,125
Fadiga	17 (58,62%)	114 (70,81%)	0,053	11 (55,00%)	9 (81,82%)	<b>0,023</b>	0,883	0,300
Disgeusia	4 (13,79%)	43 (26,71%)	0,138	6 (30,00%)	6 (54,54%)	<b>0,022</b>	0,154	<b>0,001</b>
Tontura	11 (37,93%)	68 (42,24%)	0,665	7 (35,00%)	3 (27,27%)	0,824	0,714	<b>0,050</b>
Flatulência	9 (31,03%)	78 (48,45%)	0,083	8 (40,00%)	6 (54,54%)	<b>0,049</b>	0,542	0,500
Xerostomia	10 (34,48%)	78 (48,45%)	0,165	6 (30,00%)	7 (63,64%)	<b>0,002</b>	0,326	<b>0,040</b>
Ressecamento ocular	9 (31,03%)	82 (50,93%)	<b>0,048</b>	10 (50,00%)	6 (54,54%)	0,514	<b>0,022</b>	0,259
Visão embaçada	0	11 (6,83%)	0,147	0	2 (18,18%)	<b>0,018</b>	0,992	0,182
Cólica	0	26 (16,15%)	<b>0,020</b>	0	2 (18,18%)	<b>0,018</b>	0,992	0,835
Artralgia	0	6 (3,73%)	0,291	0	2 (18,18%)	<b>0,020</b>	0,992	<b>0,041</b>
Dispneia	1 (3,45%)	4 (2,48%)	0,765	2 (10,00%)	1 (18,18%)	0,812	0,747	0,222
Insônia	0	3 (1,86%)	0,459	0	2 (18,18%)	<b>0,020</b>	0,992	0,041

Nota: n= número de observações; %= frequência; MMSS= membros superiores; MMII= membros inferiores; SEPP = síndrome de eritrodismetria palmar-plantar. <sup>a</sup>número de observações/frequência/X<sup>2</sup> Pearson. Fonte: Autores.

Quando comparado a gravidade da toxicidade em relação ao esquema terapêutico e a dose utilizada, pode-se observar diferença estatisticamente significativa em relação a mucosite (p-valor= 0,040) quando comparados os grupos A1 e A2. Ao analisar os grupos B1 e B2 pode-se observar diferença estatisticamente significativa em relação à constipação (p-valor 0,034) e

mucosite (p-valor= 0,042). Em relação aos grupos A1 e B1 foi encontrado diferença estatisticamente significativa em constipação (p-valor 0,045). Entre os grupos A2 e B2 foi observado diferença estatisticamente significativa em relação à diarreia (p-valor 0,040) (Tabela 5).

**Tabela 5:** Gravidade da toxicidade à quimioterapia com capecitabina em pacientes com câncer de mama metastático, de acordo com os subgrupos dose plena ou reduzida em seus respectivos protocolos.

Variáveis	Grupo A			Grupo B			p-valor <sup>a</sup> A1 X B1	p-valor <sup>a</sup> A2 X B2
	A1 total reduzida	A2 total plena	p-valor <sup>a</sup> (A1 x A2)	B 1 Total reduzida	B2 total plena	p-valor <sup>a</sup> (B1 x B2)		
<b>Diarreia</b>								
Grau 1	11 (91,67%)	54 (80,60%)	0,501	6 (85,71%)	5 (100%)	0,078	0,312	<b>0,040</b>
Grau 2	1 (8,33%)	9 (13,43%)		1 (14,29%)	0			
Grau 3	0	4 (6,57%)		0	0			
Grau 4	0	0		0	0			
Grau 5	0	0		0	0			
<b>Constipação</b>								
Grau 1	14 (82,35%)	91 (81,98%)	0,275	16 (100%)	8 (80%)	<b>0,034</b>	<b>0,045</b>	0,851
Grau 2	2 (11,76%)	19 (17,12%)		0	2 (20%)			
Grau 3	1 (5,88%)	1 (0,90%)		0	0			
Grau 4	0	0		0	0			
Grau 5	0	0		0	0			
<b>Náusea<sup>a</sup></b>								
Grau 1	17 (85%)	98 (85,22%)	0,547	12 (80%)	9 (90%)	0,394	0,633	0,425
Grau 2	2 (10%)	17 (14,88%)		3 (20%)	1 (10%)			
Grau 3	0	0		0	0			
<b>SEPP<sup>a</sup></b>								
Grau 1	18 (75%)	102 (76,69%)	0,890	15 (88,24%)	9 (81,82%)	0,858	0,098	0,411
Grau 2	6 (25%)	29 (21,80%)		2 (11,76%)	1 (18,18%)			
Grau 3	0	2 (1,51%)		0	0			
<b>Mucosite<sup>a</sup></b>								
Grau 1	7 (77,78%)	59 (93,65%)	<b>0,040</b>	4 (80%)	7 (100%)	<b>0,042</b>	0,641	0,427
Grau 2	2 (22,22%)	4 (6,35%)		1 (20%)	0			
Grau 3	0	0		0	0			
Grau 4	0	0		0	0			
Grau 5	0	0		0	0			

Nota: n= número de observações; %= frequência; MMSS = membros superiores; MMII= membros inferiores; SEPP = síndrome de eritrodisestesia palmar-plantar. <sup>a</sup>número de observações/frequência/X<sup>2</sup> Pearson. Fonte: Autores.

#### 4. Discussão

De acordo com a Organização Mundial de Saúde, idade superior a 50 anos é um fator de risco para o desenvolvimento de câncer de mama, o que corrobora com a idade média de 57 anos encontrada no presente trabalho (WHO, 2021).

O perfil de IMC observado não apresenta variação significativa durante o acompanhamento dessas pacientes e está de acordo com os resultados de Morrison *et al.*, (2018), que descreveram a população de seu estudo com sobrepeso e obesa. Inatividade física é um fator de risco para o desenvolvimento do câncer de mama. Entretanto, não é possível extrapolar esse dado para a população estudada, visto que muitas pacientes apresentavam dificuldade de locomoção e/ou não podiam praticar atividade física por apresentarem limitações físicas em relação a progressão da doença, ou ao aparecimento de reações adversas como a SEPP. De acordo com o Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva [INCA], (2021), fatores comportamentais e ambientais são bem estabelecidos na literatura como sendo de risco para o câncer de mama, como: ingestão de bebida alcoólica, sobrepeso e obesidade, inatividade física e exposição à radiação ionizante.

O tabagismo é considerado pela IARC como agente carcinogênico com evidência limitada para câncer de mama (Ferlay *et al.*, 2021) o que pode justificar a baixa porcentagem encontrada de pacientes que se declararam tabagistas.

Não foram encontrados na literatura estudos que analisaram se há interação entre álcool e capecitabina. A população estudada tem como característica uma doença avançada, com presença de metástase, onde os principais órgãos afetados são pulmão, fígado e ossos (Weigelt *et al.*, 2005). Dessa forma, a equipe de saúde do hospital não recomenda uso concomitante do medicamento com bebidas alcoólicas, o que pode ter refletido no perfil majoritariamente não etilista.

Quando o paciente é bem esclarecido e/ou possui uma rede de cuidado, geralmente familiar, tende a seguir melhor as orientações da equipe de saúde em relação ao tratamento quimioterápico. Isso facilita o processo, que objetiva minimizar os eventos adversos com consequente melhora dos sintomas e manutenção da qualidade de vida (Schott *et al.*, 2011; Silva *et al.*, 2011). Dessa forma, não residir sozinha e possuir um acompanhante no ambiente hospitalar são fatores que favorecem melhor entendimento das informações passadas pelos profissionais de saúde, favorecendo o uso correto dos medicamentos (Fernández-Ribeiro *et al.*, 2017; Silva *et al.*, 2011).

A dose de capecitabina recomendada para países ocidentais é de 1000 mg/m<sup>2</sup> duas vezes ao dia e para países orientais é de 1250 mg/m<sup>2</sup> duas vezes ao dia. Essa diferença se deve, segundo Haller *et al.*, (2008), à tolerabilidade de cada paciente, que pode estar associada a fatores regionais e polimorfismos genéticos. De acordo com Midgley *et al.*, (2008), não há inferioridade em relação a eficácia entre pacientes que usaram doses diárias de 2000 mg/m<sup>2</sup> e 2500 mg/m<sup>2</sup>. A dose usada no tratamento quimioterápico das pacientes no INCA segue a recomendação para países ocidentais.

Não foi encontrado na literatura estudos que avaliaram a incidência de eventos adversos com uso de monoterapia de capecitabina sendo a dose de 2000mg/m<sup>2</sup> ao dia. Scheithauer *et al.*, (2003) e Fernández-Ribeiro *et al.*, (2017) avaliaram o perfil toxicológico desse medicamento com a dose de 2500mg/m<sup>2</sup>. Fernández-Ribeiro *et al.*, (2017) observaram, 33% de toxicidade dermatológica, 14% de dor abdominal, 26% de fadiga, 25% de diarreia. Scheithauer *et al.*, (2003) descreveram, 15% a 20% de SEPP, 10% de diarreia, 5% de fadiga e 2% de estomatite. Pode-se observar maior incidência de eventos adversos no presente trabalho em relação aos estudos de referência mesmo com uma dose menor.

Em relação à gravidade, Huang *et al.*, (2012), encontraram 14,1% de SEPP grau 3 na amostra usando dose de 2000 mg/m<sup>2</sup>, contrapondo-se a 1,51% encontrado nesse trabalho. Scheithauer *et al.*, (2003) e Fernández-Ribeiro *et al.*, (2017), usando dose de 2500mg/m<sup>2</sup>, relataram predominância de eventos adversos grau 1, sendo semelhante ao encontrado nesse estudo. Esse dado referente à gravidade evidencia um bom controle da toxicidade proveniente da quimioterapia, que é realizado com o auxílio de medicamentos de suporte, orientação e educação em saúde.

Embora constipação tenha sido um evento adverso com alta incidência, as pacientes estudadas são metastáticas. No CMM é comum o uso de opioides para controle da dor e dispnéia, conforme já descrito na literatura, essa classe de medicamentos possui alta incidência de constipação, podendo ser um fator de confundimento no resultado encontrado (Prichard et al., 2016).

A maioria dos eventos adversos não apresentou variação estatisticamente significativa entre os grupos A e B contrariando o encontrado na literatura. O modelo matemático de Norton-Simon prevê que o uso de capecitabina superior a 7 dias consecutivos colabora para aumento da toxicidade. Traina et al., (2008) sugerem que o uso do protocolo *on/off* é uma boa alternativa para minimizar os eventos adversos e seguir sem prejuízo clínico durante o tratamento. Suresh et al., (2020) realizaram um estudo retrospectivo que demonstrou eficácia similar entre o uso dos protocolos padrão e *on/off* em um grupo específico de pacientes, de uma única instituição. Não foram encontradas na literatura evidências a respeito da semelhança de eficácia entre os protocolos em maior escala.

Segundo Suresh et al., (2020), pode haver necessidade de diminuir a dose de capecitabina durante o tratamento para minimizar o aparecimento de eventos adversos. Os autores descrevem ainda que a redução de dose pode melhorar a tolerabilidade das pacientes em relação à toxicidade inerente à quimioterapia, corroborando o encontrado nesse estudo, uma vez que os grupos que usaram dose plena nos protocolos padrão e *on/off*, apresentaram maior incidência de reações adversas. Entretanto não foi encontrado um estudo que demonstre qual a dose mínima eficaz de capecitabina visto que a manutenção da dose plena pode estar relacionada a uma melhor resposta à quimioterapia.

Embora haja um protocolo específico para graduar as reações na instituição, as consultas foram realizadas por mais de um profissional farmacêutico, o que agrega subjetividade individual na interpretação da gravidade das reações. Esse estudo foi realizado apenas em uma instituição e, embora tenha um razoável número de pacientes, pode não representar o todo se aplicado a outros hospitais que realizem esse tipo de acompanhamento.

## 5. Conclusão

Sendo assim, o estudo sugere que a troca de protocolo padrão para o *on/off*, com o objetivo de reduzir incidência e gravidade dos eventos adversos, não apresenta impacto significativo. Se faz importante ressaltar que a redução da dose é uma alternativa viável para diminuir a incidência de reações adversas sendo clinicamente relevante em alguns casos. Comparar a eficácia dos diferentes protocolos e avaliar a incidência das reações adversas em populações heterogêneas com câncer de mama se faz necessário em trabalhos futuros.

## Referências

- Buzaid, A. C., Maluf, F. C., Jr., W. N. W., & Barrios, C. H. (2021). *Manual de Oncologia Clínica do Brasil*. <https://mocbrasil.com/>
- Ciruelos, E. M., Díaz, M. N., Isla, M. D., López, R., Bernabé, R., González, E., & Ponce, S. (2019). Patient preference for oral chemotherapy in the treatment of metastatic breast and lung cancer. *Eur J Cancer Care (Engl)*, 28(6), e13164. <https://doi.org/10.1111/ecc.13164>
- Cohen, P. R. (2017). Capecitabine-Associated Loss of Fingerprints: Report of Capecitabine-Induced Adermatoglyphia in Two Women with Breast Cancer and Review of Acquired Dermatoglyphic Absence in Oncology Patients Treated with Capecitabine. *Cureus*, 9(1), e969. <https://doi.org/10.7759/cureus.969>
- Ferlay, J., M. E., F. L., M. C., L. M., M., P., F. B. (2021). *World Cancer Day: Breast cancer overtakes lung cancer in terms of number of new cancer cases worldwide*. [PRESS RELEASEN° 294]. <https://gco.iarc.fr/today/>
- Fernández-Ribeiro, F., Olivera-Fernández, R., & Crespo-Diz, C. (2017). Adherence and safety study in patients on treatment with capecitabine. *Farmacia Hospitalaria*, 41, 204-221.
- Gajria, D., Gonzalez, J., Feigin, K., Patil, S., Chen, C., Theodoulou, M., & Traina, T. A. (2012). Phase II trial of a novel capecitabine dosing schedule in combination with lapatinib for the treatment of patients with HER2-positive metastatic breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*, 131(1), 111-116. <https://doi.org/10.1007/s10549-011-1749-y>
- Gaudard, A. M. Y. S., Melo, A. C. d., Correr, C. J., Rocha, C. E. d., Galato, D., Junior, D. P. d. L., & Silva, W. B. d. (2016). *serviços farmacêuticos diretamente destinados ao paciente, à família e à comunidade*. PROFAR.

- Harbeck, N., & Gnant, M. (2017). Breast cancer. *Lancet*, 389(10074), 1134-1150. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(16\)31891-8](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(16)31891-8)
- Hernandez-Aya, L. F., & Ma, C. X. (2016). Chemotherapy principles of managing stage IV breast cancer in the United States. *Chin Clin Oncol*, 5(3), 42. <https://doi.org/10.21037/cco.2016.04.01>
- Huang, H., Jiang, Z., Wang, T., Zhang, S., Bian, L., Cao, Y., & Song, S. (2012). Single-agent capecitabine maintenance therapy after response to capecitabine-based combination chemotherapy in patients with metastatic breast cancer. *Anticancer Drugs*, 23(7), 718-723. <https://doi.org/10.1097/CAD.0b013e328351802e>
- Jolly, T., Williams, G. R., Jones, E., & Muss, H. B. (2012). Treatment of metastatic breast cancer in women aged 65 years and older. *Womens Health (Lond)*, 8(4), 455-469; quiz 470-451. <https://doi.org/10.2217/whe.12.18>
- Kamal, A. H., Camacho, F., Anderson, R., Wei, W., Balkrishnan, R., & Kimmick, G. (2012). Similar survival with single-agent capecitabine or taxane in first-line therapy for metastatic breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*, 134(1), 371-378. <https://doi.org/10.1007/s10549-012-2037-1>
- Kobayashi, K., Ito, Y., Matsuura, M., Fukada, I., Horii, R., Takahashi, S., & Hatake, K. (2016). Impact of immunohistological subtypes on the long-term prognosis of patients with metastatic breast cancer. *Surg Today*, 46(7), 821-826. <https://doi.org/10.1007/s00595-015-1252-x>
- Kwakman, J. J. M., Elshot, Y. S., Punt, C. J. A., & Koopman, M. (2020). Management of cytotoxic chemotherapy-induced hand-foot syndrome. *Oncol Rev*, 14(1), 442. <https://doi.org/10.4081/oncol.2020.442>
- Liang, Y., Zhang, H., Song, X., & Yang, Q. (2020). Metastatic heterogeneity of breast cancer: Molecular mechanism and potential therapeutic targets. *Semin Cancer Biol*, 60, 14-27. <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2019.08.012>
- Mekdad, S. S., & AlSayed, A. D. (2017). Towards safety of oral anti-cancer agents, the need to educate our pharmacists. *Saudi Pharm J*, 25(1), 136-140. <https://doi.org/10.1016/j.jsps.2015.06.007>
- Naranjo, C. A., Busto, U., Sellers, E. M., Sandor, P., Ruiz, I., Roberts, E. A., & Greenblatt, D. J. (1981). A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther*, 30(2), 239-245. <https://doi.org/10.1038/clpt.1981.154>
- Prichard, D., Norton, C., & Bharucha, A. E. (2016). Management of opioid-induced constipation. *Br J Nurs*, 25(10), S4-5, s8-11. <https://doi.org/10.12968/bjon.2016.25.10.S4>
- Savarese, D. M. (2017). *Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)* (Vol. 5).
- Scheithauer, W., McKendrick, J., Begbie, S., Borner, M., Burns, W. I., Burris, H. A., & Twelves, C. (2003). Oral capecitabine as an alternative to i.v. 5-fluorouracil-based adjuvant therapy for colon cancer: safety results of a randomized, phase III trial. *Ann Oncol*, 14(12), 1735-1743. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdg500>
- Schilithz, A. O. C., Lima, F. C. d. S. d., Oliveira, J. F. P., Santos, M. d. O., & Rebelo, M. S. (2019). *Estimativa | 2020 Incidência de Câncer no Brasil* (M. d. Saúde, Ed.).
- Schott, S., Schneeweiss, A., Reinhardt, J., Bruckner, T., Domschke, C., Sohn, C., & Eichbaum, M. H. (2011). Acceptance of oral chemotherapy in breast cancer patients - a survey study. *BMC Cancer*, 11, 129. <https://doi.org/10.1186/1471-2407-11-129>
- Silva, N. L. d., Ribeiro, E., Navarro, J. L., & Zanini, A. C. (2011). Compliance with treatment: related-issues and insights for pharmacist intervention. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 47, 1-12.
- Suresh, A., Ganju, A., Morgan, E., Palettas, M., Stephens, J. A., Liu, J., & Williams, N. (2020). Efficacy of different dosing schedules of capecitabine for metastatic breast cancer: a single-institution experience. *Invest New Drugs*, 38(5), 1605-1611. <https://doi.org/10.1007/s10637-020-00891-9>
- Traina, T. A., Theodoulou, M., Feigin, K., Patil, S., Tan, K. L., Edwards, C., & Hudis, C. (2008). Phase I study of a novel capecitabine schedule based on the Norton-Simon mathematical model in patients with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol*, 26(11), 1797-1802. <https://doi.org/10.1200/jco.2007.13.8388>
- Weigelt, B., Peterse, J. L., & van 't Veer, L. J. (2005). Breast cancer metastasis: markers and models. *Nat Rev Cancer*, 5(8), 591-602. <https://doi.org/10.1038/nrc1670>
- Wells, B., DiPiro, J., Schwighammer, T., & DiPiro, C. (2016). Pharmacotherapy Handbook. In (9 ed., pp. 901): MC Graw Hill Education Artmed.
- World Health Organization. (2021). The ATC classification structure and principles. Recuperado de [http://www.whooc.no/atc\\_ddd\\_index/](http://www.whooc.no/atc_ddd_index/).