

ADMINISTRAÇÃO E GESTÃO DA ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA

Série Boletins

**INCIDÊNCIA E MANEJO DA NEUTROPENIA NO USO
DE DOCETAXEL NO TRATAMENTO DO CÂNCER DE
MAMA**

Luana do Amaral Brasileiro & Selma Rodrigues de Castilho



Outubro, 2017.

Apresentação

O câncer é considerado um problema de saúde pública, tanto pela estimativa do crescimento no número de novos casos quanto pelos custos relacionados ao seu tratamento.

O Instituto Nacional de *CÂNCER* (INCA) estima para o Brasil a ocorrência de cerca de 420 mil novos casos de câncer para o biênio 2016-2017, excluindo dessa estatística o câncer de pele não melanoma. O câncer de mama destaca-se como o tipo de câncer que mais acomete mulheres no Brasil e no mundo (INCA, 2015). Quando diagnosticado e tratado precocemente o câncer de mama é considerado um câncer de bom prognóstico.

O tratamento do câncer de mama pode ser classificado em: Tratamento local (cirurgia, radioterapia) e Tratamento sistêmico (quimioterapia citotóxica, terapia hormonal, terapia biológica). Em muitos casos, é necessário combinar mais de uma modalidade de tratamento (INCA, 2016). A quimioterapia é uma modalidade de tratamento sistêmico da doença, onde utiliza medicamentos para combater o câncer.

O medicamento docetaxel é um agente citotóxico indicado para o tratamento de vários tipos de neoplasias malignas sólidas (AL-BATRAN *et al.*, 2015). Aprovado para o tratamento de câncer de mama há mais de vinte anos (MONTERO *et al.*, 2005), é altamente eficaz contra esta neoplasia, podendo ser utilizado como agente único ou em combinação com outros medicamentos (BAUR *et al.*, 2008). Docetaxel é classificado quanto à função celular em Antimitótico, onde atua promovendo a agregação das tubulinas na formação de microtúbulos estáveis (Figura 1), inibindo a sua despolimerização tornando-os não funcionantes, o que ocasiona o bloqueio da divisão celular na mitose levando a apoptose (BONASSA; GATO, 2012; MONTERO *et al.*, 2005).

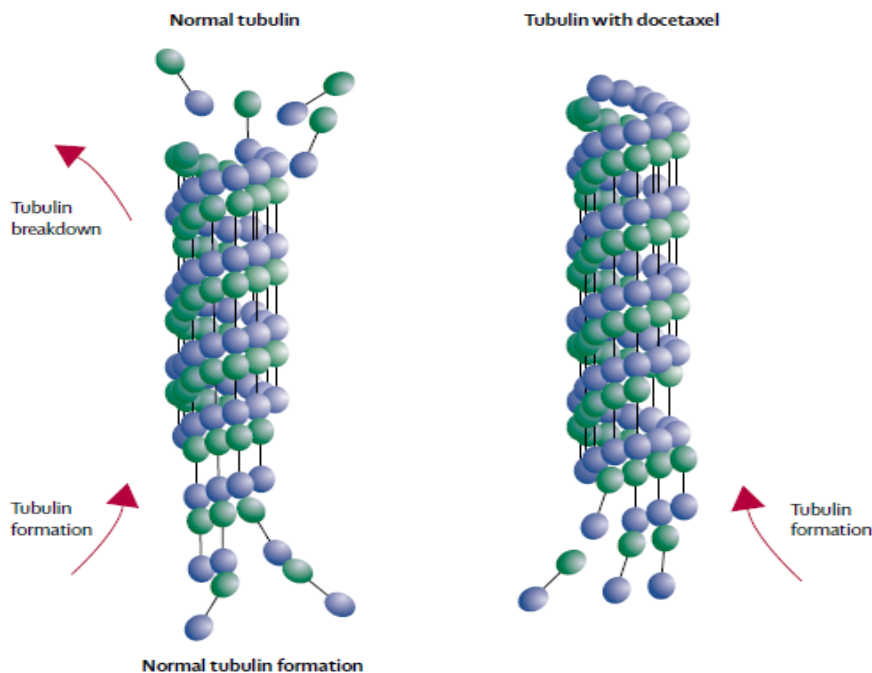


Figura 1: Efeito do docetaxel sobre a função dos microtúbulos
(Fonte: Montero *et al.*, 2005)

No entanto, algumas reações adversas podem ocorrer em quimioterapia contendo docetaxel. Dentre as reações adversas frequentemente relacionadas ao docetaxel incluem: neutropenia; neutropenia febril; anemia; trombocitopenia; náusea; vômito; diarreia; anorexia; estomatite; alteração do paladar; hipotensão; síncope; bradicardia; arritmia; isquemia do miocárdio; derrame pericárdico; vasodilatação; aumento dos níveis plasmáticos das transaminases (TGP/TGO), bilirrubina e fosfatase alcalina; alopecia; alterações nas unhas, caracterizadas por hipo ou hiperpigmentação, dor e onicólise; rash cutâneo; urticária; prurido; eritrodisestesia palmar-plantar; angioedema; anafilaxia; choque anafilático; dispneia; reações no local de infusão como hiperpigmentação, inflamação, vermelhidão ou secura da pele, flebite; dor generalizada ou localizada; fadiga; neuropatia periférica (GATO *et al.*, 2016; PEREIRA *et al.*, 2015; LISMWUAN; DEMOLY, 2010; RASCHI *et al.*, 2010; RODRIGUEZ-FRIAS; LEE, 2007; ENGELS; VERWEIJ, 2005; MONSUEZ *et al.*, 2010; ARGYRIOU *et al.*, 2008; BONETERRE *et al.*, 1999; KARA; SAHIN; ERKISI, 2006).

Neutropenia é a reação adversa mais comum relacionada com a administração do medicamento docetaxel (GATO *et al.*, 2016). Caracterizada pela redução no número absoluto de neutrófilos em amostra de sangue indicado em resultado de teste laboratorial, a neutropenia pode ser classificada de acordo com SOBRAFO (2011) em grau I, II, III e IV. Neutropenia pode resultar no desenvolvimento de neutropenia febril (NF) que é conhecida por estar associada com morbidade, mortalidade, administração de antibióticos, aumento da hospitalização, e conseqüentemente custos hospitalares significativos (HANSSON; FRIBERG, 2012; TESCH *et al.*, 2015).

As diretrizes da National Comprehensive Cancer Network (NCCN) definem neutropenia febril como episódio de temperatura oral única $\geq 38,3^\circ$ ou $\geq 38,0^\circ$ durante 1 hora, neutropenia de < 500 neutrófilos/mcL ou < 1.000 neutrófilos/mcL e um declínio previsto para ≤ 500 neutrófilos/mcL ao longo das próximas 48 horas (NCCN, 2017).

A neutropenia de grau IV e a NF frequentemente resultam em reduções de dose, atrasos nos intervalos da administração da quimioterapia e interrupção do protocolo de tratamento, podendo diminuir a eficácia e levar ao comprometimento do desfecho clínico, principalmente, quando a finalidade do tratamento é adjuvante (FAQEER *et al.*, 2016; HANSSON; FRIBERG, 2012; HEGG *et al.*, 2016).

O uso profilático de fatores estimuladores de colônias de granulócitos (GCSFs) reduz a incidência da neutropenia induzida por quimioterapia (NIQ) e NF, bem como a duração da NIQ. GCSFs são fatores biológicos de crescimento hematopoiético que estimulam a proliferação e diferenciação de neutrófilos. A profilaxia com GCSFs pode facilitar a administração da dose plena de quimioterapia e intervalo adequado de administração de acordo com o protocolo planejado (VON MINCKWITZ *et al.*, 2009).

Referências bibliográficas

AL-BATRAN, S. -E. et al. The impact of docetaxel – related toxicities on health – related quality of life in patients with metastatic cancer (QoliTax). *Annals of Oncology*, v. 26, n. 6, p. 1244-1248, 2015.

. ARGYRIOU, Andreas A. et al. Peripheral nerve damage associated with administration of taxanes in patients with cancer. *Critical reviews in oncology/hematology*, v. 66, n. 3, p. 218-228, 2008.

. BAUR, Martina et al. A phase II trial of docetaxel (Taxotere®) as second-line chemotherapy in patients with metastatic breast cancer. *Journal of cancer research and clinical oncology*, v. 134, n. 2, p. 125-135, 2008.

. BONASSA, Edva Moreno Aguilar; GATO, Maria Inês Rodrigues. *Terapêutica Oncológica para enfermeiros e farmacêuticos*. 4 ed. São Paulo: Atheneu, 2012. 650 p.

. BONNETERRE, J. et al. Efficacy and safety of docetaxel in heavily pretreated advanced breast cancer patients: The French compassionate use programme experience. *European Journal of Cancer*, v. 35, n. 10, p. 1431-1439, 1999.

. ENGELS, Frederike K.; VERWEIJ, Jaap. Docetaxel administration schedule: from fever to tears? A review of randomised studies. *European journal of cancer*, v. 41, n. 8, p. 1117-1126, 2005.

. FAQEER, Nour Al et al. Comparing the Incidence of Febrile Neutropenia Resulting in Hospital Admission Between the Branded Docetaxel and the Generic Formulations. *The Journal of Clinical Pharmacology*, 2016.

. GATO, Maria Inês Rodrigues et al. *Moc – Drogas: Manual de Oncologia Clínica do Brasil. Agentes Oncológicos*. 5 ed. São Paulo: Dendrix, 2016.

. HANSSON, Emma K.; FRIBERG, Lena E. The shape of the myelosuppression time profile is related to the probability of developing neutropenic fever in

patients with docetaxel-induced grade IV neutropenia. *Cancer chemotherapy and pharmacology*, v. 69, n. 4, p. 881-890, 2012.

. HEGG, Roberto et al. A phase III, randomized, non-inferiority study comparing the efficacy and safety of biosimilar filgrastim versus originator filgrastim for chemotherapy-induced neutropenia in breast cancer patients. *Clinics*, v. 71, n. 10, p. 586-592, 2016.

. INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER - INCA. Estimativa 2016: incidência de câncer no Brasil. Disponível: <<http://www.inca.gov.br/estimativa/2016/>>. Acesso em 26 de dezembro de 2015.

. INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER - INCA. Ações e Programas. Controle do Câncer de Mama. Disponível: <http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/acoes_programas/site/home/nobrasil/programa_controle_cancer_mama>. Acesso em 04 de março de 2016.

. KARA, Ismail Oguz; SAHIN, Berksoy; ERKISI, M. Palmar-plantar erythrodysesthesia due to docetaxel-capecitabine therapy is treated with vitamin E without dose reduction. *The Breast*, v. 15, n. 3, p. 413-423, 2006.

. LIMSUWAN, Ticha; DEMOLY, Pascal. Acute symptoms of drug hypersensitivity (urticaria, angioedema, anaphylaxis, anaphylactic shock). *Medical Clinics of North America*, v. 94, n. 4, p. 691-710, 2010.

. MONSUEZ, Jean-Jacques et al. Cardiac side-effects of cancer chemotherapy. *International journal of cardiology*, v. 144, n. 1, p. 3-15, 2010.

. MONTERO, Alberto et al. Docetaxel for treatment of solid tumours: a systematic review of clinical data. *The lancet oncology*, v. 6, n. 4, p. 229-239, 2005.

- . PEREIRA, Leandro Cabral et al. Adverse reactions to docetaxel: an active survey. Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences, v. 51, n. 3, p. 551-559, 2015.
- . RASCHI, Emanuel et al. Anticancer drugs and cardiotoxicity: insights and perspectives in the era of targeted therapy. Pharmacology & therapeutics, v. 125, n. 2, p. 196-218, 2010.
- . RODRIGUEZ-FRIAS, Edmundo A.; LEE, William M. Cancer chemotherapy I: hepatocellular injury. Clinics in liver disease, v. 11, n. 3, p. 641-662, 2007.
- . SOCIEDADE BRASILEIRA DE FARMACÊUTICOS EM ONCOLOGIA - SOBRAFO. Guia para notificação de reações adversas em oncologia. 2 ed. São Paulo: Conectfarma Publicações Científicas, 2011. 40 p.
- . VON MINCKWITZ, G. et al. Febrile neutropenia and related complications in breast cancer patients receiving pegfilgrastim primary prophylaxis versus current practice neutropaenia management: results from an integrated analysis. European journal of cancer, v. 45, n. 4, p. 608-617, 2009.