



**MINISTÉRIO DA DEFESA  
EXÉRCITO BRASILEIRO  
HOSPITAL CENTRAL DO EXÉRCITO  
Hospital General Médico Severiano da Fonseca**

**LEONARDO RANGEL DE PAULA**

**REAÇÕES ADVERSAS À CAPECITABINA EM MONOTERAPIA DURANTE O  
TRATAMENTO DE PACIENTES ONCOLÓGICOS  
NO HOSPITAL CENTRAL DO EXÉRCITO**

**RIO DE JANEIRO**

**2024**

**LEONARDO RANGEL DE PAULA**

**REAÇÕES ADVERSAS À CAPECITABINA EM MONOTERAPIA DURANTE O  
TRATAMENTO DE PACIENTES ONCOLÓGICOS  
NO HOSPITAL CENTRAL DO EXÉRCITO**

Trabalho de Conclusão de Residência  
apresentado ao Hospital Central do Exército  
como requisito parcial para a conclusão do  
*programa de residência multiprofissional em  
oncologia.*

Orientador: MSc. Claudiana de Jesus  
Felismino

Coorientador: MSc. Cristovão de Sousa Alves

**RIO DE JANEIRO**

**2024**

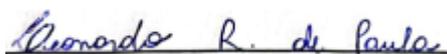
CATALOGAÇÃO NA FONTE  
HOSPITAL CENTRAL DO EXÉRCITO/BIBLIOTECA

R196 Rangel de Paula, Leonardo.  
Reações adversas á capecitabina em monoterapia durante o tratamento de pacientes oncológicos no Hospital Central do Exército / Leonardo Rangel de Paula. – Rio de Janeiro, 2024.  
65 páginas.  
Orientador (a): Claudiana de Jesus Felismino  
Coorientadores: Cristovão Sousa Alves  
Trabalho de Conclusão de Curso (especialização) – Hospital Central do Exército, Divisão de Ensino e Pesquisa, 2024.  
Referências: f. 52-57

1. CÂNCER . 2. QUIMIOTERAPIA. 3. REAÇÕES ADVERSAS. I. Claudiana de Jesus Felismino (Orientador). II. Hospital Central do Exército. III. Título.

CDD 616.99

Autorizo, apenas para fins acadêmicos e científicos, a reprodução total ou parcial deste trabalho.



Assinatura

05/03/2024

Data

LEONARDO RANGEL DE PAULA



MINISTÉRIO DA DEFESA  
EXÉRCITO BRASILEIRO  
CML 1ºRM  
HOSPITAL CENTRAL DO EXÉRCITO  
(Hospital Real Militar e Ultramar)(1769)

**ATA DE DEFESA DO TRABALHO DE CONCLUSÃO DE RESIDÊNCIA DO PROGRAMA DE RESIDÊNCIA MULTIPROFISSIONAL EM ONCOLOGIA DO HOSPITAL CENTRAL DO EXÉRCITO**

EB: 64574.005003/2024-01

Aos 07 dias do mês de fevereiro de 2024 reuniu-se a banca examinadora do Trabalho de Conclusão de Residência de LEONARDO RANGEL DE PAULA, apresentado como requisito parcial de conclusão do Programa de Residência Multiprofissional em Oncologia do Hospital Central do Exército, intitulado "REAÇÕES ADVERSAS INDUZIDAS PELO TRATAMENTO COM CAPECITABINA EM REGIME DE MONOTERAPIA PARA PACIENTES ONCOLÓGICOS NO HOSPITAL CENTRAL DO EXÉRCITO". Compuseram a banca examinadora os professores Me. CLAUDIANA DE JESUS FELISMINO (orientadora), Dra. GABRIELA REIS PEREIRA DE OLIVEIRA (avaliador 1), Me. Filipe Leal Portilho (avaliador 2). Após a arguição da discente, os componentes da banca reuniram-se reservadamente e decidiram por:

- APROVAR, com conceito 99, o trabalho de conclusão de residência.
- NÃO APROVAR, com conceito \_\_\_\_\_, o trabalho de conclusão de residência.
- APROVAR COM RESTRIÇÕES, com conceito \_\_\_\_\_, o trabalho de conclusão de residência. Dessa forma, a aluna se compromete a realizar as correções indicadas pelos membros da banca, bem como a orientadora se compromete a verificar se as alterações foram devidamente realizadas.

E, nada mais havendo a registrar, lavro o presente documento que segue por todos os membros assinado.

Presidente (orientador): Claudiana de Jesus Felismino

Co-orientador: Filipe Leal Portilho

Avaliador 1: Gabriela Reis Pereira de Oliveira

Avaliador 2: Filipe Leal Portilho

Residente: Leonardo R. de Paula

## **AGRADECIMENTOS**

Aos meus pais, por toda força, apoio e base que me fornecem desde sempre.

À minha irmã, cuja presença encorajadora foi um alicerce importante.

Às minhas amigas Carolina, Alice e Gabrielle por compartilharem comigo as alegrias e desafios dessa jornada acadêmica.

Aos meus orientadores, Claudiana e Cristovão, cuja orientação e apoio foram essenciais para sucesso deste trabalho.

Aos meus queridos amigos, de turma e de vida, por todo companheirismo e maravilhoso tempo juntos. Nossos momentos de descontração foram fundamentais para nos sustentarmos.

Ao Setor de Farmácia Hospitalar do Hospital Central do Exército, pela rotina profissional e disponibilização para realização deste projeto.

Aos meus preceptores de categoria, que forneceram não só apoio técnico, assim como importantes ensinamentos ao longo do meu desenvolvimento profissional.

À Coordenação do Programa de Residência Multiprofissional em Oncologia por todo o suporte fornecido a nós residentes durante o programa.

Obrigado!

## RESUMO

O câncer é um problema de saúde mundial, compreendendo um conjunto de mais de 100 tipos de doenças malignas, sendo reportado como a segunda causa de morte em todo o mundo. O tratamento do câncer pode ocorrer principalmente através de cirurgia, quimioterapia ou radioterapia. A quimioterapia é utilizada como terapia nos mais variados tipos de câncer, porém o surgimento de reações adversas é bastante comum, em alguns casos graves, sendo necessário interrupção do tratamento ou ajuste de dose para recuperação do paciente. A capecitabina é um quimioterápico administrado por via oral, tendo indicação para câncer de mama, colorretal e gástrico, em monoterapia, ou em combinação com outros medicamentos. A terapia com capecitabina pode acarretar várias reações adversas, que em sua maioria são reversíveis. Com isso, a identificação e manejo dessas reações são de extrema importância para melhorar a qualidade de vida e segurança no tratamento desses pacientes. O presente estudo teve por objetivo identificar e avaliar reações adversas induzidas por capecitabina através de uma entrevista semi- estruturada em pacientes oncológicos do Hospital Central do Exército (HCE). Os resultados demonstraram que nove pacientes realizavam tratamento com capecitabina em regime de monoterapia durante o período de realização do estudo. O câncer colorretal foi a mais frequente nos pacientes (n= 5; 56%). A síndrome mão-pé foi a reação adversa mais reportada (n=8 ; 89%), seguido pela fadiga (n= 6; 67%), hiperpigmentação da mucosa oral (n= 4; 44%), diarreia (n= 4; 44%), náuseas (n=3; 33%), cefaleia (n= 3; 33%), parestesia (n= 2; 22%) e dor abdominal (n=1 ; 11%). As reações adversas descritas que foram classificadas como de maior severidade foram a SMP e fadiga. O estudo demonstrou que as reações adversas induzidas pela capecitabina são comuns em pacientes oncológicos, e a identificação dessas reações é fundamental para garantir o sucesso da terapia medicamentosa, além de garantir a segurança dos pacientes.

**PALAVRAS-CHAVE:** Câncer. Quimioterapia. Capecitabina. Reações adversas. Farmacovigilância. Identificação.

## ABSTRACT

Cancer is a global health problem, comprising a set of more than 100 types of malignant diseases, being reported as the second cause of death worldwide. Cancer treatment can occur mainly through surgery, chemotherapy or radiotherapy. Chemotherapy is used as therapy for the most varied types of cancer; however, the emergence of adverse reactions is quite common, in some serious cases, requiring interruption of treatment or dose adjustment for the patient's recovery. Capecitabine is an orally administered chemotherapy drug indicated for breast, colorectal and gastric cancer, as monotherapy or in combination with other drugs. Capecitabine therapy can cause several adverse reactions, most of which are reversible. Therefore, the identification and management of this information is extremely important to improve the quality of life and safety in the treatment of these patients. The present work aimed to identify and evaluate adverse reactions caused by Capecitabine through a semi-structured interview in oncology patients at the Army Central Hospital (HCE). The results demonstrated that 9 patients underwent treatment with capecitabine as a monotherapy during the interview period. Colorectal cancer was the most common in patients (n= 5; 56%). Hand-foot syndrome (HPS) was the most frequently reported adverse event (n=8 ; 89%), followed by fatigue (n= 6; 67%), , hyperpigmentation of the oral mucosa and diarrhea (n= 4; 44%), nausea (n=3; 33%), , headache and paresthesia (n= 2; 22%) , and abdominal pain (n=1 ; 11%). . The reported adverse reactions that were graded with greater severity were PMS and fatigue. The work demonstrated that adverse reactions caused by capecitabine are common in cancer patients, and the identification of these reactions is essential to ensure the success of drug therapy, in addition to ensuring patient safety.

**KEYWORDS:** Cancer. Chemotherapy. Capecitabine. Adversarial reactions.

Pharmacovigilance. Identification.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

### FIGURAS

Figura 1- Número estimado de novos casos de câncer em 2020 no mundo .....	15
Figura 2- Distribuição proporcional dos dez tipos de câncer mais incidentes estimados para o triênio de 2023-2025 por sexo, exceto pele não melanoma.....	16
Figura 3- Via metabólica de conversão da capecitabina em 5-fluorouracila.....	19
Figura 4- síndrome mão-pé, com eritema nas palmas das mãos, identificada em um paciente em uso de capecitabina .....	23
Figura 5- Aspecto clínico de manchas hiperpigmentadas na região oral de paciente em uso de capecitabina .....	23
Figura 6- Fluxograma de prescrição e dispensação de medicamentos oncológicos orais no HCE .....	35
Figura 7- Diagnóstico dos pacientes entrevistados .....	40
Figura 8- Frequência das reações adversas reportados .....	42
Figura 9- Graduação das reações adversas reportados.....	44
Figura 10- Causalidade das reações adversas reportadas.....	47

## LISTA DE QUADROS E TABELAS

Quadro 1- Classificação das reações adversas proposta por Wills e Brown .....	21
Quadro 2- Graduação de eventos adversos segundo o Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v5.0, publicado em 2017 .....	30
Quadro 3- <i>Algoritmo</i> proposto por Naranjo, utilizado para determinação de causalidade de reações adversas a medicamentos.....	31
Quadro 4- Somatório de scores proposto por Naranjo <i>et al</i> 1981 .....	32
Quadro 5- Informações dos pacientes coletadas durante as entrevistas.....	39
Quadro 6- Informações coletadas sobre as doses administradas .....	41
Quadro 7- Perguntas selecionadas do algoritmo de Naranjo .....	46

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

Anvisa	Agência Nacional de Vigilância sanitária
CADT	Centro de Apoio ao diagnóstico e tratamento
CNMM	Centro Nacional de Monitorização de Medicamentos
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DEP	Divisão de Ensino e Pesquisa
DPD	Dihidropirimidina- desidrogenase
DPYS	Gene que codifica a enzima Dihidropirimidina- desidrogenase
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
GFARM	Gerência de Farmacovigilância
HCE	Hospital Central do Exército
INCA	Instituto Nacional do Câncer
NCI	<i>National Cancer Institute</i>
NIH	<i>National Institutes of Health</i>
NOTIVISA	Sistema Nacional de notificação de eventos adversos
OMS	Organização Mundial da Saúde
RAMs	Reações adversas a medicamentos
SMP	Síndrome cutânea mão-pé
SINAF	Sistema Nacional de Farmacovigilância
SINEPS sentinela	Sistema de notificação de eventos adversos para hospitais
SISFARMACO	Sistema de notificações de eventos adversos para usuários
TS	Timidilato sintetase
TYS	Gene que codifica a timidilato sintetase
5-FU	5-Fluorouracil
5-DFCR	5-desoxi-5- fluoricitidina
5-DFUR	5-desoxi-5-fluorouridina

## SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO.....</b>	<b>13</b>
<b>1.1. Câncer .....</b>	<b>13</b>
<b>1.1.1. Carcinogênese e epidemiologia do câncer .....</b>	<b>14</b>
<b>1.1.2. Formas de tratamento .....</b>	<b>16</b>
<b>1.1.3. Tratamento quimioterápico .....</b>	<b>18</b>
<b>1.2. Capecitabina .....</b>	<b>19</b>
<b>1.3. Reações adversas medicamentosas (RAM's).....</b>	<b>20</b>
<b>1.3.1. Reações adversas relacionadas ao tratamento com capecitabina.....</b>	<b>22</b>
<b>1.4. Histórico e importância da farmacovigilância .....</b>	<b>24</b>
<b>1.4.1. Desenvolvimento da Farmacovigilância no Brasil .....</b>	<b>25</b>
<b>1.4.2. Farmacovigilância na Utilização de medicamentos (Estudos Fase IV)...</b>	<b>27</b>
<b>1.4.3. Farmacovigilância na prática clínica e Atuação do farmacêutico.....</b>	<b>28</b>
<b>1.5. Graduação de Reações adversas.....</b>	<b>29</b>
<b>1.6. Avaliando Causalidade das RAM's.....</b>	<b>30</b>
<b>1.7. Métodos de detecção de RAM's.....</b>	<b>32</b>
<b>2. JUSTIFICATIVA .....</b>	<b>33</b>
<b>3. OBJETIVOS.....</b>	<b>34</b>
<b>3.1. Objetivo geral.....</b>	<b>34</b>
<b>3.2. Objetivos específicos .....</b>	<b>34</b>
<b>4. METODOLOGIA .....</b>	<b>34</b>
<b>4.1. Local de pesquisa .....</b>	<b>34</b>
<b>4.2. Rotina de dispensação de medicamentos oncológicos orais .....</b>	<b>35</b>
<b>4.3. Tipo de estudo .....</b>	<b>35</b>
<b>4.4. Participantes .....</b>	<b>35</b>
<b>4.5. Instrumento de avaliação .....</b>	<b>36</b>
<b>4.6. Procedimento de coleta de dados.....</b>	<b>36</b>
<b>4.7. Procedimento de análise de dados.....</b>	<b>36</b>
<b>4.8. Aspectos Éticos .....</b>	<b>37</b>
<b>4.9. Orçamento da pesquisa .....</b>	<b>38</b>
<b>5. RESULTADOS E DISCUSSÃO.....</b>	<b>38</b>
<b>5.1. Perfil dos pacientes entrevistados.....</b>	<b>38</b>

<b>5.2. Dose administrada e efeitos adversos reportados .....</b>	<b>41</b>
<b>5.3. Determinação de causalidade através do algoritmo de naranjo.....</b>	<b>45</b>
<b>5.4. Importância e o papel do farmacêutico no acompanhamento e monitoramento das reações adversas.....</b>	<b>48</b>
<b>6. CONCLUSÃO .....</b>	<b>48</b>
<b>REFERÊNCIAS .....</b>	<b>49</b>
<b>APÊNDICES E ANEXOS .....</b>	<b>54</b>
<b>APÊNDICE A- Formulário de coleta de dados.....</b>	<b>54</b>
<b>APÊNDICE B- Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.....</b>	<b>58</b>
<b>ANEXO I- Parecer consubstanciado do Comitê de Ética em Pesquisa .....</b>	<b>60</b>

# 1. INTRODUÇÃO

## 1.1. Câncer

O câncer é um termo geral utilizado para definir um grupo de doenças que têm em comum o crescimento desordenado das células, podendo invadir tecidos vizinhos ou se espalhar para órgãos a distância (metástases), utilizando-se da circulação sanguínea e/ou linfática, sendo a capacidade invasiva do câncer a principal causa de letalidade pela doença (Suhail et al., 2019). As células sadias que formam os diversos tecidos do nosso corpo se multiplicam e morrem de maneira ordenada, porém, nem todas são iguais, algumas nunca se dividem, como os neurônios, e outras se multiplicam rapidamente, como as células do tecido epitelial (INCA, 2020). O crescimento das células cancerosas é diferente, em vez de morrerem, elas continuam proliferando de forma descontrolada e não regulada, formando novas células cancerosas (FEITELSON et al., 2015).

No crescimento das células no tecido normal, tem-se um aumento localizado e rigidamente controlado, podendo ser estimulado por mecanismos fisiológicos ou patológicos (FEITELSON et al., 2015). São exemplos de crescimento celular causados por estímulos fisiológicos ou patológicos a hiperplasia, metaplasia e displasia, sendo essas anormalidades reversíveis na maioria dos casos (GOLDENRING; MILLS, 2022; RANGANATHAN; KAVITHA, 2019).

No câncer ocorre um crescimento descontrolado anormal no tecido, com desenvolvimento quase independente, persistindo mesmo após o término dos estímulos que o provocaram (FEITELSON et al., 2015). Um exemplo desse crescimento descontrolado e autônomo são as neoplasias, que são definidas como um crescimento anormal, fugindo parcialmente ou totalmente do controle do organismo, e podendo ser classificadas como benignas ou malignas (MALEY et al., 2017; PATRIARCA; PINI; CONTI, 2020). As neoplasias benignas ou tumores benignos possuem células semelhantes às do tecido de origem, que crescem de forma organizada e lenta, apresentando limites bem definidos. Elas não são capazes de invadir tecidos vizinhos ou órgãos a distância, mas podem comprimir órgãos adjacentes (INCA, 2020).

Com relação as neoplasias malignas ou tumores malignos, estes possuem células bem diferenciadas em relação as células do tecido normal (células anaplásicas), além de se caracterizarem pelo seu rápido crescimento, sendo capazes de invadir tecidos vizinhos e

provocar metástases, podendo ser resistentes aos tratamentos e provocar morte do indivíduo (MALEY et al., 2017; PATRIARCA; PINI; CONTI, 2020).

O câncer pode ser classificado segundo sua localização no órgão de origem. O câncer não invasivo ou carcinoma *in situ* ocorre quando as células neoplásicas estão somente na camada de tecido na qual se desenvolveram inicialmente e ainda não se disseminaram (WARD et al., 2015). Contudo, no câncer invasivo as células neoplásicas já invadiram outras camadas do órgão de origem, podendo invadir estruturas vizinhas e se disseminar pela corrente sanguínea e/ou linfática para outras partes do corpo. Essa capacidade invasiva é responsável pela dificuldade de abordagem cirúrgica em alguns casos (WARD et al., 2015; INCA, 2020).

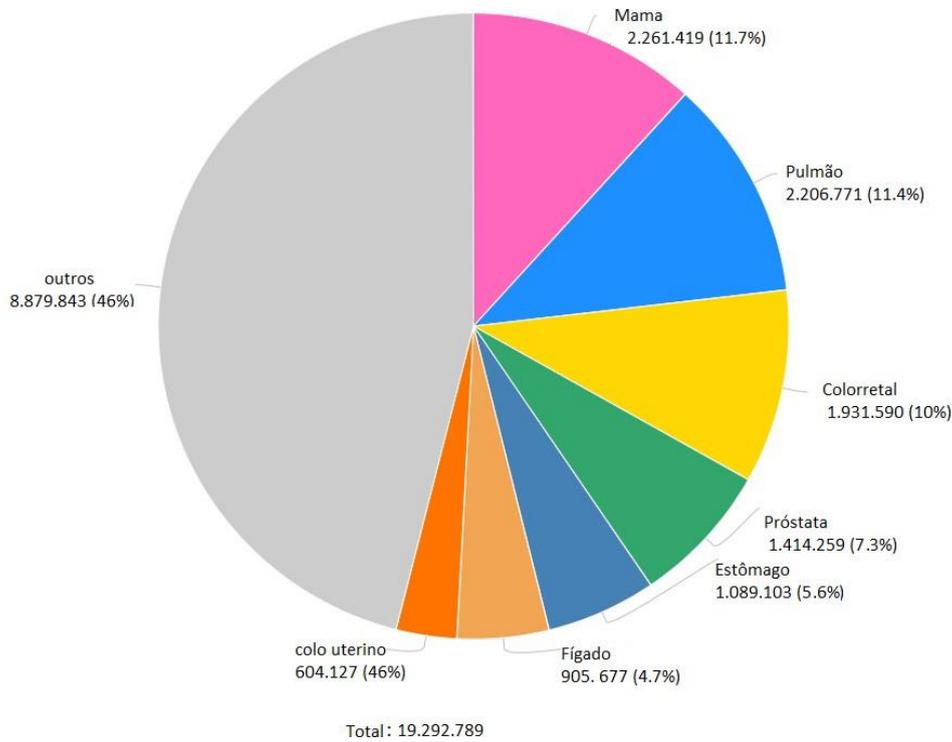
### **1.1.1. Carcinogênese e epidemiologia do câncer**

O processo de formação do câncer é denominado carcinogênese ou oncogênese e, em geral, ocorre lentamente, podendo levar vários anos para manifestação de sintomas e aparecimento de um tumor visível (INCA, 2020). Na gênese do câncer, uma célula normal pode sofrer uma mutação genética, ou seja, alterações no DNA de seus genes, passando a receber instruções erradas para suas atividades, esse mecanismo é responsável pela formação de células neoplásicas (BUTLER et al., 2020).

O câncer quando detectado precisa ser avaliado de acordo com a sua extensão, grau de disseminação e tipo do tumor, essa avaliação é conhecida como estadiamento (BRIERLEY et al., 2019). O sistema utilizado para estadiamento de tumores malignos é denominado “TNM”, que é dividido em três categorias, onde o “T” corresponde a extensão e tamanho do tumor, levando em conta as características do tumor primário, o “N” baseia-se no grau de disseminação para os linfonodos locais, e o “M” indica a presença ou não metástases (LAWRANCE et al., 2019). O estadiamento do câncer é uma importante ferramenta clínica para determinar o prognóstico e os planos de tratamento, além de ser importante para obtenção de dados essenciais para pesquisa clínica e vigilância do câncer (BRIERLEY et al., 2019; LAWRANCE et al., 2019).

Segundo levantamento da Organização Mundial da Saúde em 2020, o câncer é a primeira ou segunda principal causa de morte antes dos 70 anos em 112 dos 183 países do mundo (SUNG et al., 2021). De acordo com as estatísticas levantadas em 2020 pela Agência Internacional de Pesquisa do Câncer ocorreram cerca de 19 milhões de novos casos de câncer (Figura 1), sendo o câncer de mama (11.7%), câncer de pulmão (11.4%) e colorretal (10%) os mais incidentes no mundo (SUNG et al., 2021).

Figura 1- Número estimado de novos casos de câncer em 2020 no mundo.



Legenda: Número estimado de novos casos de câncer de mama (11.7%), pulmão (11.4%), colorretal (10%), próstata (7.3%), estômago (5.6%), fígado (4.7%), colo uterino (3.1%) e outros tipos (46%) em 2020 no mundo, correspondendo a um total de 19.292.789 novos casos de câncer.

Fonte: Adaptado da Agência internacional de pesquisa do câncer (OMS), 2020.

No Brasil, O instituto Nacional do Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA) estimou que para o triênio 2023-2025 ocorrerão mais de 700 mil novos casos de câncer (Figura 2). A estimativa é de cerca de 73 mil novos casos de câncer de mama, 45 mil novos casos de câncer de cólon e reto e cerca de 21 mil novos casos de câncer gástrico (SANTOS et al., 2023).

Figura 2- Distribuição proporcional dos dez tipos de câncer mais incidentes estimados para o triênio de 2023-2025 por sexo, exceto pele não melanoma.

Localização Primária	Casos	%			Localização Primária	Casos	%
Próstata	71.730	30,0%	Homens	Mulheres	Mama feminina	73.610	30,1%
Colon e reto	21.970	9,2%			Colon e reto	23.660	9,7%
Traqueia, brônquio e pulmão	18.020	7,5%			Colo do útero	17.010	7,0%
Estômago	13.340	5,6%			Traqueia, brônquio e pulmão	14.540	6,0%
Cavidade oral	10.900	4,6%			Glandula tireoide	14.160	5,8%
Esôfago	8.200	3,4%			Estômago	8.140	3,3%
Bexiga	7.870	3,3%			Corpo do útero	7.840	3,2%
Laringe	6.570	2,7%			Ovario	7.310	3,0%
Linfoma não Hodgkin	6.420	2,7%			Pâncreas	5.690	2,3%
Fígado	6.390	2,7%			Linfoma não Hodgkin	5.620	2,3%

Legenda: A estimativa é de 700 mil novos casos de câncer, sendo mama, colorretal e colo útero os mais incidentes nas mulheres, e próstata, colorretal e pulmão mais incidentes em homens.

Fonte: INCA, 2022.

### 1.1.2. Formas de tratamento

As modalidades de tratamento do câncer são a cirurgia, radioterapia e a quimioterapia, que abrange a quimioterapia clássica, imunoterapia e Hormonioterapia, sendo necessário combinar mais de uma modalidade de tratamento em muitos casos (ZHONG et al., 2021).

A cirurgia é muito importante para o tratamento global do câncer, sendo essencial para o controle do câncer, e quando indicada, consiste na remoção do tumor, com finalidade preventiva, curativa, diagnóstica ou paliativa (INCA, 2020). No contexto da abordagem cirúrgica oncológica, uma cirurgia preventiva é aquela realizada para remover o tecido que provavelmente se tornará neoplásico (SULLIVAN et al., 2015). O ato cirúrgico pode ter finalidade curativa, quando esta visa retirada da área acometida pelo tumor e de todos os locais para onde a doença pode ter se espalhado (linfonodos e órgãos), ou pode ter finalidade paliativa, quando o objetivo é de reduzir a quantidade de células tumorais ou de controlar sintomas decorrentes da doença (KATZ et al., 2022; SULLIVAN et al., 2015).

Durante a abordagem cirúrgica se faz necessário a realização de biópsia para fins diagnósticos e para estadiamento (SULLIVAN et al., 2015). O estadiamento baseia-se nos achados cirúrgicos e no exame anatomopatológico da peça operatória, sendo estabelecido após o tratamento cirúrgico, e determina a extensão da doença com maior precisão (KATZ et al., 2022). O estadiamento do câncer não se aplica a tumores hematológicos (INCA, 2020).

A quimioterapia é uma modalidade de tratamento sistêmico em que se utilizam medicamentos para combater o câncer, podendo o medicamento ser administrado por diversas vias (ZHONG et al., 2021). O Tratamento quimioterápico pode ter finalidade adjuvante, neoadjuvante e paliativo (INCA, 2020). A terapia adjuvante é realizada após a cirurgia ou

radioterapia e tem por finalidade complementar o tratamento, visando eliminar possíveis micrometástases, e sendo bastante comum para casos iniciais de câncer, auxiliando na redução da recorrência e mortalidade (DEVITA; CHU, 2008). A quimioterapia neoadjuvante é realizada antes da cirurgia para reduzir a massa do tumor ou permitir a realização de cirurgias conservadoras, e em casos em que não foi possível remover toda a massa tumoral durante o processo cirúrgico. Essa modalidade pode converter um tumor localmente avançado e inoperável em um tumor operável (WANG; MAO, 2020). A quimioterapia com finalidade paliativa é indicada para tumores em estágio avançado e visa melhora dos sintomas e da qualidade de vida do paciente (INCA, 2020).

A radioterapia é a modalidade de terapia que consiste na utilização de radiações ionizantes localmente no tumor, com o objetivo de destruir ou impedir que as células cancerígenas se multipliquem (IKUSHIMA, 2010). A radiação utilizada é chamada de ionizante, pois forma íons (partículas eletricamente carregadas) no interior das células dos tecidos, e a energia depositada leva a destruição células cancerígenas, causando danos no material genético das células e assim bloqueando sua capacidade de se dividir e proliferar ainda mais (BASKAR et al., 2012).

Embora a radiação danifique tanto as células normais quanto as cancerígenas, o objetivo da radioterapia é maximizar a dose de radiação para as células cancerígenas e minimizar o efeito nas células normais. As células cancerígenas em geral não são tão eficientes como as células normais na reparação de danos causados pela radiação. A radioterapia pode ter finalidade de cura, além de ser muito eficaz como tratamento paliativo, aliviando sintomas dos pacientes. As radiações podem ser utilizadas também em combinação com outras modalidades de tratamento, como cirurgia e quimioterapia para tratamento do câncer (BASKAR et al., 2012; IKUSHIMA, 2010)

### 1.1.3. Tratamento quimioterápico

No início dos anos de 1900, o famoso químico alemão Paul Ehrlich começou a desenvolver fármacos para tratar doenças infecciosas, tendo cunhado o termo “quimioterapia”, e o definiu como o uso de produtos químicos para tratar doenças (DEVITA; CHU, 2008). A quimioterapia oncológica começou a ser empregada no início do século XX, após a descoberta das mostradas nitrogenadas que foram usadas como armas químicas na segunda guerra mundial. Os soldados expostos ao composto apresentaram leucopenia grave e depleção acentuada da medula óssea, sendo esse efeito posteriormente utilizado para tratar pacientes com linfoma (DEVITA; CHU, 2008).

Essa é uma das modalidades mais usadas no tratamento do câncer, e os fármacos clássicos apresentam efeitos citotóxicos diretos levando a morte ou inibindo a proliferação celular (ZHONG et al., 2021). Com isso, a sua principal característica, em alguns casos é a sua incapacidade de distinguir as células normais das células cancerígenas, resultando em significativa toxicidade e efeitos adversos (ZHONG et al., 2021). Contudo, uma ampla gama de reações adversas pode ser esperada durante o tratamento quimioterápico, como por exemplo, reações gastrointestinais (náuseas, vômitos, diarreia, constipação), fadiga, toxicidade dermatológica (pele, cabelo e unhas), mucosite, alterações hematológicas (neutropenia, trombocitopenia, anemia), entre outros (BALDO et al., 2018).

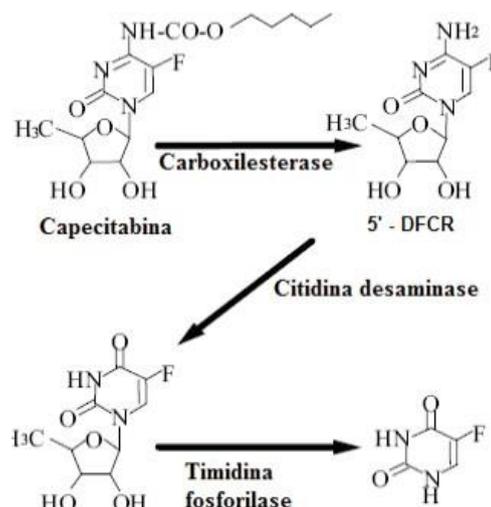
Nas últimas décadas esse panorama tem mudado, havendo um crescente aumento dos fármacos alvo-específicos na oncologia, em comparação com os utilizados na quimioterapia clássica (ZHONG et al., 2021). Os fármacos alvo-específicos tem como característica o direcionamento de moléculas específicas para célula tumoral, afetando em escala menor as células normais, e com isso, reduzindo as reações adversas (BALDO et al., 2018). O primeiro fármaco alvo-específico aprovado foi o Imatinibe, em 2001, nos Estados Unidos; o fármaco inibe a tirosina quinase, uma proteína de fusão desregulada que é expressa em quase todos os casos de leucemia mieloide crônica (LMC) e administrado por via oral (COHEN; CROSS; JÄNNE, 2021). Após a descoberta dessas moléculas específicas no tumor que podem ser usadas como alvos para desenvolvimento de fármacos, o surgimento de outros medicamentos orais foi exponencial durante as últimas décadas (ZHONG et al., 2021).

## 1.2. Capecitabina

O 5-Fluorouracil (5-FU) é uma fluoropirimidina da classe dos quimioterápicos antimetabólitos, sendo indicado para o tratamento de várias neoplasias como câncer de mama, esôfago, laringe, trato gastrointestinal e geniturinário (WALKO; LINDLEY, 2005). Entretanto, o fármaco possui baixa biodisponibilidade, meia-vida curta e metabolismo rápido, além de elevada frequência de reações adversas, devido a ação citotóxica não seletiva do fármaco (VALENCIA-LAZCANO et al., 2023). Pois, ao contrário do medicamento Imatinibe, ele não é um fármaco alvo-específico.

A capecitabina foi desenvolvida como pró-fármaco do 5-FU, com o objetivo de melhorar a sua tolerabilidade e a sua eficácia, através do aumento dos níveis de 5-FU no tumor por meio de conversão enzimática (WALKO; LINDLEY, 2005). O medicamento é administrado por via oral, sendo rapidamente absorvido, com o seu processo de ativação se iniciando com sua hidrólise pela carboxilesterase hepática, gerando o produto 5-desoxi-5-fluorocitidina (5-DFCR). O 5-DFCR é degradado pela citidina desaminase, que é encontrada em células tumorais, bem como em células saudáveis do fígado, em 5-desoxi-5-fluorouridina (5-DFUR). Posteriormente, o 5-DFUR é hidrolisado pela Timidina fosforilase para a molécula ativa, 5-fluorouracil (Figura 3). A enzima timidina fosforilase é encontrada em níveis maiores em vários tumores e no fígado, em comparação com o tecido saudável normal, resultando na redução do efeito do 5-FU em células normais (ALQAHTANI et al., 2022).

Figura 3- Via metabólica de conversão da capecitabina em 5-fluorouracila.



Fonte: Martins *et al.*, 2013.

A capecitabina possui uma biodisponibilidade próxima de 100% em adultos saudáveis, com concentração plasmática máxima atingida em cerca de 1,5-2 horas. A via de eliminação predominante do fármaco é a renal, sendo recomendada a redução de cerca 75% da dose em pacientes com *clearance* de creatinina entre 30-50 mL/min (WALKO; LINDLEY, 2005). O medicamento é contraindicado para indivíduos com *clearance* renal menor que 30 mL/min (ALQAHTANI et al., 2022; WALKO; LINDLEY, 2005), podendo ser utilizado em regime de monoterapia, ou em associação com outros quimioterápicos antineoplásicos (NASCIMENTO; PORTO; VIDAL, 2023).

Atualmente seu uso é aprovado como terapia adjuvante para câncer colorretal, em combinação com Oxaliplatina ou em monoterapia para câncer colorretal metastático (ALQAHTANI et al., 2022). O medicamento também pode ser indicado para câncer de mama metastático em combinação com docetaxel, após falha na terapia com antraciclinas (MASUDA et al., 2017), além de ser indicado em regime de monoterapia para pacientes com câncer de mama metastático que não tenham apresentado resposta satisfatória a quimioterapia com paclitaxel ou antraciclinas (MASUDA et al., 2017). Pode, ainda, ser utilizado como tratamento de primeira linha para pacientes com câncer gástrico em estágio avançado, desde que associado a um composto de platina (oxaliplatina ou carboplatina), mais comumente com a oxaliplatina (CHENG; LU, 2018). A dose recomendada em regime de monoterapia é de 1250 mg/m<sup>2</sup> duas vezes ao dia, equivalente a uma dose diária de 2500 mg/m<sup>2</sup>. (NASCIMENTO; PORTO; VIDAL, 2023).

### **1.3. Reações Adversas a medicamentos (RAMs)**

Os medicamentos alteraram a forma de se tratar as doenças, no entanto, apesar de todas as vantagens que os medicamentos proporcionam, há cada vez mais evidências que as reações adversas a medicamentos (RAMs) são uma causa comum, embora evitável, de internação, incapacidade ou até mesmo óbito (ZAZZARA et al., 2021), sendo definida como qualquer efeito prejudicial ou indesejado após administração de medicamentos em doses normalmente utilizadas para tratamento, profilaxia ou diagnóstico de uma enfermidade (ZAZZARA et al., 2021). As RAMs podem ser divididas em categorias, segundo a classificação proposta por Wills e Brown (Quadro 1).

Quadro 1- Classificação das reações adversas.

Categoria da reação	Características
Tipo A	São reações dose-dependentes, e seu efeito pode ser previsto a partir do conhecimento do seu mecanismo de ação e de seus excipientes. A suspensão da substância causadora ou ajuste de dose promove melhora dos sintomas.
Tipo B	São aquelas farmacologicamente previsíveis, dose-dependentes e que envolvem interação entre micro-organismo-hospedeiro, sendo diferentes das reações do tipo A porque as ações ocorrem na fisiologia do micro-organismo, como, por exemplo, superinfecções.
Tipo C	São determinadas a partir das propriedades químicas do agente causador, não estando relacionada com a ação farmacológica da substância.
Tipo D	As reações do tipo D estão relacionadas natureza física da formulação, enquanto as propriedades físicas e farmacológicas da formulação não têm nenhuma relação causal com o efeito adverso.
Tipo E	Reações de dependência causadas pela retirada ou redução da dose de um medicamento.
Tipo F	Estão relacionadas a farmacogenética.
Tipo G	As reações que geram danos genéticos irreversíveis, como a carcinogênese e teratogênese.

Tipo H	são aquelas que envolvem respostas imunológicas, sendo imprevisíveis e independentes da dose.
Tipo U	As reações que não se enquadram em nenhuma das categorias, cujo mecanismo de ação não foi elucidado, estão compreendidas nesse grupo.

Fonte: Wills; Brown, 1999.

### 1.3.1. Reações adversas relacionadas ao tratamento com Capecitabina

Apesar dos benefícios clínicos, as RAMs decorrentes da terapia com capecitabina podem influenciar na continuidade da terapia, assim como na qualidade de vida dos pacientes (HUANG et al., 2018). Entre RAMs mais comuns provocadas pela capecitabina temos, a diarreia, náuseas, vômitos, síndrome mão-pé (SMP), hiperbilirubinemia, hiperpigmentação, fadiga, dor abdominal e outras reações gastrointestinais (NEGARANDEH et al., 2020). A maioria das RAMs são reversíveis com redução da dose ou aumento dos intervalos entre as administrações do medicamento (MARTINS et al., 2013).

A SMP é uma RAM que pode se desdobrar em um quadro clínico agressivo, e refere-se a uma condição em que a palma das mãos e planta dos pés ficam secas, enrugadas, vermelhas e dormentes, com ou sem inchaço associado (Figura 4) (HUANG et al., 2018). A reação pode interferir nas atividades diárias do paciente, especialmente quando ocorre bolhas, descamação e dor intensa no local. A principal forma de tratamento e prevenção dessa reação consiste na aplicação de cremes hidratantes (KWAKMAN et al., 2020). Para continuidade do tratamento é de suma importância o acompanhamento e reconhecimento das RAMs com maior severidade, sendo necessário por vezes a interrupção do tratamento ou redução da dose, até que o paciente volte a ter condições clínicas para continuar o tratamento (GAJRIA et al., 2012).

Figura 4- Síndrome mão-pé, com eritema nas palmas das mãos, identificada em um paciente em uso de capecitabina.



Fonte: Martins *et al.*, 2013.

A hiperpigmentação pode surgir em diferentes locais, como por exemplo, pele, unhas, e membranas mucosas, como a oral. Os primeiros sintomas podem surgir dias ou até meses após início do tratamento, cessando em alguns meses após interrupção do mesmo (Figura 5) (MARTINS *et al.*, 2013).

Figura 5- Aspecto clínico de manchas hiperpigmentadas na região oral de paciente em uso de capecitabina.



Fonte: Nascimento; Porto; Vidal, 2023.

A incidência de diarreia induzida pela capecitabina é bem conhecida, começando normalmente após duas ou três semanas após a primeira administração, não necessitando de prescrição de agentes anti-motilidade na maioria dos casos (KLIMKO *et al.*, [s.d.]). Em alguns

casos raros o aumento das evacuações em conjunto com os vômitos pode gerar um quadro grave de desidratação, podendo alterar o estado mental do paciente (KLIMKO et al., [s.d.]).

#### 1.4. Histórico e importância da Farmacovigilância

A farmacovigilância consiste na ciência das atividades relacionadas a detecção, avaliação, compreensão e prevenção de reações adversas ou qualquer outro problema relacionado a medicamentos (MODESTO et al., 2016). A área de atuação da farmacovigilância é ampla, compreendendo não só medicamentos, mas produtos fitoterápicos, vacinas, hemoderivados, produtos biológicos e produtos para a saúde (MODESTO et al., 2016; MOTA; VIGO; KUCHENBECKER, 2018). Além das RAMs, outras questões também são relevantes para a farmacovigilância, como; I) medicamentos de baixa qualidade; II) erros de medicação; III) uso de medicamentos para indicações não aprovadas (*off-label*); IV) perda da eficácia do medicamento; V) abuso e uso indevido de medicamentos; VI) interações medicamentosas (BENINGER, 2018).

As questões inerentes a segurança de medicamentos começaram a ser debatidas há cerca de 170 anos, embora ainda não se tivesse nenhuma noção de farmacovigilância na época (FORNASIER et al., 2018). As raízes etimológicas da palavra são *pharmakon* do grego, que significa substância medicinal, e *vigilia* do latim, que significa vigiar (FORNASIER et al., 2018). Em 1848 uma jovem chamada Hanna Greener, do norte da Inglaterra, morreu após receber o anestésico clorofórmio para remoção de uma unha infectada. As causas da morte de Hanna foram investigadas, mas não foi possível identificar o motivo na época, provavelmente ela foi vítima de uma arritmia ou broncoaspiração (CARON et al., 2016; FORNASIER et al., 2018).

Com o surgimento de outros relatos de óbitos e pelos vários alertas levantados pelos profissionais médicos relacionados à segurança da anestesia com clorofórmio, em 1893 o *The Lancet Journal* criou uma comissão para investigar o problema (CARON et al., 2016). A comissão estimulou os médicos ingleses a reportarem incidentes envolvendo o anestésico, e os resultados foram publicados no mesmo ano (FORNASIER et al., 2018). Em 1937, houve 107 mortes no Estados Unidos relacionadas ao uso de elixir contendo sulfanilamida, tendo como solvente o dietilenoglicol, extremamente tóxico, fato desconhecido naquela época (FORNASIER et al., 2018). A série de mortes culminou com a criação da *Food and Drug Administration* (FDA), a agência de vigilância sanitária norte americana, que entre suas muitas atribuições está a fiscalização da segurança de medicamentos comercializados, inclusive inspeções na indústria produtora (CARON et al., 2016; FORNASIER et al., 2018).

Nas décadas seguintes a 1960, a tragédia com a talidomida ocorrida na Europa gerou uma grande mudança na farmacovigilância (FORNASIER et al., 2018). Em 1973, foi demonstrado através de estudos retrospectivos que a incidência de malformações congênitas em bebês estava diretamente relacionada a ingestão durante a gravidez de talidomida, um medicamento comercializado a partir de 1960 e utilizado como antiemético para gestantes (VARGESSON, 2015). Essa tragédia trouxe questões críticas à tona, como a confiabilidade dos testes em animais, o comportamento da indústria farmacêutica e a importância do monitoramento dos medicamentos após sua comercialização. Em particular, houve uma mudança no sistema de notificação de RAMs, ficando evidente a necessidade de uma sistematização de notificações, sendo esse sistema organizado e regulamentado (FORNASIER et al., 2018).

Em 1964 foi estruturado no Reino Unido o “cartão amarelo” para notificação de RAMs. Esse cartão era um formulário específico para notificação de toxicidades envolvendo medicamentos. Em 1968, foi instituído o Programa Internacional de Monitoramento de medicamentos da Organização Mundial da Saúde (OMS), com sede em Uppsala na Suécia, do qual participaram 10 países membros, que atualmente conta com a participação de mais de 60 países (BENINGER, 2018; FORNASIER et al., 2018).

#### **1.4.1. Desenvolvimento da Farmacovigilância no Brasil**

No Brasil, as atividades regulatórias de farmacovigilância foram instauradas a partir da criação da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) em 1999, que tem, entre outras funções: estabelecer, coordenar e monitorar os sistemas de vigilância toxicológica e farmacológica (MOSCOU; KOHLER; MAGAHAN, 2016). Nesse mesmo ano foi criada a primeira unidade técnica de farmacovigilância no país, em âmbito federal, denominada de Gerência de Farmacovigilância (GFARM)(MOTA; VIGO; KUCHENBECKER, 2018). De acordo com os documentos gerados pelo GFARM, foram iniciadas as tratativas para criação do Sistema Nacional de Farmacovigilância (SINAF) e foi reunida a bibliografia necessária para o funcionamento do Centro Nacional de Farmacovigilância, visando a adesão do Brasil ao Programa Internacional de Monitoramento de Medicamentos da OMS (MOTA; VIGO; KUCHENBECKER, 2018).

Em 2000, foi instaurado por meio de formulário no website da Anvisa o método de notificação espontânea para monitoramento de eventos adversos relacionados a medicamentos, as notificações eram limitadas basicamente a RAMs e desvio de qualidade do medicamento, sendo avaliadas e armazenadas manualmente (MOTA; VIGO; KUCHENBECKER, 2018). Em 2001, foi criado o Centro Nacional de Monitorização de Medicamentos (CNMM), através da portaria nº 696 de 7 de maio de 2001, sediado na unidade de farmacovigilância da Anvisa; nesse mesmo ano o Brasil se tornou o 62<sup>o</sup> membro oficial do Programa Internacional de Monitoramento de Medicamentos da OMS (MOSCOU; KOHLER; MAGAHAN, 2016). As atribuições do CNMM são: I) descentralizar a coleta e análise de notificações; II) capacitação e suporte às vigilâncias estaduais; III) desenvolver base de dados e análises periódicas para avaliar o uso racional e seguro de medicamentos, e gerar sinais e hipóteses; IV) encaminhar as notificações ao centro internacional de monitoramento na Suécia em formulário padronizado da OMS; V) disseminar informações aos profissionais da saúde através de boletins, alertas e informes (MOTA; VIGO; KUCHENBECKER, 2018). Algumas vigilâncias sanitárias estaduais possuem centros estaduais de farmacovigilância, com destaque para São Paulo, Rio de Janeiro, Paraná, Santa Catarina e Bahia (PEPE; NOVAES, 2020).

Em 2002, houve a criação do projeto Hospitais Sentinela (atualmente denominado rede sentinela) pela ANVISA, fortalecendo o Sistema Nacional de Farmacovigilância (MOTA; VIGO; KUCHENBECKER, 2018). Trata-se da primeira iniciativa para obter informações sobre medicamentos e outros produtos; esse projeto chegou a contar com 180 hospitais. A constituição da rede teve como base a adesão voluntária ao convite dirigido a hospitais de grande porte e alta complexidade, envolvidos com assistência, ensino e pesquisa, e distribuídos em todos os estados brasileiros (MACEDO; BOHOMOL, 2019).

Em 2005, o método de notificação espontânea incorporou mais duas formas de coleta, a comunicação de eventos adversos feita por usuários de medicamentos (SISFARMACO) e o sistema de notificação de eventos adversos e queixas técnicas relacionadas a produtos de saúde para Hospitais Sentinela (SINEPS) (MOTA; VIGO; KUCHENBECKER, 2018). Em 2008, foi criado o sistema nacional de notificações (NOTIVISA) pela ANVISA, instaurando também um formulário eletrônico padronizado de coleta de dados sobre medicamentos que causaram danos à saúde do paciente (NOTIVISA-medicamento), esse sistema substituiu o SINEPS (MOTA; VIGO; KUCHENBECKER, 2018).

#### **1.4.2. Farmacovigilância na utilização de medicamentos (Estudos de Fase IV)**

Um medicamento deve ser de boa qualidade, eficaz e seguro para atender aos objetivos para o qual é proposto. Esses três pilares (segurança, qualidade e eficácia) são fundamentais para que um medicamento seja aprovado pela autoridade regulatória para comercialização (ZHANG et al., 2016). O perfil de segurança de um medicamento recém-comercializado ainda não está definido, existe a possibilidade de que os eventos adversos não sejam identificados nos estudos clínicos anteriores a aprovação (ZHANG et al., 2016). Com isso, atualmente, parte do processo de avaliação de segurança dos medicamentos precisa ocorrer na fase pós-comercialização, também denominados estudos de fase IV (HENRY et al., 2023).

Os ensaios clínicos são fundamentais para o desenvolvimento de medicamentos seguros e eficazes para o tratamento do câncer. Alguns fatores limitam a análise completa do perfil de segurança dos medicamentos durante as etapas I, II e III dos ensaios clínicos, como por exemplo, tamanhos de amostra limitados, tempo de duração curto dos estudos, populações menos diversas e critérios muito rígidos de inclusão e exclusão de participantes (ZHANG et al., 2016).

Os estudos de Fase I são realizados em um pequeno número de voluntários, geralmente saudáveis. O medicamento utilizado será administrado para os pacientes em doses escalonadas, visando estabelecer uma dose limitante segura. Durante esses estudos também são estabelecidos parâmetros farmacocinéticos, tais como: meia-vida plasmática e taxa de depuração do fármaco. Os estudos de fase II abrangem um número maior de voluntários que têm a doença ou condição de interesse, tendo por objetivo primário estabelecer eficácia potencial do medicamento, mas também estabelece parâmetros farmacocinéticos e farmacodinâmicos. Nos estudos de fase III, o número de pacientes envolvidos na pesquisa pode variar de 300 chegando até 3 mil em alguns casos e, visam principalmente, estabelecer a relação risco-benefício do medicamento a longo prazo, além de estimar a frequência de RAMs comuns (LØNNING, 2008; UMSCHEID; MARGOLIS; GROSSMAN, 2011).

Os estudos clínicos de Fase IV de medicamentos, incluindo os oncológicos, tem por objetivo monitorar a segurança e eficácia do tratamento em um período e em uma população maior e mais heterogênea. A vigilância de medicamentos pós-comercialização é para monitorar possíveis RAMs, e pode ser realizada através de uma análise ativa (estudos clínicos randomizados e revisão de dados) ou através de notificação espontânea (HENRY et al., 2023). Os estudos de Fase IV são importantes principalmente para avaliar as

RAMs raras, que somente poderão ser visualizadas em uma amostra populacional maior e mais heterogênea, além de avaliar a segurança e eficácia dos medicamentos em populações específicas (idosos, crianças, grávidas, etc.) (HENRY et al., 2023; ZHANG et al., 2016).

### **1.4.3. Farmacovigilância na prática clínica e atuação do farmacêutico**

A monitorização da segurança do uso de medicamentos é fundamental para prática clínica e segurança dos pacientes, além de ser um elemento essencial para o uso efetivo de medicamentos e para uma assistência médica de alta qualidade (MODESTO et al., 2016; MOSCOU; KOHLER; MAGAHAN, 2016). Um pilar importante na prática clínica da farmacovigilância é o conhecimento, educação e capacitação dos profissionais de saúde no que se refere ao diagnóstico, gerenciamento e prevenção de RAMs (MODESTO et al., 2016). Nem todos os sinais de RAMs são específicos, alguns são insidiosos, e necessitam do reconhecimento da atenção, agilidade, diagnóstico preciso e compreensão dos princípios de causalidade por parte dos profissionais envolvidos (MODESTO et al., 2016).

A comunicação é um elemento essencial na prática clínica da farmacovigilância, e espera-se que a troca de informações seja feita em tempo hábil. Os relatórios de casos individuais de RAMs são transmitidos pela indústria farmacêutica e pelos profissionais de saúde as autoridades sanitárias (MALIKOVA, 2020). A segurança de um medicamento é determinada pela análise de casos individuais através de informações cumulativas, obtidas desses relatórios que podem auxiliar os profissionais de farmacovigilância na detecção de possíveis sinais e alertas de segurança (MALIKOVA, 2020). No que tange a notificação de eventos adversos, os profissionais da saúde como os médicos, enfermeiros, farmacêuticos, nutricionistas, entre outros, estão na linha de frente e exercem um papel fundamental na detecção e notificação desses eventos (MASCARENHAS et al., 2019).

O farmacêutico tem papel fundamental na farmacovigilância, sendo este um dos detentores do conhecimento técnico necessário para realizar a identificação de possíveis reações adversas decorrentes do uso de medicamentos (MODESTO et al., 2016). Para farmácias e drogarias, a Lei nº 13.021 de 8 de agosto de 2014 obriga o profissional farmacêutico no exercício de suas atividades, a notificar os profissionais de saúde e órgãos competentes, bem como o laboratório industrial, dos efeitos colaterais, das reações adversas, intoxicações voluntárias ou não e da farmacodependência observados e registrados durante suas atividades. Encontra-se também redigido no Art 14 da Resolução de nº 711 do Conselho Federal de Farmácia de 11 de agosto de 2021, que durante o tempo em que estiver inscrito em um CRF, independentemente de estar ou não no exercício da profissão, o farmacêutico deve notificar aos profissionais da saúde e aos órgãos sanitários competentes, bem como ao

laboratório industrial ou a farmácia com manipulação envolvida, qualquer evento adverso, tal como reação adversa, falha terapêutica, interação medicamentosa, incompatibilidade clinicamente relevante, que se suspeita estar associada a um tratamento farmacológico.

A Resolução nº 36 de 25 de julho de 2013 da Anvisa estabelece as diretrizes gerais para a certificação de Boas Práticas de Funcionamento para serviços de saúde, incluindo hospitais. A resolução diz que o monitoramento de incidentes e eventos adversos deverá ser realizado pelo Núcleo de Segurança do Paciente (NSP), que deverá ser criado pela direção do serviço de saúde. A notificação dos eventos adversos, para fins desta Resolução, deve ser realizada mensalmente pelo NSP, até o 15º (décimo quinto) dia útil do mês subsequente ao mês de vigilância, por meio das ferramentas eletrônicas disponibilizadas pela Anvisa.

### **1.5. Graduação de eventos adversos em oncologia**

Para avaliar os eventos adversos em oncologia, o *National Cancer Institute* (NCI) em parceria com o *National Institutes of Health* (NIH) desenvolveu o *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE). O CTCAE avalia eventos adversos, fornecendo uma classificação que varia do grau 1 ao 5, indicando a severidade de cada sinal/sintoma descrito (Quadro 2).

Quadro 2- Graduação de eventos adversos.

Graduação	Definição
Grau 1 - leve	Assintomático ou sintomas leves; somente observações clínicas; intervenções não são indicadas
Grau 2- moderado	Indicação de intervenção mínima, local e não invasiva; limitação das atividades cotidianas apropriadas para a idade, tais como: preparar as refeições, ir ao supermercado, usar o telefone, etc.
Grau 3- grave ou clinicamente significativo, mas que não apresenta risco a vida.	Indicado hospitalização ou prolongamento desta; incapacitante, limitação do autocuidado nas atividades cotidianas, tais como: tomar banho, trocar de roupa, usar o sanitário, etc.
Grau 4- consequências que representam risco de morte.	Indicada hospitalização urgente.
Grau 5- Morte relacionada ao evento adverso.	

Fonte: *Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)*, 2017.

### 1.6. Avaliando a causalidade das reações adversas

A causalidade das RAMs pode ser avaliada com aplicação de algoritmos desenvolvidos para esta finalidade. O algoritmo mais comumente utilizado para determinação da causalidade de uma reação adversa é o de Naranjo e colaboradores (1981), composto por dez perguntas (Quadro 3), com duas opções de resposta (sim ou não), e para cada resposta, são atribuídos pontos, sendo por meio do somatório destes (*score*), torna-se possível classificar as reações em categorias de causalidade: definida, provável, possível ou duvidosa (Quadro 4).

Quadro 3- Algoritmo de Naranjo.

<b>Perguntas</b>	<b>Sim</b>	<b>Não</b>	<b>Desconhecido</b>	<b>Score</b>
1. Existem notificações conclusivas sobre essa reação?	+ 1	0	0	
2.A reação adversa apareceu após a administração do medicamento?	+2	-1	0	
3.A reação adversa melhorou quando o medicamento foi suspenso ou um antagonista específico foi administrado?	+1	0	0	
4.A reação adversa reapareceu quando o medicamento foi readministrado?	+2	-1	0	
5.Existem causas alternativas que poderiam ter causado a reação?	-1	+2	0	
6.A reação reapareceu após a administração de um placebo?	-1	+1	0	
7.A concentração plasmática do fármaco foi detectada em nível tóxico?	+1	0	0	

8.A reação foi mais grave com o aumento de dose ou menos grave com a redução da dose?	+1	0	0	
---	----	---	---	--

9.O paciente apresentou reação semelhante ao mesmo medicamento ou similares em administrações anteriores?	+1	0	0	
10.A reação adversa foi confirmada por alguma evidência objetiva?	+1	0	0	
			Total dos <i>scores</i> :	

Fonte: Naranjo *et al.*, 1981.

Quadro 4- Interpretação dos *scores*.

Somatório de scores	Causalidade
≥ 9	Definida
5 a 8	Provável
1 a 4	Possível
≤ 0	Duvidosa

Fonte: Naranjo *et al.*, 1981.

### 1.7. Métodos de detecção de reações adversas

O método mais utilizado na farmacovigilância para detecção de RAMs é a notificação voluntária, que consiste da notificação por parte de profissionais da saúde, pacientes e detentores de registro de medicamentos (MODESTO *et al.*, 2016; ZAZZARA *et al.*, 2021). As notificações recebidas são analisadas, sendo realizada uma revisão retrospectiva do prontuário do usuário do medicamento a fim de obter informações sobre histórico clínico, doenças associadas e medicamentos utilizados concomitantemente ao período de aparecimento da RAM (ZAZZARA *et al.*, 2021).

O maior obstáculo enfrentado pela notificação voluntária é a subnotificação de RAMs, tendo como principal dificuldade a identificação de uma reação pelos profissionais da saúde envolvidos no cuidado ao paciente. Para superar o problema da subnotificação, os métodos de busca ativa de RAMs são utilizados, como o seguimento farmacoterapêutico, a revisão retrospectiva ou prospectiva dos prontuários e a utilização de rastreadores para detecção de RAMs (método *trigger tool*) (PEPE; NOVAES, 2020; ZAZZARA et al., 2021).

## 2. JUSTIFICATIVA

Nesse novo panorama mundial, os quimioterápicos administrados por via oral vêm ganhando destaque devido a suas vantagens em relação a quimioterapia venosa, como a redução do tempo de internação do paciente e melhor aceitabilidade, devido ao conforto na sua administração (SCHOTT et al., 2011). No entanto, mesmo com todos os avanços, a ocorrência de RAMs é bastante comum em pacientes oncológicos que estão realizando tratamento com medicamentos orais. Essas reações estão diretamente relacionadas a toxicidade biológica intrínseca desses medicamentos, janelas terapêuticas estreitas dos fármacos e o regime de doses administradas (STINE et al., 2022). Além disso, a variabilidade da resposta ao tratamento quimioterápico se apresenta como um grande problema atual, visto que uma parcela de pacientes não responde terapêuticamente a determinados medicamentos antineoplásicos e outros apresentam toxicidade exacerbada (TILSED et al., 2022).

Na última década, houve uma expansão no escopo da farmacovigilância, demonstrando sua importância no contexto da saúde. A crescente globalização, consumismo, e livre comércio de medicamentos resultaram em uma mudança no acesso aos medicamentos, necessitando-se também de maior monitoramento da segurança dos mesmos (FORNASIER et al., 2018). Diante do exposto, é inegável a importância da identificação de RAMs para garantir a segurança dos pacientes e melhorar a qualidade do tratamento farmacológico. As RAMs quando identificadas e documentadas podem fornecer protocolos para manejo de sintomas, ajuste de dose, além de dados que serão utilizados para aprimorar o conhecimento de outros profissionais da saúde.

Considerando a alta complexidade dos serviços ofertados pelo Hospital Central do Exército (HCE) e a grande variedade de tratamentos oncológicos, a coleta de dados relacionados a farmacovigilância tende a aumentar a segurança e a qualidade dos tratamentos ofertados, incluindo aqueles com maior frequência de ocorrência de RAMs, como a capecitabina.

Assim, o presente trabalho tem por finalidade demonstrar a importância das práticas

farmacêuticas em farmacovigilância, assim como o perfil de RAMs apresentado com o tratamento capecitabina dos pacientes tratados no HCE, visando nortear os pacientes, os profissionais de saúde e a Instituição.

### **3. OBJETIVOS**

#### **3.1. Objetivo geral**

Identificar, relacionar, quantificar e avaliar as RAMs apresentadas por pacientes oncológicos em tratamento com capecitabina em monoterapia.

#### **3.2. Objetivos específicos**

- Identificar pacientes que atendam os perfis estabelecidos para o estudo;
- Elaborar formulário que será aplicado para identificar as reações adversas ao tratamento com capecitabina em monoterapia;
- Identificar e avaliar as reações adversas à capecitabina.

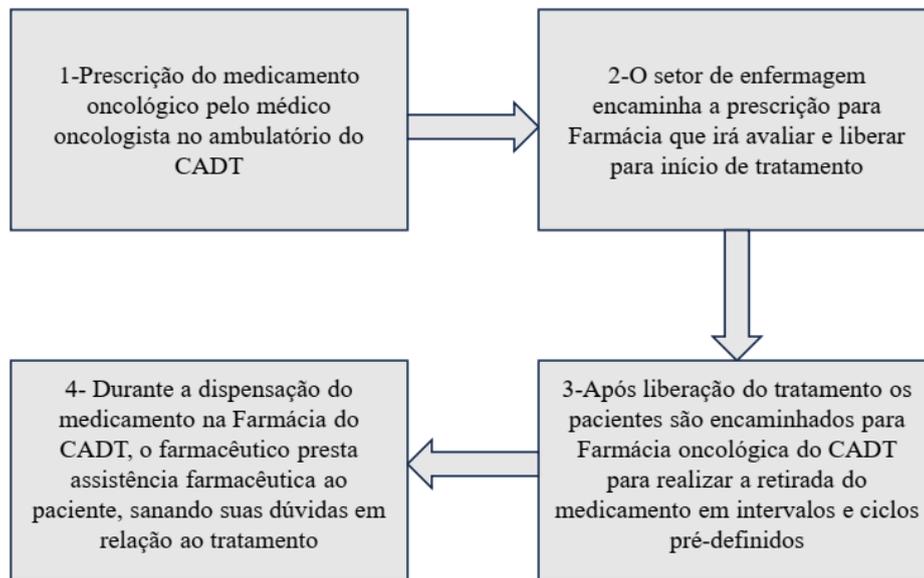
### **4. METODOLOGIA**

#### **4.1. Local de pesquisa**

A pesquisa foi conduzida no HCE, e as entrevistas foram realizadas na farmácia oncológica do Centro de Apoio ao Diagnóstico e Tratamento (CADT), setor responsável pela dispensação de medicamentos orais para pacientes oncológicos, incluindo a capecitabina.

## 4.2. Rotina de dispensação de medicamentos oncológicos orais

Figura 6- Fluxograma de prescrição e dispensação de medicamentos oncológicos orais no HCE.



Fonte: Elaborado pelo autor.

## 4.3. Tipo de estudo

Trata-se de um estudo prospectivo e observacional, envolvendo pacientes em tratamento oncológico com capecitabina em monoterapia, atendidos pela farmácia oncológica localizada no CADT do HCE.

## 4.4. Participantes

Foram selecionados pacientes do sexo feminino e masculino, de ampla faixa etária (41-83 anos), pertencentes à clínica de oncologia do serviço do hospital, em uso de capecitabina. Os critérios de inclusão que foram utilizados no estudo são: pacientes em uso do medicamento capecitabina em monoterapia para tratamentos oncológicos realizados no Serviço de Terapia Antineoplásica do HCE. Os critérios de exclusão que foram utilizados são: pacientes em tratamento com outros medicamentos antineoplásicos, ou ainda, pacientes utilizando capecitabina em terapia combinada com outros medicamentos.

#### **4.5. Instrumentos de avaliação**

O instrumento utilizado na coleta de dados foi um formulário semiestruturado (Apêndice A) que incluiu em seu roteiro de perguntas as seguintes informações: características gerais e clínicas do paciente, informações da prescrição, além de questões relacionadas a identificação e avaliação de possíveis RAMs ao tratamento com capecitabina.

#### **4.6. Procedimento de coleta de dados**

Após a formulação da prescrição pelo médico oncologista, avaliação e liberação do tratamento pelo farmacêutico, os pacientes seguiram para retirada do medicamento no serviço de farmácia oncológica do CADT, momento no qual foi dispensada a quantidade de medicamento para atender um mês de tratamento. As entrevistas foram realizadas durante a dispensação do medicamento, momento em que receberam as orientações farmacêuticas e responderam as questões abordadas de acordo com o que foi estabelecido no instrumento de avaliação.

As informações coletadas foram anonimizadas, criando-se códigos distintos para cada um dos participantes, resultando em dados que não podem ser associados a nenhum paciente específico. Posteriormente, foi realizada a análise dos resultados para a elaboração de gráficos de frequência de RAMs.

#### **4.7. Procedimento de análise de dados**

As RAMs relacionadas ao tratamento com capecitabina foram avaliadas segundo o CTCAE desenvolvido pelo NCI. O CTCAE analisa eventos adversos, fornecendo uma classificação que varia do grau 1 ao 5, indicando a severidade de cada sinal/sintoma descrito. A causalidade das RAMs foi avaliada com aplicação do algoritmo de Naranjo e colaboradores (1981). Os dados obtidos no estudo, foram quantificados utilizando o software *Microsoft Excel*® 2010 e a partir deles foram construídos gráficos de frequência de RAMs.

#### 4.8. Aspectos éticos

O estudo seguiu conforme as recomendações estabelecidas na Resolução 466/2012, conduzida somente após aprovação do HCE; submissão da proposta na Plataforma Brasil e aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP). No primeiro atendimento, antes da aplicação do formulário de coleta de dados, foram apresentados os objetivos e métodos do trabalho aos pacientes elegíveis, que foram nesse momento convidados a participar do estudo. Caso aceite, seu consentimento foi formalizado mediante assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (Apêndice B).

Os dados da pesquisa foram mantidos em arquivo físico e digital, de forma sigilosa e segura, com armários chaveados e de forma codificada, sendo o acesso permitido apenas à equipe responsável pelo estudo. As informações referentes aos pacientes selecionados para o estudo não foram citadas no presente trabalho; os pacientes receberam códigos de identificação logo após a coleta de dados com a finalidade de descaracterizar suas identificações pessoais. Os resultados obtidos com o estudo integraram a produção científica da Divisão de Ensino e Pesquisa (DEP) do HCE, com os devidos créditos aos pesquisadores associados e integrantes do projeto.

De acordo com a resolução 466/2012, em seu inciso II – Dos termos e definições, é estabelecido como risco da pesquisa a possibilidade de danos à dimensão física, psíquica, moral, intelectual, social, cultural ou espiritual do ser humano, em qualquer pesquisa e dela decorrente. Sendo assim, a análise de risco é componente imprescindível à análise ética. Ainda, toda pesquisa com seres humanos envolve um risco específico caracterizado como dano, sendo associado ou decorrente da pesquisa, como agravo imediato ou posterior, direto ou indireto, ao indivíduo ou à coletividade.

Considerando que toda pesquisa possui riscos, e que o presente estudo utilizou como objeto de coleta dados dos formulários com informações relacionadas aos pacientes, o trabalho apresenta riscos referentes a quebra de sigilo dos dados pessoais utilizados para o estudo, sendo esse risco comum a todas as pesquisas envolvendo, direta ou indiretamente, seres humanos. É importante enfatizar que foram utilizados métodos de segurança, já citados anteriormente, sendo esses, a codificação para substituição dos dados pessoais e somente os pesquisadores envolvidos tiveram acesso as demais informações.

Ainda, o risco do estudo é classificado como mínimo, pois não foi realizada nenhuma intervenção ou modificação intencional nas variáveis fisiológicas, psicológicas e sociais dos indivíduos que participam da pesquisa, sem identificação de invasão à intimidade do indivíduo. As possíveis reações de maior gravidade, caso encontradas durante o estudo, foram comunicadas imediatamente ao médico responsável.

O presente estudo foi aprovado pelo CEP do Centro de Capacitação Física do Exército (Número do parecer: 6.150.946; Anexo I).

#### **4.9. Orçamento da pesquisa**

Foi estimado um orçamento de R\$ 500,00 reais para a elaboração do presente trabalho. Este custo englobou gastos com impressão e fotocópias, além do uso de computador e internet. A fonte de financiamento do referente orçamento é “recursos próprios”.

### **5. RESULTADOS E DISCUSSÃO**

#### **5.1. Perfil dos pacientes entrevistados**

No período referente ao estudo, entre agosto e outubro de 2023, cerca de 38 pacientes realizavam tratamento com capecitabina, e dentre esses, nove pacientes utilizavam como único medicamento oncológico, tornando-se elegíveis para a pesquisa.

Após consentimento prévio através de assinatura do TCLE, os nove pacientes em uso de capecitabina em monoterapia foram entrevistados. Os pacientes selecionados responderam ao formulário uma vez ao mês, mantendo o acompanhamento farmacêutico por três meses.

As informações dos pacientes coletadas durante as entrevistas estão representadas no quadro 5.

O câncer é uma doença multifatorial e sua relação com diversos fatores de risco é conhecida, sendo o envelhecimento da população um fator diretamente relacionado ao aumento da incidência de câncer (FRANCISCO et al., 2020). A relação entre o aumento dos casos de câncer e o envelhecimento é inegável (KUDRYAVTSEVA et al., 2016), porém os mecanismos relacionados a esta associação são desconhecidos, algumas evidências apontam para o estresse oxidativo e aumento dos radicais livres de oxigênio (ROS) que ocorrem no envelhecimento (KUDRYAVTSEVA et al., 2016). A média de idade entre os pacientes participantes da pesquisa foi de 65,7 anos, representado no quadro 5, o que está de acordo com o descrito na literatura (FRANCISCO et al., 2020).

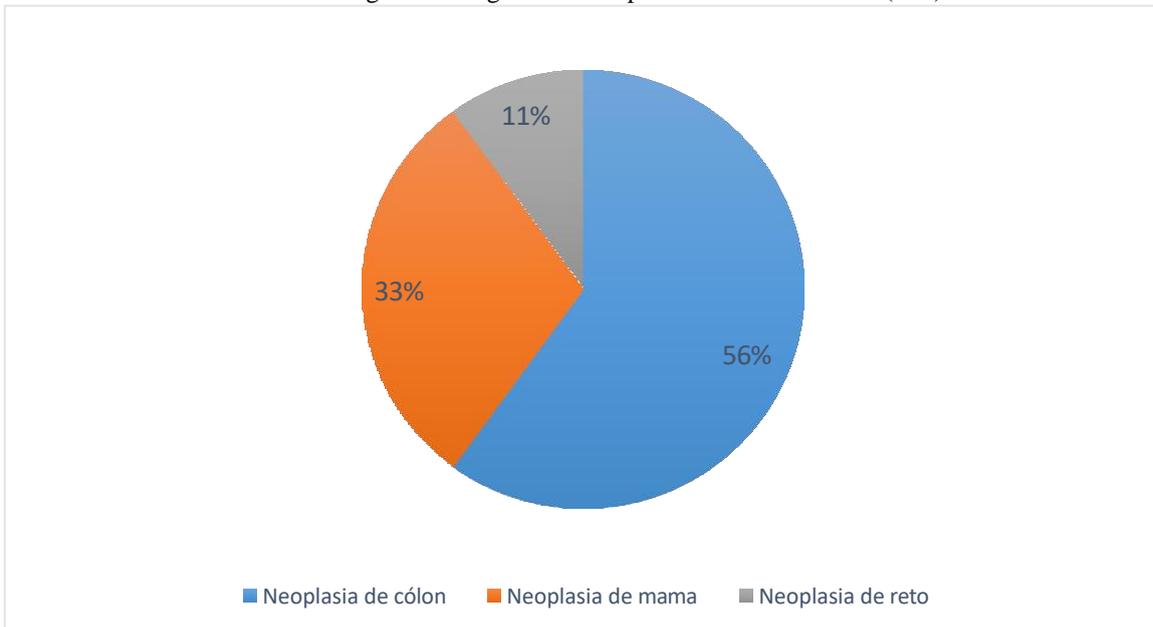
Quadro 5- Informações dos pacientes coletadas durante as entrevistas.

Paciente	Idade (anos)	CID	Diagnóstico
N.S.N	69	CID10:C18	Neoplasia maligna de cólon
M.N.R	81	CID10:C20	Neoplasia maligna de reto
L.L.M	72	CID10:C50	Neoplasia maligna de mama
D.P.S	58	CID10:C18	Neoplasia maligna de cólon
H.F.A	49	CID10:C18	Neoplasia maligna de cólon
A.R.S	41	CID10:C50	Neoplasia maligna de mama
L.N.M	71	CID10:C18	Neoplasia maligna de cólon
D.S.S	83	CID10:C18	Neoplasia maligna de cólon
R.S.V	68	CID10:C50	Neoplasia maligna de mama
Média	65,7		

Fonte: Elaborado pelo autor.

O perfil diagnóstico dos pacientes foi ilustrado graficamente para melhor visualização (Figura 7), onde o mais frequente foi a neoplasia de cólon (n= 5; 56%), seguido pela neoplasia de mama (n= 3; 33%) e neoplasia de reto (n=1; 11%).

Figura 7- Diagnóstico dos pacientes entrevistados (n=9).



Fonte: Elaborado pelo autor.

Segundo dados do INCA, o câncer colorretal, mais frequente entre os pacientes avaliados no presente estudo, é a segunda neoplasia mais prevalente no Brasil (SANTOS et al., 2023), e contribui significativamente para a mortalidade no país (TOLEDO et al., 2023). A alta incidência de câncer colorretal está relacionada principalmente ao estilo de vida da população, sendo fatores de risco o tabagismo, alcoolismo, sedentarismo e alimentação inadequada (TOLEDO et al., 2023).

As fluoropirimidinas são essenciais no tratamento do câncer colorretal, se mostrando eficazes em monoterapia ou ainda em associação (IQBAL; LENZ, 2004; POUYA *et al.*, 2021). A capecitabina foi a primeira fluoropirimidina oral aprovada para tratamento de câncer, sendo inicialmente utilizada em câncer de mama metastático, e posteriormente aprovada também para câncer colorretal avançado, com bons resultados para ambos, além de uma boa tolerabilidade e aceitação dos pacientes (ALZAHIRANI et al., 2023; WANG et al., 2023).

Apesar da administração de quimioterápicos por via intravenosa ser uma ferramenta importante na oncologia, os medicamentos oncológicos administrados por via oral vêm crescendo na última década (TIMMERS et al., 2012). A terapia oral apresenta diversas vantagens em relação a intravenosa, como o menor risco de infecções e melhor aceitabilidade (FIGUEIREDO JUNIOR; FORONES, 2014), desde que não comprometa a eficácia do tratamento (TIMMERS et al., 2012). Os medicamentos oncológicos orais apresentam perfis de toxicidade menores, além da vantagem da administração

em domicílio, trazendo maior conforto aos indivíduos em tratamento (FIGUEIREDO JUNIOR; FORONES, 2014; SIDDIQUI et al., 2019). A vantagem não se restringe aos pacientes, visto que os custos globais de determinadas terapias orais são frequentemente menores que os das terapias intravenosas (TIMMERS et al., 2012).

## 5.2. Dose administrada e RAMs relatadas

A dose de capecitabina prescrita para os pacientes participantes da pesquisa variou entre 1170-1900 mg/m<sup>2</sup> de dose diária total, correspondendo a dose calculada de 2000 mg a 3000 mg por dia (Quadro 6).

Segundo os ensaios clínicos descritos, quando em monoterapia, a dose recomendada de capecitabina para tratamento do câncer de mama e colorretal é de 1250 mg/m<sup>2</sup> (WALKO; LINDLEY, 2005), administrada duas vezes ao dia (equivalente a dose diária total de 2500 mg/m<sup>2</sup>), durante 14 dias seguidos, realizando descanso de 7 dias, para recuperação, completando assim um ciclo de 21 dias de tratamento (NASCIMENTO; PORTO; VIDAL, 2023). Estudos demonstraram que a dose está diretamente relacionada a ocorrência de RAMs, e que em muitas situações, o ajuste da dose para valores menores que 1000 mg/m<sup>2</sup> (2000 mg/m<sup>2</sup> dose diária total) não impacta significativamente na eficácia do medicamento (NISHIJIMA; SUZUKI; MUSS, 2016; WANG et al., 2021).

Cabe ressaltar que as doses preconizadas em protocolos são definidas nos estudos de aprovação de medicamentos, e que na prática clínica, o médico assistente segue esses parâmetros, realizando os ajustes necessários e indicados, quando necessário.

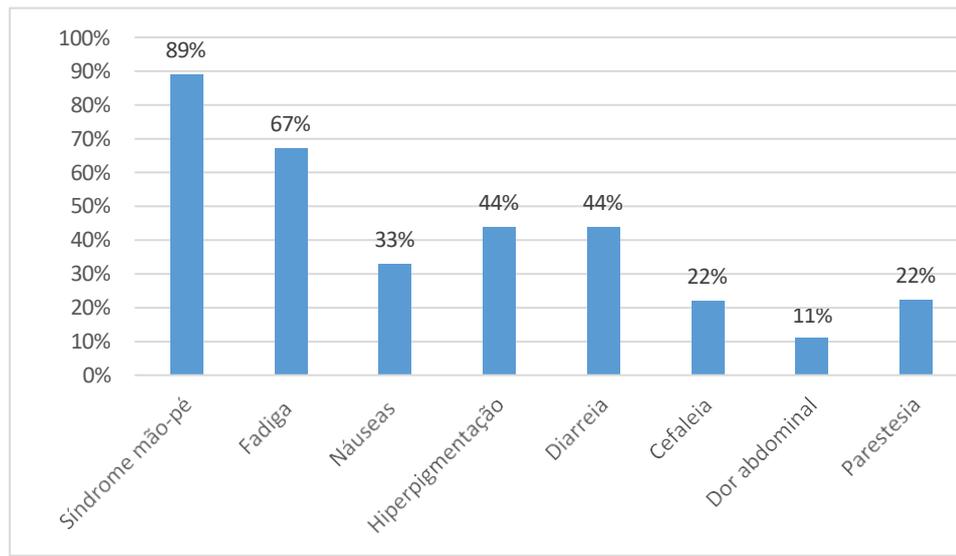
Quadro 6- Informações coletadas sobre as doses administradas.

Paciente	Superfície corporal (m <sup>2</sup> )	Dose diária (mg/m <sup>2</sup> )	Dose diária (mg/dia)
N.S.N	1,58	1900	3000
M.N.R	1,69	1480	2500
L.L.M	1,71	1170	2000
D.P.S	1,90	1315	2500
H.F.A	2,18	1375	3000
A.R.S	1,97	1522	3000
L.N.M	1,65	1515	2500
D.S.S	1,66	1205	2000
R.S.V	1,67	1796	3000

Fonte: Elaborado pelo autor.

A RAM mais comum relatada durante as entrevistas foi a SMP(n=8; 89%). A fadiga foi a segunda reação mais comum (n=6; 67%), seguida por diarreia (n=4; 44%), hiperpigmentação(n=4; 44%), náuseas (n= 3; 33%), cefaleia (n=2; 22%), parestesia (n= 2; 22%) e dor abdominal (n=1; 11%) (Figura 8).

Figura 8- Frequência das RAMs.



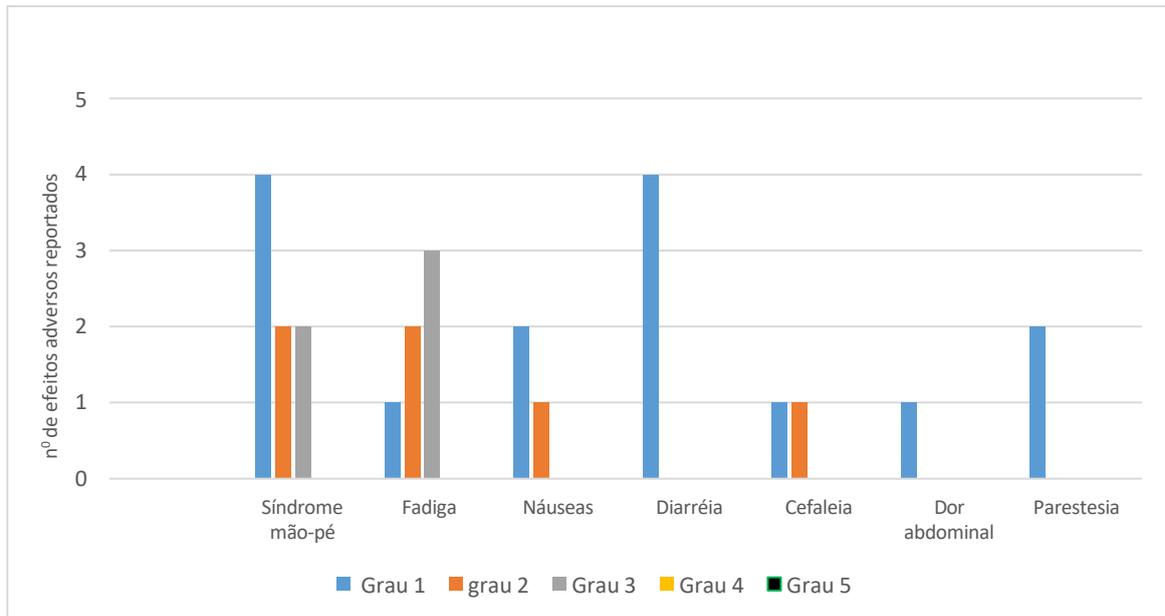
Fonte: Elaborado pelo autor.

A SMP é comprovadamente a RAM mais comum ao uso da capecitabina (MASUDA et al., 2017). Os diversos estudos clínicos realizados apontam que mais da metade dos pacientes que utilizam o medicamento desenvolvem a SMP em algum momento durante o tratamento (MARTINS et al., 2013; MASUDA et al., 2017). A fadiga é um dos sintomas mais comuns em pacientes oncológicos, sendo reportada em cerca de 80-90% dos pacientes em tratamento quimioterápico e/ou radioterápico, e pode estar relacionada a própria doença ou tratamento quimioterápico (BORGES et al., 2018). Os sintomas gastrointestinais como náuseas, vômitos, dor abdominal e diarreia também são frequentes, com maior importância clínica para a diarreia, que possui maior ocorrência, e pode se desdobrar em um quadro grave de desidratação (MARTINS et al., 2013; SANTOS et al., 2023). No presente estudo, as RAMs reportadas pelos pacientes durante as entrevistas estão de acordo com estudos clínicos anteriores sobre RAMs relacionadas ao uso de capecitabina.

Os medicamentos quimioterápicos causam uma série de RAMs, que dependendo da gravidade podem limitar o tratamento (MARTINS et al., 2013). A SMP e a diarreia são RAMs que podem ser causadas pela capecitabina com maior potencial de gerar complicações graves, levando a interrupção do tratamento (MARTINS et al., 2013). Existem evidências sólidas que pacientes em uso de capecitabina podem apresentar SMP em diferentes graus, fato que pode estar relacionado com as condições clínicas dos pacientes e respostas interindividuais (MARTINS et al., 2013; SIMÃO et al., 2012).

As RAMs relatadas foram classificadas em sua maioria como leves (grau 1) e moderadas (grau 2), não necessitando de nenhuma intervenção. Das 26 RAMs relatadas durante as entrevistas, 15 (57%) foram classificadas como leves (grau 1) e seis (2,6%) como moderadas (grau 2). Não houve relato pelos pacientes de RAMs classificadas com risco de morte (grau 4) ou óbito (grau 5). A hiperpigmentação da mucosa oral relatada pelos pacientes não foi classificada por necessitar de uma avaliação clínica detalhada da superfície afetada, sendo uma atribuição exclusiva do médico. A fadiga foi relatada e classificada em três ocasiões como sendo de grave ou clinicamente significativa (grau 3), e a SMP foi relatada e classificada duas vezes durante as entrevistas como sendo grave ou clinicamente significativa (grau 3). Os pacientes que apresentaram fadiga grau 3, relataram cansaço não aliviado com repouso, limitando atividades cotidianas. A SMP classificada como grau 3, foi caracterizada segundo definições do CTCAE como uma alteração cutânea grave com dor (ulcerações, descamação, bolhas, sangramento, fissuras e/ou edema) (Figura 9).

Figura 9- Classificação de gravidade das RAMs.



Fonte: Elaborado pelo autor.

A SMP de grau 3 limita o paciente e, quando identificada, deve ser reportada ao médico (KWAKMAN et al., 2020). Os mecanismos precisos que geram a SMP são desconhecidos, porém os achados baseiam-se no fato de que as mãos e os pés sofrem diferenças de temperatura significantes, além de microvascularização diferenciada, elevada taxa de queratinócitos e células epidérmicas locais, que se dividem rapidamente (SIMÃO et al., 2012). Os pacientes identificados com SMP de grau 3 receberam a orientação de buscar prontamente o médico assistente.

A fadiga é um sintoma multifatorial e de identificação complexa, visto que 80-90% dos pacientes oncológicos apresentam fadiga (BORGES et al., 2018). As principais causas associadas a fadiga oncológica são os desdobramentos do câncer e os medicamentos utilizados para o seu tratamento (BORGES et al., 2018). O diagnóstico da fadiga relacionada ao câncer é realizado com exclusão de causas reversíveis que podem ser tratadas e investigadas. Dentre as causas reversíveis citadas estão: hipotireoidismo, anemia, distúrbio de sono, dor, estresse emocional, entre outros (BORGES et al., 2018).

Outro fator que deve ser considerado é a farmacogenética (ou farmacogenômica), responsável pelo estudo da influência dos fatores genéticos sobre a resposta aos medicamentos (PIRANDA; FREITAS-ALVES; VIANNA-JORGE, 2013). Indivíduos utilizando a mesma dose de um mesmo medicamento podem responder de maneiras distintas, e essa variabilidade interindividual se deve a fatores genéticos e hereditários (PIRANDA;

FREITAS-ALVES; VIANNA-JORGE, 2013). Os estudos farmacogenéticos envolvendo a capecitabina evidenciam que as diferenças interindividuais que levam a diferenças na eficácia e toxicidade do medicamento podem ser explicadas por variações genéticas nos genes DPYD e TYMS (SYN et al., 2016).

O gene DPYD codifica a enzima dihidropirimidina desidrogenase (DPD) que limita a taxa de catabolismo do 5-FU, e defeitos nessa enzima aumentam o risco de toxicidade (BONDON-GUITTON; DESPAS; BECQUEMONT, 2016). Estudos também demonstraram variações genéticas no gene TYMS, que codifica o principal alvo da capecitabina, a timidilase (TS), refletindo nas taxas de toxicidade relacionadas ao medicamento (SYN et al., 2016). Os avanços no entendimento das variações genéticas entre os indivíduos evidenciam a necessidade de recomendações de dose diferentes para os pacientes em uso de capecitabina (SYN et al., 2016). Por fim, ao selecionar uma dose adequada de capecitabina, é essencial considerar também outros fatores, como características clínico-patológicas, função renal e hepática, entre outros (SYN et al., 2016). Apesar da idade avançada e comorbidades da maioria dos pacientes entrevistados, nenhum deles precisou de ajuste na dose em virtude de fatores fisiológicos, como insuficiência renal, hepática, ou outras condições médicas.

### **5.3. Determinação de causalidade das RAMs**

Para determinar a causalidade das RAMs relatadas, foram selecionadas seis perguntas do algoritmo de Naranjo, que foram aplicadas nos pacientes durante as entrevistas (Quadro 7).

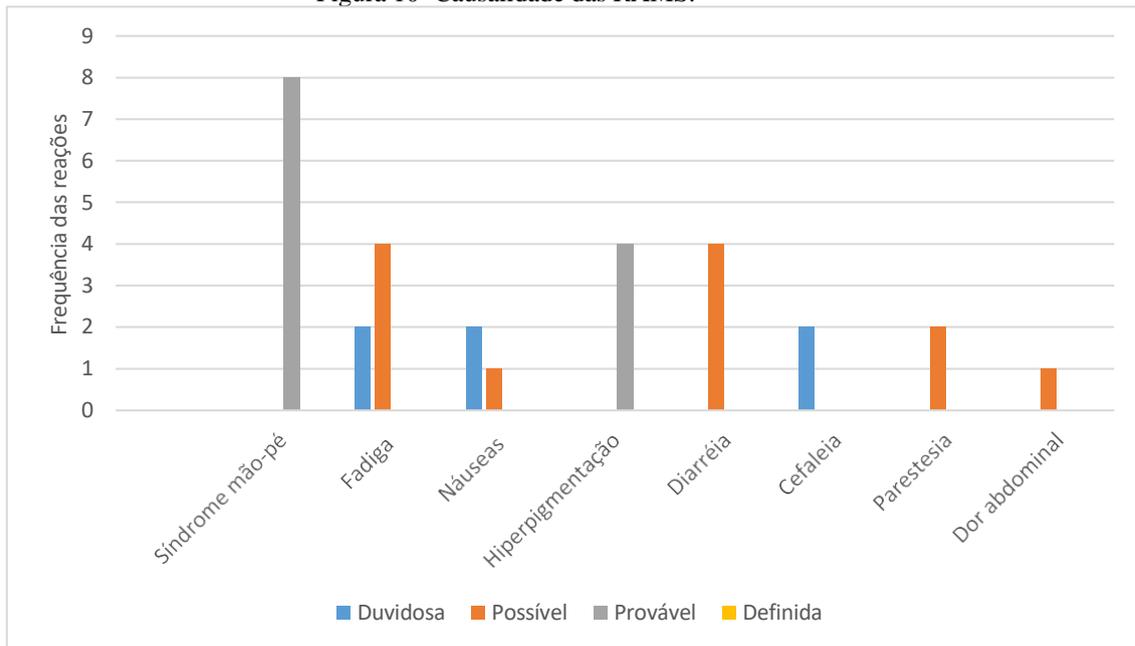
Quadro 7- Perguntas selecionadas do algoritmo de Naranjo.

<b>Perguntas</b>	<b>Sim</b>	<b>Não</b>	<b>Desconhecido</b>	<b>Scores</b>
1.Existem notificações conclusivas sobre essa reação?	+1	0	0	
2.A reação adversa apareceu após a administração do medicamento?	+2	-1	0	
3.A reação adversa reapareceu quando o medicamento foi readministrado?	+2	-1	0	
4.Existem causas alternativas que poderiam ter causado a reação?	-1	+2	0	
5.A reação foi mais grave com o aumento de dose ou menos grave com a redução da dose?	+1	0	0	
6.A reação adversa foi confirmada por alguma evidência objetiva?	+1	0	0	

Fonte: Naranjo *et al.*, 1981.

As causalidades das RAMs relatadas pelos nove pacientes durante os meses de acompanhamento (agosto a novembro) foram determinadas através das perguntas selecionadas, e a partir dos resultados obtidos foi elaborado um gráfico de frequência de causalidade das RAMs (Figura 10).

Figura 10- Causalidade das RAMS.



Fonte: Elaborado pelo autor.

A SMP e hiperpigmentação da mucosa oral são comprovadamente reações causadas por um grupo pequeno de medicamentos oncológicos, e dificilmente são relacionadas a outros fatores que não sejam o mecanismo de medicamentos oncológicos, como a capecitabina (KWAKMAN et al., 2020; NASCIMENTO; PORTO; VIDAL, 2023). Com isso, ambas as RAMs foram classificadas como provavelmente causadas pela capecitabina.

Alguns pacientes entrevistados já possuíam alguma comorbidade, como diabetes, hipertensão, hipotireoidismo e conseqüentemente faziam uso de outros medicamentos que poderiam ter causado algumas das RAMs observadas. Os anti-hipertensivos e hipoglicemiantes podem causar diversas RAMs, principalmente reações gastrointestinais como náuseas, vômitos e diarreia. Logo, náuseas e alguns casos de fadiga relatadas, quando justificadas alternativamente pelo uso de outro medicamento, foram classificadas como sendo duvidosas.

A cefaleia reportada foi classificada como duvidosa, pois os pacientes relataram a presença do sintoma antes do início da terapia com capecitabina. Segundo estudos epidemiológicos, a cefaleia é o segundo sintoma mais frequente de dor relatado, podendo ser causado por diversos fatores (SPECIALI; FLEMING; FORTINI, 2016). Parestesia e dor abdominal relatadas pelos pacientes foram classificadas como sendo possíveis de serem causadas pela capecitabina, pois não houve nenhum indicativo de relação causal com outro fator que não fosse o próprio medicamento.

#### **5.4. A importância do papel do farmacêutico no acompanhamento e monitoramento das RAMs**

Nos hospitais e instituições de saúde, a implantação de sistemas de detecção e prevenção de RAMs deve ser um dos objetivos principais do serviço de farmácia clínica (MELO *et al.*, 2021). Dentro desse cenário, o farmacêutico exerce papel fundamental na implementação desses serviços, por ser um dos profissionais que detém conhecimento relacionado a medicamentos. Além disso, o acompanhamento farmacoterapêutico é um norteador para identificação de possíveis RAMs, colaborando assim com o profissional médico para realização de um terapia segura e eficaz (COLIN; NUTTI, 2022; MELO *et al.*, 2021).

Outra grande contribuição do profissional farmacêutico está relacionada a orientação de uso dos medicamentos. Durante a realização das entrevistas, foi possível observar que os pacientes se sentiram confortáveis para sanar suas dúvidas relacionadas ao tratamento, como por exemplo a necessidade de ingerir o medicamento na presença de alimentos, ou ainda sobre os benefícios da utilização de cremes hidratantes a base de ureia para prevenção de reações cutâneas. Com isso, as entrevistas se mostraram essenciais para orientação complementar relacionadas a terapia, fortalecendo o elo entre os pacientes e o farmacêutico, importante para a obtenção do sucesso do tratamento.

### **6. CONCLUSÃO**

O estudo demonstrou que a terapia com capecitabina pode causar diversas RAMs, sendo a SMP e a fadiga as reações reportadas com maior importância clínica. A identificação das RAMs induzidas pela capecitabina é essencial para o sucesso do tratamento, visto que os sintomas podem ser tratados e até prevenidos. Em suma, a participação ativa do farmacêutico na identificação e avaliação de RAMs desempenha um papel crucial na promoção da segurança e eficácia no uso de medicamentos. Sua expertise no manejo de medicamentos, aliada à capacidade de reconhecer sinais de reações indesejadas, contribui não apenas para a prevenção de danos aos pacientes, mas também para a melhoria contínua da qualidade dos cuidados de saúde. A constante vigilância e atualização do profissional farmacêutico em relação aos avanços científicos e tecnológicos na área farmacêutica são essenciais para garantir uma abordagem proativa na identificação precoce de RAMs, resultando em uma prática farmacêutica mais segura e orientada para o bem-estar da população.

## REFERÊNCIAS

- ALQAHTANI, S. et al. Clinical pharmacokinetics of capecitabine and its metabolites in colorectal cancer patients. **Saudi pharmaceutical journal: SPJ: the official publication of the Saudi Pharmaceutical Society**, v. 30, n. 5, p. 527–531, maio 2022.
- ALZHRANI, S. M. et al. 5-Fluorouracil and capecitabine therapies for the treatment of colorectal cancer (Review). **Oncology Reports**, v. 50, n. 4, p. 175, out. 2023.
- BALDO, P. et al. Pharmacovigilance in oncology. **International Journal of Clinical Pharmacy**, v. 40, n. 4, p. 832–841, ago. 2018.
- BASKAR, R. et al. Cancer and radiation therapy: current advances and future directions. **International Journal of Medical Sciences**, v. 9, n. 3, p. 193–199, 2012.
- BENINGER, P. Pharmacovigilance: An Overview. **Clinical Therapeutics**, v. 40, n. 12, p. 1991–2004, dez. 2018.
- BONDON-GUITTON, E.; DESPAS, F.; BECQUEMONT, L. The contribution of pharmacogenetics to pharmacovigilance. **Therapie**, v. 71, n. 2, p. 223–228, abr. 2016.
- BORGES, J. A. et al. Fatigue: A Complex Symptom and its Impact on Cancer and Heart Failure. **International Journal of Cardiovascular Sciences**, 2018.
- BRIERLEY, J. et al. Global Consultation on Cancer Staging: promoting consistent understanding and use. **Nature Reviews. Clinical Oncology**, v. 16, n. 12, p. 763–771, 2019.
- BUTLER, L. et al. Lipids and cancer: emerging roles in pathogenesis, diagnosis and therapeutic intervention. **Advanced drug delivery reviews**, v. 159, p. 245–293, 2020.
- CARON, J. et al. The history of pharmacovigilance. **Therapie**, v. 71, n. 2, p. 129–134, abr. 2016.
- CHENG, X.; LU, Y. A review of capecitabine-based adjuvant therapy for gastric cancer in the Chinese population. **Future Oncology (London, England)**, v. 14, n. 8, p. 771–779, abr. 2018.
- COHEN, P.; CROSS, D.; JÄNNE, P. A. Kinase drug discovery 20 years after imatinib: progress and future directions. **Nature Reviews. Drug Discovery**, v. 20, n. 7, p. 551–569, 2021.
- COLIN, S. L.; NUTTI, C. Intervenção Farmacêutica: descrição do papel do farmacêutico clínico em unidades de terapia intensiva. **Revista Brasileira de Farmácia Hospitalar e Serviços de Saúde**, v. 13, n. 2, p. 766–766, 3 maio 2022.
- DEVITA, V. T.; CHU, E. A history of cancer chemotherapy. **Cancer Research**, v. 68, n. 21, p. 8643–8653, 1 nov. 2008.

FEITELSON, M. A. et al. Sustained proliferation in cancer: mechanisms and novel therapeutic targets. **Seminars in cancer biology**, v. 35, n. Suppl, p. S25–S54, dez. 2015.

FIGUEIREDO JUNIOR, A. G. D.; FORONES, N. M. STUDY ON ADHERENCE TO CAPECITABINE AMONG PATIENTS WITH COLORECTAL CANCER AND METASTATIC BREAST CANCER. **Arquivos de Gastroenterologia**, v. 51, n. 3, p. 186–191, set. 2014.

FORNASIER, G. et al. An historical overview over Pharmacovigilance. **International Journal of Clinical Pharmacy**, v. 40, n. 4, p. 744–747, 2018.

FRANCISCO, P. M. S. B. et al. Prevalência de diagnóstico e tipos de câncer em idosos: dados da Pesquisa Nacional de Saúde 2013. **Revista Brasileira de Geriatria e Gerontologia**, v. 23, n. 2, p. e200023, 2020.

GAJRIA, D. et al. 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 Research and Treatment**, v. 131, n. 1, p. 111–116, 1 jan. 2012.

GOLDENRING, J. R.; MILLS, J. C. Cellular Plasticity, Reprogramming, and Regeneration: Metaplasia in the Stomach and Beyond. **Gastroenterology**, v. 162, n. 2, p. 415–430, fev. 2022.

HENRY, B. M. et al. Characteristics of Phase IV Clinical Trials in Oncology: An Analysis Using the ClinicalTrials.gov Registry Data. **Current Oncology**, v. 30, n. 6, p. 5932–5945, 20 jun. 2023.

HUANG, X.-Z. et al. Clinical evidence of prevention strategies for capecitabine-induced hand-foot syndrome. **International Journal of Cancer**, v. 142, n. 12, p. 2567–2577, 15 jun. 2018.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER (INCA). **ABC do câncer: Abordagens Básicas para o Controle do Câncer**. 6. ed. rev. atual. – Rio de Janeiro, 2020.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER (INCA). **Estimativa 2023: Incidência de Câncer no Brasil**. Rio de Janeiro: INCA, 2022.

IKUSHIMA, H. Radiation therapy: state of the art and the future. **The journal of medical investigation: JMI**, v. 57, n. 1–2, p. 1–11, fev. 2010.

IQBAL, S.; LENZ, H.-J. Capecitabine: the new generation of fluoropyrimidines in colorectal cancer. **Expert Review of Anticancer Therapy**, v. 4, n. 6, p. 947–955, dez. 2004.

KATZ, M. H. G. et al. Technical Standards for Cancer Surgery: Commission on Cancer Standards 5.3-5.8. **Annals of Surgical Oncology**, v. 29, n. 11, p. 6549–6558, out. 2022.

KLIMKO, A. et al. Capecitabine-Induced Terminal Ileitis: Case Report and Literature Review. **Cureus**, v. 13, n. 4, p. e14621, [s.d.].

KUDRYAVTSEVA, A. V. et al. Mitochondrial dysfunction and oxidative stress in aging and cancer. **Oncotarget**, v. 7, n. 29, p. 44879–44905, 5 jun. 2016.

KWAKMAN, J. J. M. et al. Management of cytotoxic chemotherapy-induced hand-foot syndrome. **Oncology Reviews**, v. 14, n. 1, p. 442, 13 maio 2020.

- LAWRANCE, S. et al. Assessing a modified-AJCC TNM staging system in the New South Wales Cancer Registry, Australia. **BMC Cancer**, v. 19, p. 850, 28 ago. 2019.
- LØNNING, P. E. Strength and weakness of phase I to IV trials, with an emphasis on translational aspects. **Breast Cancer Research : BCR**, v. 10, n. Suppl 4, p. S22, 2008.
- MACEDO, R. S. D.; BOHOMOL, E. Análise da estrutura organizacional do Núcleo de Segurança do Paciente dos hospitais da Rede Sentinela. **Revista Gaúcha de Enfermagem**, v. 40, n. spe, p. e20180264, 2019.
- MALEY, C. C. et al. Classifying the evolutionary and ecological features of neoplasms. **Nature reviews. Cancer**, v. 17, n. 10, p. 605–619, out. 2017.
- MALIKOVA, M. A. Practical applications of regulatory requirements for signal detection and communications in pharmacovigilance. **Therapeutic Advances in Drug Safety**, v. 11, p. 2042098620909614, 15 abr. 2020.
- MARTINS, T. L. et al. Reação adversa induzida por capecitabina: a importância da farmacovigilância. **Revista Brasileira de Farmácia Hospitalar e Serviços de Saúde**, v. 4, n. 3, 2013.
- MASCARENHAS, F. A. D. S. et al. FACILITIES AND DIFFICULTIES OF HEALTH PROFESSIONALS REGARDING THE ADVERSE EVENT REPORTING PROCESS. **Texto & Contexto - Enfermagem**, v. 28, p. e20180040, 2019.
- MASUDA, N. et al. Adjuvant Capecitabine for Breast Cancer after Preoperative Chemotherapy. **The New England Journal of Medicine**, v. 376, n. 22, p. 2147–2159, 1 jun. 2017.
- MELO, J. R. R. et al. Reações adversas a medicamentos em pacientes com COVID-19 no Brasil: análise das notificações espontâneas do sistema de farmacovigilância brasileiro. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 37, n. 1, p. e00245820, 2021.
- MODESTO, A. C. F. et al. Reações Adversas a Medicamentos e Farmacovigilância: Conhecimentos e Condutas de Profissionais de Saúde de um Hospital da Rede Sentinela. **Revista Brasileira de Educação Médica**, v. 40, n. 3, p. 401–410, set. 2016.
- MOSCOU, K.; KOHLER, J. C.; MAGAHAN, A. Governance and pharmacovigilance in Brazil: a scoping review. **Journal of Pharmaceutical Policy and Practice**, v. 9, p. 3, 8 fev. 2016.
- MOTA, D. M.; VIGO, Á.; KUCHENBECKER, R. D. S. Evolução e elementos-chave do sistema de farmacovigilância do Brasil: uma revisão de escopo a partir da criação da Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 34, n. 10, 11 out. 2018.
- NARANJO, C. A. et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. **Clinical Pharmacology and Therapeutics**, v. 30, n. 2, p. 239–245, ago. 1981.
- NASCIMENTO, A. D. A. D.; PORTO, D. M.; VIDAL, A. K. D. L. Capecitabine-induced oral mucosal hyperpigmentation associated with hand-foot syndrome – A literature review. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 98, n. 3, p. 302–309, maio 2023.

NEGARANDEH, R. et al. Evaluation of adverse effects of chemotherapy regimens of 5-fluoropyrimidines derivatives and their association with DPYD polymorphisms in colorectal cancer patients. **BMC Cancer**, v. 20, p. 560, 16 jun. 2020.

NISHIJIMA, T. F.; SUZUKI, M.; MUSS, H. B. A comparison of toxicity profiles between the lower and standard dose capecitabine in breast cancer: a systematic review and meta-analysis. **Breast Cancer Research and Treatment**, v. 156, n. 2, p. 227–236, abr. 2016.

PATRIARCA, C.; PINI, G. M.; CONTI, G. Invasion and metastasis: a historical perspective. **Pathologica**, v. 112, n. 4, p. 229–233, 1 dez. 2020.

PEPE, V. L. E.; NOVAES, H. M. D. Sistema Nacional de Farmacovigilância no Brasil e em Portugal: semelhanças, diferenças e desafios. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 36, n. 7, p. e00043019, 2020.

PIRANDA, D. N.; FREITAS-ALVES, D. R.; VIANNA-JORGE, R. Farmacogenética e Implicações Terapêuticas no Câncer de Mama. **Revista Brasileira de Cancerologia**, v. 59, n. 3, p. 449–452, 30 set. 2013.

POUYA, F. D. et al. Performance of capecitabine in novel combination therapies in colorectal cancer. **Journal of Chemotherapy (Florence, Italy)**, v. 33, n. 6, p. 375–389, out. 2021.

RANGANATHAN, K.; KAVITHA, L. Oral epithelial dysplasia: Classifications and clinical relevance in risk assessment of oral potentially malignant disorders. **Journal of Oral and Maxillofacial Pathology : JOMFP**, v. 23, n. 1, p. 19–27, 2019.

SANTOS, A. C. D. DOS et al. Avaliação dos efeitos adversos em pacientes em uso de capecitabina: um estudo randomizado. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 6, n. 5, p. 26340–26354, 30 out. 2023a.

SANTOS, M. DE O. et al. Estimativa de Incidência de Câncer no Brasil, 2023-2025. **Revista Brasileira de Cancerologia**, v. 69, n. 1, p. e-213700, 6 fev. 2023b.

SCHOTT, S. et al. Acceptance of oral chemotherapy in breast cancer patients - a survey study. **BMC Cancer**, v. 11, n. 1, p. 129, 12 abr. 2011.

SIDDIQUI, N. S. et al. Capecitabine for the treatment of pancreatic cancer. **Expert Opinion on Pharmacotherapy**, v. 20, n. 4, p. 399–409, mar. 2019.

SIMÃO, D. A. D. S. et al. Síndrome mão-pé induzida por quimioterapia: relato de um caso. **Revista Brasileira de Enfermagem**, v. 65, n. 2, p. 374–378, abr. 2012.

STINE, Z. E. et al. Targeting cancer metabolism in the era of precision oncology. **Nature Reviews. Drug Discovery**, v. 21, n. 2, p. 141–162, 2022.

SUHAIL, Y. et al. Systems Biology of Cancer Metastasis. **Cell systems**, v. 9, n. 2, p. 109–127, 28 ago. 2019.

SULLIVAN, R. et al. Global cancer surgery: delivering safe, affordable, and timely cancer surgery. **The Lancet. Oncology**, v. 16, n. 11, p. 1193–1224, set. 2015.

SUNG, H. et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. **CA: A Cancer Journal for Clinicians**, v. 71, n. 3, p. 209–249, 2021.

SYN, N. et al. Capecitabine pharmacogenetics: historical milestones and progress toward clinical implementation. **Pharmacogenomics**, v. 17, n. 15, p. 1607–1610, out. 2016.

TILSED, C. M. et al. Cancer chemotherapy: insights into cellular and tumor microenvironmental mechanisms of action. **Frontiers in Oncology**, v. 12, p. 960317, 29 jul. 2022.

TIMMERS, L. et al. The use of capecitabine in daily practice: a study on adherence and patients' experiences. **Patient preference and adherence**, v. 6, p. 741–748, 19 out. 2012.

TOLEDO, C. M. et al. ANALYSIS OF THE TRACKING INITIATIVES OF COLORECTAL CANCER IN BRAZIL. **Arquivos de Gastroenterologia**, v. 60, n. 4, p. 450–462, nov. 2023.

UMSCHEID, C. A.; MARGOLIS, D. J.; GROSSMAN, C. E. Key Concepts of Clinical Trials: A Narrative Review. **Postgraduate Medicine**, v. 123, n. 5, p. 194–204, set. 2011.

VALENCIA-LAZCANO, A. A. et al. 5-Fluorouracil nano-delivery systems as a cutting-edge for cancer therapy. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 246, p. 114995, 15 jan. 2023.

VARGESSON, N. Thalidomide-induced teratogenesis: History and mechanisms. **Birth Defects Research**, v. 105, n. 2, p. 140–156, jun. 2015.

WALKO, C. M.; LINDLEY, C. Capecitabine: a review. **Clinical Therapeutics**, v. 27, n. 1, p. 23–44, jan. 2005.

WANG, H.; MAO, X. Evaluation of the Efficacy of Neoadjuvant Chemotherapy for Breast Cancer. **Drug Design, Development and Therapy**, v. 14, p. 2423–2433, 2020.

WANG, S. et al. Role and efficacy of capecitabine in the anthracycline-free regimen in breast cancer patients: a systematic review and meta-analysis. **Journal of Cancer Research and Clinical Oncology**, v. 149, n. 19, p. 17671–17682, dez. 2023.

WANG, X. et al. Effect of Capecitabine Maintenance Therapy Using Lower Dosage and Higher Frequency vs Observation on Disease-Free Survival Among Patients With Early-Stage Triple-Negative Breast Cancer Who Had Received Standard Treatment: The SYSUCC-001 Randomized Clinical Trial. **JAMA**, v. 325, n. 1, p. 50–58, 5 jan. 2021.

WARD, E. M. et al. Cancer statistics: Breast cancer in situ. **CA: a cancer journal for clinicians**, v. 65, n. 6, p. 481–495, 2015.

WILLS, S.; BROWN, D. A PROPOSED NEW MEANS OF CLASSIFYING ADVERSE REACTIONS TO MEDICINES. **The Pharmaceutical Journal**, 1999.

ZAZZARA, M. B. et al. Adverse drug reactions in older adults: a narrative review of the literature. **European Geriatric Medicine**, v. 12, n. 3, p. 463–473, 1 jun. 2021.

ZHANG, X. et al. Overview of phase IV clinical trials for postmarket drug safety surveillance: a status report from the ClinicalTrials.gov registry. **BMJ Open**, v. 6, n. 11, p. e010643, 23 nov. 2016.

ZHONG, L. et al. Small molecules in targeted cancer therapy: advances, challenges, and future perspectives. **Signal Transduction and Targeted Therapy**, v. 6, n. 1, p. 201, 31 maio 2021.

## APÊNDICES E ANEXOS

### APÊNDICE A – FORMULÁRIO DE COLETA DE DADOS



**Hospital Central do Exército**

**Formulário de coleta de dados de reações adversas para pacientes em uso de Capecitabina em monoterapia**

Informações do paciente
Nome:
Número do prontuário:
Sexo: ( ) M ( ) F
Idade:                      Peso:                      Altura:
Comorbidades: ( ) DM ( ) HAS ( ) Hipotireoidismo ( ) Dislipidemia outros:
Alergias: ( ) Sim ( ) Não                      Se sim, qual:
Disfunção orgânica presente: ( ) Sim ( ) Não                      Se sim, qual:
Observações importantes:

<b>Informações da Prescrição</b>	
Diagnóstico(CID):	
Dose e posologia da capecitabina:	
Medicamentos usados concomitantemente:	
Data de início do tratamento:	Data de término:
<b>Acompanhamento Farmacêutico das Reações adversas</b>	
<b>Apresentou algum sinal/sintoma desde o início da terapia medicamentosa?</b>	
<input type="checkbox"/> <b>Sim</b> <input type="checkbox"/> <b>Não</b>	
<b>Se sim , qual sintoma?</b>	

<b>Náuseas</b>
----------------

Apresentou perda de apetite e alteração de hábitos alimentares?
Ingestão oral reduzida?
Apresentou perda significativa de peso?
Foi indicado NPT ou hospitalização?
<b>Vômitos</b>
Quantos episódios de vômitos em 24h (separados por 5min)?
Foi indicado hospitalização ou nutrição parenteral?
<b>Diarreia</b>

<p>Quantas evacuações no dia?</p> <p>Apresentou limitação das atividades cotidianas diárias em consequência do sintoma?</p> <p>Foi indicado hospitalização ou nutrição parenteral?</p>
<b>Dor abdominal</b>
<p>A dor leve, moderada ou severa?</p> <p>A dor limitou atividades cotidianas?</p> <p>Necessitou de intervenção farmacológica?</p> <p>Necessitou de hospitalização?</p>
<b>Síndrome mão-pé</b>
<p>Apresentou alguma alteração cutânea?</p> <p>Apresentou sintomas de dermatite?</p> <p>Apresentou alterações cutâneas dolorosas com bolhas ou descamação?</p> <p>As alterações cutâneas interferiram nas atividades cotidianas?</p>
<b>Constipação</b>
<p>Necessitou de uso regular de laxativo ou aplicação de enema?</p> <p>O sintoma limitou atividade cotidianas?</p>
<b>Fadiga</b>
<p>A fadiga foi aliviada com repouso?</p> <p>A fadiga limitou as atividades cotidianas?</p>
<b>Cefaleia</b>
<p>Dor leve, moderada ou severa?</p> <p>Dor limitou atividades cotidianas?</p>

<b>Mucosite</b>
<p>Dor leve, moderada ou severa?</p> <p>A úlcera interferiu na ingestão oral?</p>

Referência: adaptado de *Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)*, 2017.

<b>Responder sim, não ou desconhecido</b>
<p>Existem notificações conclusivas sobre essa reação?</p> <p>A reação apareceu após administração do medicamento?</p> <p>A reação apareceu após readministração do medicamento?</p> <p>Existem causas alternativas (até mesmo de outro medicamento)?</p> <p>A reação aumentou com dose maior ou reduziu-se com dose menor?</p> <p>A reação foi confirmada por qualquer evidência objetiva?</p>

Referência: Naranjo *et al.*, 1981.

## APÊNDICE B – Termo de Consentimento Livre e esclarecido

MINISTÉRIO DA DEFESA  
EXÉRCITO BRASILEIRO  
HOSPITAL CENTRAL DO EXÉRCITO  
(Hospital Real Militar e Ultramar/1769)

Rua Francisco Manoel-126– Benfica- Rio de Janeiro- RJ- CEP: 20911-270 –  
Telefone: (21)3891-7000

<http://www.hce.eb.mil.br>

### TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Você está sendo convidado (a) para ser participante do Projeto de pesquisa intitulado **“Identificação de reações adversas induzidas por tratamento com capecitabina em regime de monoterapia em pacientes oncológicos do Hospital Central do Exército”** de responsabilidade do pesquisador Leonardo Rangel de Paula. Após ler com atenção este documento e ser esclarecido (a) em todas as suas dúvidas sobre as informações a seguir, no caso de aceitar fazer parte do estudo, rubricque todas as páginas e assine ao final deste documento, que está em duas vias e também será rubricado e assinado por mim, pesquisador, uma delas é sua e a outra é do pesquisador responsável.

Título do Projeto de pesquisa: Identificação de reações adversas induzidas por tratamento com capecitabina em regime de monoterapia em pacientes Oncológicos do Hospital Central do Exército. Pesquisador Responsável: Leonardo Rangel de Paula; Cristovão de Sousa Alves e Claudiana de Jesus Felismino.

A capecitabina é um medicamento administrado por via oral, com indicação para tratamento do câncer de mama, colorretal e gástrico, como terapia única, ou em combinação com outros medicamentos antineoplásicos. A terapia com capecitabina pode acarretar várias reações adversas, em sua maioria reversíveis, sendo sua identificação e manejo de extrema importância para melhorar a qualidade de vida, eficácia e segurança do paciente durante o tratamento. O projeto de pesquisa terá por objetivo identificar, relacionar, quantificar e avaliar reações adversas induzidas por Capecitabina em regime de monoterapia, além de fornecer acompanhamento e orientação farmacêutica durante o tratamento, e ainda, assistência médica durante toda a participação no estudo. Para realizar a identificação e avaliação dos efeitos adversos será aplicado um questionário contendo perguntas sobre o histórico clínico do paciente e principais reações adversas apresentadas durante o tratamento com Capecitabina. A aplicação do questionário ocorrerá mensalmente, por um período de até quatro meses, no momento da dispensação do medicamento na Farmácia Oncológica do Centro de Apoio ao Tratamento e Diagnóstico (CADT) do Hospital Central do Exército. A participação nesta pesquisa consistirá em permissão da aplicação do questionário e posterior avaliação dos dados obtidos. Caso você possua interesse em participar do projeto, deverá assinar este Registro, recebendo também uma via assinada, a qual você deverá guardar. Mesmo decidindo participar, você poderá retirar seu consentimento (e sair da pesquisa), em qualquer fase do estudo, sem prejuízo algum, a qualquer momento, sem qualquer justificativa. Isso não afetará em nada sua participação em demais atividades e não causará nenhum prejuízo. Além disso, não há previsão de despesa ou qualquer outro tipo de investimento, e caso ocorra haverá ressarcimento dos

gastos. O Estudo poderá ser interrompido pelos pesquisadores nos seguintes casos: descontinuação do tratamento com capecitabina, alteração do regime de tratamento, e ainda por interesse do paciente.

Durante a execução da pesquisa poderão ocorrer riscos de quebra de sigilo dos dados utilizados para o estudo, sendo esse risco comum a todas as pesquisas envolvendo, direta ou indiretamente, seres humanos e todos os cuidados serão tomados para mitigação do mesmo, sendo utilizados métodos de codificação para armazenamento digital dos dados, assim como utilização de armários chaveados para armazenamento dos formulários e outros dados físicos pertinentes, que ficarão em posse apenas dos pesquisadores responsáveis, e caso sejam solicitados para fins de fiscalização por agências reguladoras ou Comitês de Ética, ocorrendo com supervisão dos pesquisadores responsáveis. As informações referentes a você não serão citadas no trabalho, sendo utilizados códigos de identificação logo após a coleta de dados, com a finalidade de descaracterizar as identificações pessoais. Os benefícios da participação nesta pesquisa serão referentes a identificação de efeitos adversos induzidos pela capecitabina e orientação farmacêutica para manejo desses eventos, agregando também conhecimento ao serviço e aos profissionais de saúde do Hospital, assim como aos pacientes que utilizam o medicamento.

Página 1 de 2

**Rubrica do pesquisador:**

**Rubrica do participante:**

MINISTÉRIO DA DEFESA  
EXÉRCITO BRASILEIRO  
HOSPITAL CENTRAL DO EXÉRCITO

(Hospital Real Militar e Ultramar/1769) Rua  
Francisco Manoel-126– Benfica- Rio de Janeiro- RJ- CEP: 20911-  
270 –Telefone: (21)3891-7000 <http://www.hce.eb.mil.br>

Caso ocorra algum dano comprovadamente decorrente da participação no estudo, você poderá pleitear indenização, segundo as determinações do Código Civil (Lei nº 10.406 de 2002) e das Resoluções 466/12 e 510/16 do Conselho Nacional de Saúde. O seu nome será mantido em sigilo, assegurando assim a sua privacidade, e você terá livre acesso a todas as informações e esclarecimentos adicionais sobre o estudo e suas consequências. Os dados coletados serão utilizados única e exclusivamente, para fins desta pesquisa, e os resultados poderão ser publicados.

Em caso de dúvida sobre a pesquisa, você poderá entrar em contato com o pesquisador responsável, inclusive por ligação a cobrar, para Leonardo Rangel de Paula, Telefone (21) 98500-8126 e também no endereço de e-mail [leonardordepaula1992@gmail.com](mailto:leonardordepaula1992@gmail.com), pesquisador Cristovão de Sousa Alves, telefone: (21)999569567, e-mail: [cristovao.farmacutico@gmail.com](mailto:cristovao.farmacutico@gmail.com), ou com a pesquisadora Claudiana de Jesus Felismino (21) 96521-3000 e-mail: [claudianafelismino@gmail.com](mailto:claudianafelismino@gmail.com). Em caso de dúvidas sobre os seus direitos como participante nesta pesquisa, você poderá entrar em contato com o Comitê de Ética e Pesquisa do Centro de Capacitação Física do Exército (CEP-CCFEX). Telefone: (21) 2586 2297. Email ([cep@ccfex.eb.mil.br](mailto:cep@ccfex.eb.mil.br)). Endereço: Av João Luiz Alves, s/no, sala do CEP-CCFEX no prédio da EsEFEx, Urca. Os horários de funcionamento do CEP-CCFEX são: 2a e 4a feira, das 9h às 12h. Todas as pesquisas envolvendo seres humanos devem ser aprovadas em um

Comitê de Ética em pesquisa, criado para defender os interesses dos participantes da pesquisa em sua integridade e dignidade e para contribuir no desenvolvimento da pesquisa dentro de padrões éticos. Logo, o Comitê de ética responsável pela análise e parecer da pesquisa se torna corresponsável por garantir a segurança dos participantes. Comitê de Ética e Pesquisa do Centro de Capacitação Física do Exército (CEP-CCFEX). Telefone: (21) 2586 2297. Email ([cep@ccfex.eb.mil.br](mailto:cep@ccfex.eb.mil.br)). Endereço: Av João Luiz Alves, s/no, sala do CEP-CCFEX no prédio da EsEFEx, Urca. Os horários de funcionamento do CEP-CCFEX são: 2a e 4a feira, das 9h às 12h.

Assinatura do pesquisador responsável:

- 1 – Confirmando que li e entendi as informações sobre o estudo acima e que tive a oportunidade de fazer perguntas.
- 2 – Entendo que minha participação é voluntária e que sou livre para retirar meu consentimento a qualquer momento, sem precisar dar explicações, e sem sofrer prejuízo ou ter meus direitos afetados.
- 3 – Concordo em participar da pesquisa acima.

Nome do participante: \_\_\_\_\_

Assinatura do participante: \_\_\_\_\_

Nome do acompanhante responsável: \_\_\_\_\_

Assinatura do acompanhante responsável: \_\_\_\_\_

Rio de Janeiro, \_\_\_\_/\_\_\_\_/2023

Página 2 de 2

**Rubrica do pesquisador:**

**Rubrica do participante:**

## ANEXO I – PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

#### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** Identificação de reações adversas induzidas por tratamento com capecitabina em regime de monoterapia para pacientes oncológicos do Hospital Central do Exército

**Pesquisador:** LEONARDO RANGEL DE

PAULA

**Área Temática:**

**Versão:** 3

**CAAE:** 68998423.5.0000.9433

**Instituição Proponente:** HOSPITAL CENTRAL DO EXÉRCITO

**Patrocinador Principal:** HOSPITAL CENTRAL DO EXÉRCITO

### **DADOS DO PARECER**

**Número do Parecer:** 6.150.946

#### **Considerações Finais a critério do CEP:**

Ressalta-se que cabe ao pesquisador responsável encaminhar os relatórios parciais (semestrais) e final da pesquisa, por meio da Plataforma Brasil, via notificação do tipo "relatório", para que sejam devidamente apreciados no CEP, conforme Norma Operacional CNS N°001/13, item XI.2.d.

Esses relatórios devem conter as informações sucintas sobre fatos relevantes e resultados parciais ou finais

(incluindo número de participantes avaliados). O pesquisador pode utilizar o modelo disponível no site do CEP-CCFEx (<http://www.ccfex.eb.mil.br/modelos>), atentando para o tipo de relatório (parcial ou final), devendo conter a menção ao período a que se refere. Para cada relatório, deve haver uma notificação separada. As informações contidas nos relatórios parciais devem ater-se ao período correspondente e não a todo o período da pesquisa até aquele momento.

#### **Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:**

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_2078477.pdf	28/06/2023 20:35:10		Aceito
Cronograma	Cronograma.pdf	28/06/2023 20:34:20	LEONARDO RANGEL DE PAULA	Aceito
Outros	carta_resposta.pdf	28/06/2023 20:34:09	LEONARDO RANGEL DE PAULA	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de	TCLE.pdf	28/06/2023 20:32:42	LEONARDO RANGEL DE PAULA	Aceito

Ausência				
Recurso Anexado pelo Pesquisador	anexoI.pdf	02/06/2023 14:30:27	LEONARDO RANGEL DE PAULA	Aceito

Orçamento	orcamento.pdf	26/05/2023 18:03:25	LEONARDO RANGEL DE PAULA	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_escrito.pdf	26/05/2023 17:56:41	LEONARDO RANGEL DE PAULA	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Termo_de_concordancia.pdf	14/04/2023 14:39:12	LEONARDO RANGEL DE PAULA	Aceito
Folha de Rosto	folha_de_rosto.pdf	14/04/2023 14:27:02	LEONARDO RANGEL DE PAULA	Aceito

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

RIO DE JANEIRO, 29 de Junho de 2023

**Assinado por:**

Angela Nogueira Neves  
(Coordenador(a))

