

**DEPARTAMENTO DE BIOLOGIA E FARMÁCIA
CURSO DE FARMÁCIA**

Catiele Magda Carvalho dos Santos

**AVALIAÇÃO DA NECESSIDADE DO AJUSTE DE DOSE DE PLATINAS
CONFERME A FUNÇÃO RENAL DE PACIENTES ONCOLÓGICOS DO SUL DO
BRASIL**

Santa Cruz do Sul
2019

Catiele Magda Carvalho dos Santos

**AVALIAÇÃO DA NECESSIDADE DO AJUSTE DE DOSE DE PLATINAS
CONFERME A FUNÇÃO RENAL DE PACIENTES ONCOLÓGICOS DO SUL DO
BRASIL**

Trabalho de conclusão de curso a ser apresentado
à disciplina de Trabalho de Curso II, do Curso de
Farmácia da Universidade de Santa Cruz do Sul.

Orientador: Prof Dr^a: Danielly Joani Bullé
Coorientador: MSc: Luisa F. de Souza Rocha

Santa Cruz do Sul
2019

AGRADECIMENTOS

O desenvolvimento deste trabalho de conclusão de curso contou com a ajuda de diversas pessoas, dentre as quais agradeço:

Primeiramente a Deus, por ter me abençoado com pessoas maravilhosas em minha vida! A minha família, meus pais Leandra Carvalho e Magno dos Santos, minha avó Maria Rení, que não mediram esforços para me apoiar e incentivar durante as dificuldades e comemorar nas conquistas.

Aos meus irmãos, Gabriel Carvalho e Elison Carvalho, que estavam ao meu lado sempre que precisasse.

Ao meu namorado Alan Silva, pelo apoio, ajuda, empatia e amor, por ter ficado todo momento em meu lado, sofrendo e comemorando junto. Essa conquista é nossa! A sua família em especial, minha sogra Ângela Silva pelas orações.

A minha coorientadora, que considero amiga, Luisa Rocha, por toda paciência, compreensão, ensinamentos e auxílio necessário para a elaboração deste trabalho, sem ela, não teria conseguido realizá-lo.

A minha Orientadora Dra. Danielly Bullé pela amizade e conselhos, por todos ensinamentos teóricos e práticos.

Aos meus colegas de trabalho, em especial os farmacêuticos, que já os considero como amigos especiais e que participaram e estiveram sempre me ajudando e apoiando em todos os momentos da realização deste trabalho.

Aos meus amigos, pela compreensão nas ausências, apoio e incentivo em todos os momentos que precisei, em especial Gabriela Machado, Sabine Jackisch e Bruna Scheffel.

E a todas as pessoas que participaram na realização deste trabalho, direta ou indiretamente, deixo meu muito obrigada!

RESUMO

Atualmente, múltiplos esquemas terapêuticos, protocolos e diversas modalidades de tratamentos são empregados para tratar o câncer. No decorrer do tratamento, vários fatores do paciente devem ser considerados e monitorados, como função renal e hepática, reserva da medula óssea, avaliação do estado clínico e problemas de saúde. Para se obter o resultado terapêutico, com reduzida toxicidade, é necessário realizar o ajuste de dose dos quimioterápicos. A disfunção renal é comumente observada nos pacientes oncológicos, esta altera as características farmacocinéticas, como a excreção das drogas. Outra disfunção comum

é a hepática. Conforme a Resolução nº 585, de agosto de 2013, é atribuição do farmacêutico clínico, participar do planejamento e da avaliação da farmacoterapia do paciente, garantindo sua segurança. Neste sentido, o objetivo da presente pesquisa foi avaliar o ajuste de doses de platinas e taxanos com base na função renal e hepática de pacientes oncológicos de um hospital referência em tratamento oncológico. A coleta dos dados foi realizada no Hospital Ana Nery, no município de Santa Cruz do Sul. Este estudo foi composto por 113 tratamentos com inclusão de 55 pacientes submetidos a quimioterapia endovenosa com platinas (carboplatina e cisplatina) e/ou taxanos (docetaxel e paclitaxel) do Centro de Oncologia Integrado (COI). Como resultados, sessenta e três tratamentos (55,8%) necessitavam de ajuste de dose. Destas 70,6% de tratamento dos pacientes com uso de carboplatina deveriam apresentar ajuste entre 26% a 50% da dose, considerando os pacientes em uso de cisplatina foram 76,7% necessitam de ajuste de dose. Contudo, um terço dos tratamentos para carboplatina e 25% dos tratamentos para cisplatina, deveriam estar suspensos. As características de idade do paciente, protocolo, medicamento quimioterápico utilizado e tipo de câncer apresentaram um valor significativo em relação ao ajuste de dose ($p < 0,005$). Observou-se que mais da metade das amostras necessitariam de ajuste de dose, destas a maioria apresenta idade entre 51 a 70 anos, estavam em tratamento a, aproximadamente, mais de dois anos, realizam tratamento e protocolos com cisplatina e apresentam tipo de câncer de cabeça e pescoço.

Palavras-chave: pacientes oncológicos, ajuste de dose, cisplatina, farmacêutico clínico e qualidade de vida.

ABSTRACT

Currently, multiple therapeutic regimens, protocols and various treatment modalities are used to treat cancer. During treatment, several factors of the patient should be considered and monitored, such as renal and hepatic function, reserve of the bone marrow, evaluation of clinical status and health problems. In order to obtain the therapeutic result, with reduced toxicity, dose adjustment of chemotherapeutic agents is necessary. Renal dysfunction is commonly observed in cancer patients, it alters pharmacokinetic characteristics, such as drug excretion. Another common dysfunction is hepatic dysfunction. According to Resolution 585, of August 2013, it is the appointment of the clinical pharmacist to participate in the planning and evaluation of the pharmacotherapy of the patient, ensuring their safety. In this sense, the objective of the present research was to evaluate the adjustment of doses of platines and taxanes based on renal and hepatic function of cancer patients of a reference hospital in cancer treatment. The data were collected at Ana Nery Hospital, Santa Cruz do Sul, Brazil. The study consisted of 113 treatments including 55 patients submitted to intravenous chemotherapy with platines (carboplatin and cisplatin) and / or taxanes (docetaxel and paclitaxel) of the Integrated Oncology Center (IOC). As results, sixty-three treatments (55.8%) required dose adjustment. Of these 70.6% of patients taking carboplatin should be adjusted between 26% and 50% of the dose, considering that patients taking cisplatin had a dose adjustment of 76.7%. However, one third of the treatments for carboplatin and 25% of the treatments for cisplatin should be suspended. The age characteristics of the patient, protocol, chemotherapy drug used and type of cancer presented a significant value in relation to dose adjustment ($p < 0.005$). It was observed that more than half of the samples would require dose adjustment, of which the majority are aged between 51 and 70 years, were in treatment for approximately more than two years, underwent treatment and protocols with cisplatin and had type of cancer of head and neck. **Key words:** cancer patients, dose adjustment, cisplatin, clinical pharmacist, and quality of life.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	8
2 OBJETIVOS	10
2.1 Objetivo geral	10
2.2 Objetivos específicos	10
3 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	11
3.1 Câncer	11
3.2 Epidemiologia	12
3.3 Diagnóstico	12
3.4 Tratamento	13
3.5 Medicamentos	14
3.5.1 Compostos de platina	14
3.5.2 Cisplatina	16
3.5.3 Carboplatina	18
3.6 Taxanos	21
3.6.1 Paclitaxel	21
3.6.2 Docetaxel	23
3.7 Ajuste de Dose	24
3.7.1 Ajuste de dose com base na função renal	25
3.7.2 Ajuste de dose com base na função hepática	27
3.8 Farmacêutico clínico na Avaliação do Ajuste de Dose	28
4 MATERIAIS E MÉTODOS	29
4.1 Amostra/população/sujeitos	29
4.2 Delineamento metodológico	30
4.3 Variáveis	30
4.4 Procedimentos metodológicos	30
4.5 Considerações éticas	31
4.6 Riscos e benefícios	31
4.7 Processamento e análise de dados e estatística	32
5 RESULTADOS E DISCUSSÕES	33
6 CONCLUSÃO GERAL	48
REFERÊNCIAS	49
ANEXO A – Parecer consubstanciado do CEP	53
ANEXO C- Tabela com as variáveis que serão utilizadas para avaliar o ajuste de	

dose.....	59
ANEXO D: Planilha da primeira coleta de dados do paciente oncológico.....	61
ANEXO E: Planilha de coleta de dados sequenciais do paciente oncológico.....	63

1 INTRODUÇÃO

O câncer é a expressão usada para um grande grupo de patologias caracterizadas pelo crescimento anormal de células, que podem se espalhar para outras partes do corpo gerando as metástases e podem afetar qualquer órgão ou tecido. Para cada tipo de neoplasia há um tratamento específico. As neoplasias são responsáveis por serem a segunda principal causa de morte do mundo e estima-se que no ano de 2019 sejam responsáveis por 9,6 milhões de mortes. No Brasil, a estimativa para os anos de 2018 e 2019, são de 600 mil novos casos para cada ano (INCA, 2019; WHO, 2019).

O ajuste de dose nos pacientes oncológicos melhora a qualidade de vida e observa-se também uma melhora clínica importante nos pacientes em tratamento quimioterápico através dos exames e funções renais, hepáticas e hematológicas. Problemas graves de saúde podem ocorrer quando a dose não for ajustada, como aumento de reações adversas, suspensão precoce de tratamentos e diminuição do efeito terapêutico (GRAFE et al., 2018; GONZÁLEZ et al., 2018).

O câncer está sendo comumente encontrado no contexto atual, e cada vez mais estão surgindo novos tratamentos, conseqüentemente aumentando as chances de tratamento e cura para os pacientes. Nas rotinas dos serviços de saúde, que os pacientes iniciem e terminem os tratamentos oncológicos com a mesma dose do medicamento, porém as funções renais e hepáticas podem ter apresentado alterações. É indispensável o ajuste de dose, para que o paciente tenha uma melhor qualidade de vida e apresente diminuição das reações adversas, causadas pelo tratamento (GONZÁLEZ et al., 2018).

A equipe interdisciplinar de saúde que cuidam dos pacientes oncológicos, apresentam função de amenizar, se possível, e informá-los sobre os efeitos adversos e as condutas para evitar-se tal desfecho. O farmacêutico, conforme a Resolução nº 585/2013, tem como uma das atribuições avaliar as doses dos medicamentos e sugerir o ajuste de dose, visando sempre a qualidade de vida do paciente. O objetivo de qualidade de vida deve ser almejado tanto quanto a cura, durante e após o término do tratamento, principalmente pelos pacientes *survivorship*, estando estes em crescentes atualmente (FERLAY et al., 2013)

Avaliação das doses das platinas e taxanos através dos exames com as funções renais e/ou hepáticas alteradas, sem ajuste de dose, conseqüentemente poderão o tratamento quimioterápico ser totalmente suspenso e trocado para outro protocolo. Isto poderá ocorrer pelo fato do paciente estar com as funções renais e hepáticas extremamente alteradas para continuar realizando o protocolo preestabelecido ou ter desenvolvido reações indesejáveis graves e

limitantes. A conduta de realizar-se o ajuste de dose e monitorar as funções renais e hepáticas dos pacientes poderia ter evitado ou adiado este resultado desfavorável. Diante do exposto, o estudo avaliou o ajuste de doses das platinas (carboplatina e cisplatina) e dos taxanos (docetaxel e paclitaxel), a partir das alterações renais e/ou hepáticas dos pacientes que estavam em tratamento oncológico.

REFERÊNCIAS

ALAHDAL, A. M. et al. Evaluation of applying drug dose adjustment by physicians in patients with renal impairment. *Saudi Pharmaceutical Journal*, v. 20, n. 3, p. 217-220, 2012. (3,110)

AMERICAN CANCER SOCIETY. Disponível em: <https://www.cancer.org/treatment/understanding-your-diagnosis/tests.html>. Acesso em 23 de maio de 2019.

AMPTOULACH, S. et al. Neurotoxicity Caused by the Treatment with Platinum Analogues. *Chemotherapy Research and Practice*, v. 20, n.5, p. 5, 2011. (1,898)

BENNIS, Y. et al. Cisplatin dose adjustment in patients with renal impairment, which recommendations should we follow? *International journal of clinical pharmacy*, v. 36, n. 2, p. 420-429, 2014. (2,659)

BERTO, J. et al. Relação entre o estadiamento, o tratamento e a sobrevida no Câncer da faringe. *Rev. Col. Bras. Cir.* V. 33, n. 4, p. 207-210, 2006. (1,257)

BONASSA, E. M. A.; GATO, M. I. R. *Terapêutica Oncológica para Enfermeiro e Farmacêuticos*. 4. ed. 2012

BRUIJNINCX, P. C. et al. New trends for metal complexes with anticancer activity. *Current opinion in chemical biology*, v. 12, n. 2, p. 197-206, 2008. (3,412)

BULA do paclitaxel, disponível em: <https://www.stemcell.com/paclitaxel.html> Acesso dia 18 de setembro .

CORTES, J. et al. Docetaxel. *Journal of Clinical Oncology*, v. 13, n. 10, p. 2643-2655, 1995. (1,223).

DAI, C. et al. Lapatinib promotes the incidence of hepatotoxicity by increasing chemotherapeutic agent accumulation in hepatocytes. *Oncotarget*, v. 6, n. 19, p. 17738-17752, 2015. (2,896)

DASH, P. et al. Study of efficacy and safety of modified adjuvante intraperitoneal chemotherapy regimen in carcinoma ovary. *Indian Journal of Cancer*, v. 53, n. 4, p. 607-611, 2016. (2,331)

Dogan E, Izmirli M, Ceylan K, Erkoc R, Sayarlioglu H, Begenic H, Alici S (2005) Incidence of renal insufficiency in cancer patients. *Adv Ther* 22(4):357–362.

EASTMAN, A. Cross-linking of glutathione to DNA by cancer chemotherapeutic platinum coordination complexes. *Elsevier Scientific Publishers*, v. 17, n.61, p. 241-248, 1987. (1,124)

FERLAY, J. et al. GLOBOCAN 2012 v1.0, cancer incidence and mortality worldwide. Lyon, France: IARC, 2013. Disponível em: <http://globocan.iarc.fr>. Acesso em: 05 setembro de 2018

GETACHEW, H. et al. Drug dosage adjustment in hospitalized patients with renal impairment at Tikur Anbessa specialized hospital, Addis Ababa, Ethiopia. *BMC nephrology*, v. 16, n. 1, p. 158-167, 2015. (2,395)

GONZÁLEZ, J. et al. Posology adjustments of oral antineoplastic agents for special populations: patients with renal impairment, hepatic impairment and hematologic toxicities. *Expert opinion on drug safety*, n. just-accepted, 2018. (3,156)

GRAFE, C. et al. Dose adjustment of cisplatin, etoposide, and ifosfamide according to kidney function: a retrospective analysis and implications for medication safety. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol* v. 391, n. 2, p. 219-229, 2018 (2,238)

GUERRA, M. et al. Risco de câncer no Brasil: tendências e estudos epidemiológicos mais recentes. *Revista Brasileira de Cancerologia*, v. 51, n.3, p. 227-234, 2005. (1,144)

HAH, S. S. et al. Kinetics of Carboplatin-DNA Binding in Genomic DNA and Bladder Cancer Cells As Determined by Accelerator Mass Spectrometry. *Chem. Res. Toxicol*, v. 19, n. 5, p.622-626, 2006. (1,635)

HAN. Desenvolvido pelo Hospital Ana Nery. Apresenta informações sobre o Centro de Oncologia Integrado. Desenvolvido em:<http://www.hospitalananery.com.br/CentroOncologia>. Acesso em 6 de junho de 2019.

HARTMANN, T. J. et al. Toxicity of platinum compounds. *Expert Opin. Pharmacother*, v. 4, n.6, p. 889-901, 2003. (3,475)

HENDRAYANA, T. et al. Anticancer dose adjustment for patients with renal and hepatic dysfunction: from scientific evidence to clinical application. *Scientia pharmaceutica*, v. 85, n. 1, p. 8-24, 2017. (2,012)

HULLEY, S. B. et al. *Delineando a pesquisa clínica*. 3. ed. Porto Alegre: Artmed, 2008.

INCA. *Instituto Nacional do Câncer*, Disponível em: http://www1.inca.gov.br/conteudo_view.asp?id=322 . Acesso em 23 de maio de 2019.

Janus N, Launay-vacher V, Byloos E, Machiels JP, Duck L, Kerger J, Wynendaele W, Canon JL, Lybaert W, Nortier J, Deray G, Wildiers H (2010) *Cancer and renal insufficiency results of the BIRMA study*. *Br J Cancer* 103(12):1815–1821

KELLAND, L. The resurgence of platinum-based cancer chemotherapy. *Nature Publishing Group*, v. 7, p. 573-584, 2007. (42,784)

LATCHA, Sheron et al. Long-Term Renal Outcomes after Cisplatin Treatment. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, v. 11, p. 1173-1179, 2016. (5,835)

LICONA, Cynthia et al. A ruthenium anticancer compound interacts with histones and impacts differently on epigenetic and death pathways compared to cisplatin. *Oncotarget*, v. 8, n. 2, p. 2568-2584, 2017. (5,168)

LIU, Xin; HUMMON, Amanda B. Chemical imaging of platinum-based drugs and their metabolites. *Scientific reports*, v. 6, p. 307-317, 2016. (4,122)

MILLS, K. A. et al. SQ1274, a novel microtubule inhibitor, inhibits ovarian and uterine cancer cell growth. *Gynecologic oncology*, 2018. (4,54)

MOC. MOC Brasil Drogas. Disponível em: <https://mocbrasil.com/moc-drogas/agentes-oncologicos/1-agentes-oncologicos/>. Acessos dias 8,9,11 de setembro.

NDAGI, U. et al. Metal complexes in cancer therapy—an update from drug design perspective. *Drug design, development and therapy*, v. 11, p. 599-616, 2017. (2,935)

NOGUEIRA, G. A. S. et al. Polymorphisms in DNA mismatch repair pathway genes predict toxicity and response to cisplatin chemoradiation in head and neck squamous cell carcinoma patients. *Oncotarget*, v. 9, n. 51, p. 29538-29547, 2018. (5,168)

OLIVEIRA, M. M. et al. Estimativa de pessoas com diagnóstico de câncer no Brasil: dados da Pesquisa Nacional de Saúde, 2013. *Revista Brasileira de Epidemiologia*, v. 18, p. 146-157, 2015.

OUN, R. et al. The side effects of platinum-based chemotherapy drugs: a review for chemists. *Royal Society of Chemistry*, v. 47, n.19, p. 6645-6653, 2018.

RDC 585. DISPONIVEL EM : <http://www.cff.org.br/userfiles/file/resolucoes/585.pdf> Acesso dia 13 de setembro de 2018.

SCHOCH, Sarah et al. Activity profile of the cisplatin analogue PN149 in different tumor cell lines. *Biochemical pharmacology*, 2018. (4,235)

SILVA, Penildon, 1921-*Farmacologia* / Penildon Silva. – 8.ed. – Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2010. II. Pg 1067- 1068

SLAMON, D. J. et al. Phase III Randomized Study of Ribociclib and Fulvestrant in Hormone Receptor–Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2–Negative Advanced Breast Cancer: MONALEESA-3. *Journal of Clinical Oncology*, v. 36, n. 24, p.2465-2472, 2018. (26,303)

SOARES, E. M. et al. Perfil de pacientes com câncer ginecológico em tratamento quimioterápico. *Revista Brasileira de Enfermagem*, v. 63, n. 4, p. 517-522, 2010. (0,536)

SOUSA, G. F. et al Carboplatin: molecular mechanisms of action associated with chemoresistance. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*, v. 50, n. 4, p. 693-701, 2014. (0,483)

SYNOLD, T. W. et al. Dose-escalating and pharmacologic study of oxaliplatin in adult cancer patients with impaired hepatic function: a National Cancer Institute Organ Dysfunction Working Group study. *Clinical cancer research*, v. 13, n. 12, p. 3660-3666, 2007. (10,199)

VAISHAMPAYAN, U. et al. Phase II trial of carboplatin, everolimus, and prednisone in metastatic Castration-resistant prostate cancer pretreated with docetaxel chemotherapy: A prostate cancer clinical trial consortium study. *Urology*, v. 86, n. 6, p. 1206-1211, 2015. (2,92)

VANTARD, N. et al. EPICC study: evaluation of pharmaceutical intervention in cancer care. *Journal of clinical pharmacy and therapeutics*, v. 40, n. 2, p. 196-203, 2015. (1,661)

WHO, *World health Organization*, Geneva. Disponível em: <http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cancer> Acesso em 20 de maio de 2019.