

PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO RIO GRANDE DO SUL
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM GERONTOLOGIA BIOMÉDICA

ESTUDO DA TOXICIDADE DA CAPECITABINA EM PACIENTES
IDOSOS COM CÂNCER DE MAMA E DO TRATO GASTROINTESTINAL

Gilberto Luis Lora Brandolt

Porto Alegre
2008

**PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO RIO GRANDE DO SUL
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM GERONTOLOGIA BIOMÉDICA**

**ESTUDO DA TOXICIDADE DA CAPECITABINA EM PACIENTES IDOSOS
COM CÂNCER DE MAMA E DO TRATO GASTROINTESTINAL**

Gilberto Luis Lora Brandolt

Porto Alegre

2008

DADOS INTERNACIONAIS DE CATALOGAÇÃO NA PUBLICAÇÃO (CIP)

B819e Brandolt, Gilberto Luis Lora

Estudo da toxicidade da capecitabina em pacientes idosos com câncer de mama e do trato gastrointestinal / Gilberto Luis Lora Brandolt; orient. Geraldo Attilio De Carli; co-orient. Fernanda Bueno Morrone. Porto Alegre: PUCRS, 2008.

83 f.: il. gráf. tab.

Dissertação (Mestrado) – Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul. Instituto de Geriatria e Gerontologia. Mestrado em Gerontologia Biomédica.

1. FLUORURACILA/análogos e derivados. 2. FLUORURACILA/toxicidade. 3. FLUORURACILA/efeitos adversos. 4. ANTIMETABÓLITOS ANTINEOPLÁSICOS/uso terapêutico. 5. NEOPLASIAS MAMÁRIAS/ quimioterapia. 6. NEOPLASIAS GASTROINTESTINAIS/ quimioterapia.

**PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO RIO GRANDE DO SUL
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM GERONTOLOGIA BIOMÉDICA**

**ESTUDO DA TOXICIDADE DA CAPECITABINA EM PACIENTES IDOSOS
COM CÂNCER DE MAMA E DO TRATO GASTROINTESTINAL**

Dissertação submetida ao corpo docente do Programa de Pós-graduação em Gerontologia Biomédica da PUCRS como parte dos requisitos necessários à obtenção do título de mestre em Gerontologia Biomédica.

Gilberto Luis Lora Brandolt

Orientador: Prof. Dr. Geraldo Attilio De Carli

Co-orientador: Profa. Dra. Fernanda Bueno Morrone

Porto Alegre

2008

ESTUDO DA TOXICIDADE DA CAPECITABINA EM PACIENTES IDOSOS
COM CÂNCER DE MAMA E DO TRATO GASTROINTESTINAL

Gilberto Luis Lora Brandolt
Orientador: Prof Dr. Geraldo Attilio De Carli

Dissertação submetida ao corpo docente do Programa de Pós-graduação em Gerontologia Biomédica da PUCRS como parte dos requisitos necessários à obtenção do título de mestre em Gerontologia Biomédica.

Aprovada em ____ de _____ de _____.

Banca Examinadora:

Profa. Dr^a. Carla Helena Augustin Schwanke - IGG

Profa. Dr^a. Maria Martha Campos - PUCRS

Prof. Dr. Geraldo Attilio De Carli - IGG

Porto Alegre
Maio, 2008

*Dedico este trabalho aos meus pais,
que sempre acreditaram em meu
potencial e me apoiaram em todos
os momentos de minha vida*

Agradecimentos

Agradeço a todos que proporcionaram a realização deste trabalho, que em um esforço conjunto, participando de maneira direta ou indireta, ajudaram a alcançar nosso objetivo.

Agradeço, acima de tudo, aos meus pais, que sempre ao meu lado, me deram força nas horas de dificuldade, me incentivando a alcançar meus objetivos.

À minha namorada, Tatiana, minha eterna companheira e parceira, sempre comigo e dando seu melhor para ajudar em todos os momentos.

À minha família, que nas horas mais difíceis, sempre pude contar.

À minha co-orientadora, profa. Dra. Fernanda Bueno Morrone, que me ajudou diretamente em todos os momentos, estando sempre pronta para me ouvir e ajudar na busca do melhor para o trabalho.

Ao meu orientador, prof. Dr. Geraldo Attilio de Carli, que mostrou, que na vida, para alcançarmos um objetivo, é necessário dedicação e aplicação.

Ao Dr. Alan Arrieira Azambuja, que sempre se propôs a nos receber e orientar em todas as nossas dúvidas.

À acadêmica Luisa Ely, que junto comigo, esteve presente durante toda esta caminhada, ajudando e sendo de vital importância para a realização do trabalho.

À farmacêutica bioquímica Paula Engroff, do Laboratório de Bioquímica e Genética Molecular do Instituto de Geriatria e Gerontologia do Hospital São Lucas, que colaborou sempre de forma atenciosa.

Finalmente, ao Instituto de Geriatria e Gerontologia do Hospital São Lucas da PUCRS, que me proporcionou a realização de meu mestrado.

Resumo

Introdução: O câncer é uma das doenças que mais preocupam na atualidade, deste modo, novos tratamentos que proporcionem bons resultados, afetando menos na rotina do paciente, têm sido amplamente pesquisados. O tratamento do câncer em indivíduos idosos é complexo, pois estes são mais suscetíveis a complicações provocadas pela quimioterapia citotóxica. Por estes motivos foi desenvolvida a capecitabina, uma pró-droga do 5-fluorouracil (5-FU) que tem administração por via oral, oferecendo maior comodidade. Porém, pouco se sabe com relação aos efeitos tóxicos da capecitabina em pacientes idosos.

Objetivos: O objetivo geral do estudo foi avaliar a toxicidade do fármaco capecitabina em pacientes idosos com câncer de mama ou câncer do trato gastrointestinal. Dentre os objetivos específicos, comparamos os efeitos adversos gerais do fármaco capecitabina com o fármaco 5-fluorouracil em idosos com câncer de mama ou do trato gastrointestinal. Comparamos os efeitos adversos a nível de função hepática encontrados nos diferentes grupos em estudo. E ainda os efeitos cardiotoxicos mais comuns encontrados nos diferentes grupos do estudo.

Materiais e Métodos: Foi realizado um estudo de coorte, onde parte da coleta foi através de análise de prontuário (coorte histórica) e parte foi feita de modo prospectivo. Foram incluídos pacientes em envelhecimento acima de 55 anos, de ambos os sexos, com câncer de mama ou do trato gastrointestinal, que faziam uso do fármaco capecitabina ou 5-FU. A coleta dos dados foi feita no Hospital São Lucas da PUCRS, após o preenchimento do termo de consentimento livre e esclarecido.

Resultados: Quanto aos efeitos adversos gerais, o fármaco capecitabina mostrou uma menor toxicidade em relação ao 5-FU, com exceção da síndrome mão-pé, que ocorreu apenas em pacientes que fizeram uso de capecitabina. Na avaliação da função hepática, a capecitabina demonstrou causar uma maior toxicidade quando comparada ao 5-FU. Em relação à cardiotoxicidade, a capecitabina mostrou-se menos tóxica, pois pacientes que fizeram uso de 5-FU apresentaram aumento significativo ($p < 0,05$) em relação à capecitabina nas médias dos intervalos QT no eletrocardiograma. Já os exames de creatinoquinase e troponina I não mostraram diferença significativa.

Conclusão: Mesmo a capecitabina mostrando ser menos tóxica que o 5-FU em efeitos adversos gerais e cardiotoxicidade, o estudo comprova que ela pode causar um maior dano à função hepática. Portanto, pacientes que fazem uso de capecitabina devem ter um acompanhamento rigoroso, a fim de evitar complicações causadas pela quimioterapia citotóxica.

Palavras-chave: câncer; capecitabina; 5-fluorouracil; idosos; toxicidade; cardiotoxicidade; efeitos adversos; eletrocardiograma.

Abstract

Introduction: Cancer is a disease of most concern today. and because this new treatments that provide good results and also comfort, affecting less the routine of the patient, have been increasingly searched. The treatment of cancer in older individuals is more complicated because they are more susceptible to complications caused by cytotoxic chemotherapy. For these reasons was developed the capecitabina. It is a pro-drug of 5-FU who has oral administration, offering greater convenience. But few it is known about the toxicity of the capecitabine in elderly patients.

Objectives: In general objective, was evaluated the toxicity of the drug capecitabine in elderly patients with breast cancer or cancer of the gastrointestinal tract. In specific objectives: was compared the adverse effects general of drug capecitabine with the drug 5-fluorouracil (5-FU) in elderly people with breast cancer or the TGI. Was compared the adverse effects of liver function found in the different groups under study. Was compared the effects cardiotoxic most common found in different groups of the study.

Materials and Methods: It was made of a cohort study, which was part of the collection through analysis of medical records (historical cohort) and part was made prospective. Were included patients over 55 years, of both sexes, with breast cancer or the gastrointestinal tract, which make use of the drug capecitabine and 5-FU. Data collection was made in PUCRS São Lucas Hospital, after completing the term of consent.

Results: On the general adverse effects, the drug capecitabine showed a lower toxicity compared with 5-FU, with the exception of hand-foot syndrome, which occurred only in patients who have made use of capecitabina. In the assessment of liver function, capecitabine showed greater toxicity when compared with the 5-FU. About cardiotoxicity, capecitabine proved to be less toxic, because the average of the QT interval in the eletrocardiogram, patients who used 5-FU showed significant increase ($p < 0.05$) in these averages.

Conclusion: Even the capecitabine showing to be less toxic that the 5-FU in general adverse effects and cardiotoxicity, the study shows that it can cause greater damage to liver function. Therefore, patients who make use of capecitabine should also have strict monitoring to avoid complications caused by cytotoxic chemotherapy.

Key Words: cancer, capecitabina, 5-FU, elderly, toxicity, cardiotoxicity, adverse effects, electrocardiogram.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ALT: Alanina Aminotransferase

AST: Aspartato Aminotransferase

ATP: Adenosina trifosfato

CAP: Capecitabina

CFBAL: N-carboxi- α -flúor- β -alanina

CK: Creatinoquinase

DNA: Ácido Desoxirribonucléico

DPD: Dihidropirimidina desidrogenase

ECG: Eletrocardiograma

FAC: Fluoroacetato

Facet: Fluoroacetaldeído

FBAL: α -flúor- β -alanina

FHPA: Ácido 2-fluoro-3-hidroxiopropanoico

FMASAlD: Ácido semi-aldeído fluoromalonico

5-FdUDP: 5-fluoro-2'-desoxiuridina-5'-difosfato

5-FdUMP: 5-fluoro-2'-desoxiuridina-5'-monofosfato

5-FdUrd: 5-fluoro-2'-deoxiuridina

5-FdUTP: 5-fluoro-2'-desoxiuridina-5'-trifosfato

5-FU/LV: 5-Fluorouracil/Leucovorina

5-FU: 5-Fluorouracil

5-FUDP: 5-fluoridina-5'-difosfato

5-FUH₂: 5,6-dihidro-5-fluorouracil

5-FUMP: 5-fluoridina-5-monofosfato

5-FU-nucleotideo: 5-FUDP-açúcar

5-FUrd: 5-fluorouridina

5-FUTP: 5-fluoridina-5'-trifosfato

FUPA: Ácido α -flúor- β -ureidopropionico

5'd5-FUrd: 5'-desoxi-5-fluorouridina

5'-dFCR: 5'-desoxi-5-fluorocitidina

5'-dFUR: 5-desoxi-5-fluorouridina

I.V.: Intravenoso

IGG: Instituto de Geriatria e Gerontologia

NADP⁺: Nicotinamida adenina dinucleotídeo fosfato

NADPH: Nicotinamida adenina dinucleotídeo fosfato

PUCRS: Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul

RNA: Ácido Ribonucléico

TGI: Trato Gastrointestinal

TP: Timidina fosforilase

UTP: Uridina-5'-trifosfato

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Diagrama simplificado da gênese do câncer	5
Figura 2. Estrutura química do 5-FU.....	13
Figura 3. Anabolismo intracelular do 5-FU.....	16
Figura 4. Rota catabólica do 5-FU.....	17
Figura 5. Estrutura química da capecitabina.....	20
Figura 6. Rota metabólica da capecitabina.....	22
Figura 7. Níveis de AST	37
Figura 8. Níveis de ALT.....	38
Figura 9. Níveis de CK.....	40
Figura 10. Média dos intervalos QT.....	41
Figura 11. Médias dos intervalos QT corrigidos.....	42

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Taxa de mortalidade por 100.000 entre homens idosos no Brasil.....	10
Tabela 2. Taxa de mortalidade por 100.000 entre mulheres idosas no Brasil...	11
Tabela 3. Características da população estudada.....	34
Tabela 4. Efeitos adversos gerais da população estudada.....	36
Tabela 5. Níveis de Troponina I nos pacientes estudados.....	40

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	1
2 REFERENCIAL TEÓRICO	4
2.1 Câncer.....	4
2.2 Geriatria e Câncer.....	8
2.3 Tratamento Quimioterápico.....	11
2.3.1 5-Fluorouracil (5-FU).....	13
2.3.2 Capecitabina.....	20
2.4 Comparação entre Capecitabina e 5-FU.....	23
3 OBJETIVOS	27
3.1 Objetivo Geral.....	27
3.2 Objetivos Específicos.....	27
4 MATERIAIS E MÉTODOS	28
4.1 Tipo de Estudo.....	28
4.2 População Estudada.....	28
4.3 Coleta de Dados.....	29
4.4 Coleta das Amostras.....	30
4.5 Parâmetros Analisados.....	30
4.5.1 Efeitos Adversos Gerais.....	31
4.5.2 Troponina I.....	31
4.5.3 Creatinoquinase (CK).....	31
4.5.4 Eletrocardiograma (ECG).....	31
4.5.5 ALT e AST.....	32
4.6 Análise Estatística.....	32
4.7 Aspectos Éticos.....	33

5 RESULTADOS	34
5.1 Características da População.....	34
5.2 Efeitos Adversos Gerais da Capecitabina e 5-FU.....	34
5.3 Avaliação da Função Hepática pelos Marcadores ALT e AST.....	37
5.4 Avaliação da Cardiotoxicidade da capecitabina.....	39
6 DISCUSSÃO	43
6.1 Comparação dos Efeitos Adversos Gerais.....	43
6.2 Alterações de Função Hepática nos pacientes em estudo.....	44
6.3 Efeito cardiotóxico da capecitabina em Comparação com 5-FU.....	45
6.3.1 Avaliação da Troponina I.....	45
6.3.2 Resultados da Creatinoquinase (CK).....	47
6.3.3 Avaliação do Eletrocardiograma (ECG).....	47
7 CONCLUSÃO	50
8 PERSPECTIVAS	51
9 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	52
10 ANEXOS	63
I- Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa – PUCRS.....	64
II- Ficha do Paciente.....	65
III- Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.....	68

1 INTRODUÇÃO

Em toda a história da humanidade nunca as populações apresentaram expectativas de vida tão altas, fruto principalmente de políticas de saúde pública e medicina preventiva, bem como dos avanços na área da pesquisa científica.¹ Cuidados em aspectos como dieta, exercícios físicos, hábitos pessoais e fatores psicossociais também contribuem para o aumento na vida média da população.^{2,3}

De fato, o envelhecimento populacional é um fenômeno mundial, ou seja, a população idosa do mundo cresce mais acentuadamente em comparação com as outras faixas etárias atualmente.^{3,4} Na população brasileira, por exemplo, o seguimento que mais cresce é o do idoso. Entre 1991 e 2000 o número de habitantes com sessenta anos ou mais de idade, aumentou 2,5 vezes (35%) quando comparado com o restante da população do país (14%).^{5,6}

Essa mudança na estrutura da população é caracterizada pela transição demográfica, ou seja, uma mudança de uma situação com taxas elevadas de fecundidade e mortalidade, para outra com taxas baixas dos mesmos. Nesta perspectiva, os fenômenos acima geram maior expectativa de vida e levam a uma transformação na população do país.⁷

A Organização Mundial de Saúde (OMS) estabeleceu um marco conceitual intitulado "Envelhecimento Ativo". Nele, o envelhecimento ativo é definido como o processo de otimização das oportunidades para a saúde, participação e segurança com o objetivo de melhorar a qualidade de vida à medida que se envelhece. Processo esse, fundamental para "envelhecer com

boa saúde", o que possibilita as pessoas idosas continuar vivendo em sociedade.⁸

Com o desenvolvimento, sobretudo econômico e também melhorias em condições ambientais, culturais, sociais e de vida pessoal, ocorre o acréscimo da expectativa de vida dos indivíduos. No entanto, isto não é apenas benéfico, já que a ausência de uma política de saúde diretamente voltada para os idosos deixa esta porcentagem da população sem nenhuma proteção estatal no Brasil.³

O envelhecimento, sendo um fenômeno biológico, manifesta-se diferentemente em cada ser humano.¹ Este processo pode ser descrito como uma série de eventos causadores de disfunções que tendem a aumentar com o tempo. Ocorre em todos os organismos, afetando sua capacidade fisiológica.^{9,10}

As alterações fisiológicas que ocorrem com a idade nos seres humanos resultam de um somatório do processo de envelhecimento associado ou não às doenças crônicas.^{9,10} Existe um consenso de que, com o envelhecimento, ocorrem alterações morfológicas intrínsecas aos tecidos e órgãos que por sua vez alteram a morfologia externa do indivíduo durante o envelhecimento.¹¹

Em indivíduos idosos o tratamento de doenças é mais complicado, principalmente quando se trata de câncer, que reconhecidamente ocorre com maior incidência neste tipo de paciente.^{12,13} Dessa forma, o uso de tratamentos medicamentosos em indivíduos idosos envolve uma série de precauções para tentar prevenir a toxicidade, já que estes são mais suscetíveis a complicações provocadas por medicamentos.¹² As alterações farmacocinéticas e farmacodinâmicas associadas ao envelhecimento têm sido amplamente

documentadas, assim como o uso freqüente de medicamentos por causa das várias doenças associadas com o envelhecimento. Com isso, o risco de interações entre medicamentos e também efeitos adversos aumenta muito em idosos.¹¹

Dentre as várias doenças que atingem os idosos no mundo, o câncer pode ser considerado como uma das principais e com um dos maiores índices de mortalidade.¹⁴

Tendo em vista as alterações ocorridas no envelhecimento humano, tanto físicas quanto sociais, torna-se de fundamental importância a realização de estudos que forneçam um maior conhecimento sobre as patologias, entre elas o câncer e os tratamentos empregados, propondo medidas a serem aplicadas para a obtenção de uma melhor qualidade de vida ao idoso. Deste modo, o presente estudo tem como propósito avaliar a toxicidade do medicamento quimioterápico capecitabina comparado ao seu metabólito, 5-fluorouracil, no uso em idosos.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 CÂNCER

O câncer configura-se e se consolida, cada vez mais, como um problema de saúde pública. É um processo comum a um grupo heterogêneo de doenças que diferem em sua etiologia, frequência, manifestações clínicas e prognóstico. A sua incidência cresce progressivamente e muitos óbitos poderiam ser evitados com ações de prevenção e detecção precoce.¹⁵

A gênese do câncer pode estar relacionada, entre outros mecanismos, com uma deficiência de apoptose e/ou alterações genéticas ocasionando ativação de vias de transdução de sinal, resultando em uma proliferação desordenada de células em determinado tecido (Figura 1).¹⁶

Desse modo, novos fármacos anti-câncer têm sido avaliados, considerando sua habilidade de parar ou restaurar esse processo biológico. Deve-se também levar em conta, que estudos de fármacos com uma ação cada vez mais específica nas células tumorais vêm sendo desenvolvidos, para obtenção de melhores resultados, com menos efeitos adversos para os pacientes.¹⁶

Os fatores responsáveis pelo desenvolvimento de um câncer podem ser classificados como exógenos e endógenos.^{17,18,19} O primeiro grupo inclui hábitos nutricionais, nível socioeconômico, estilo de vida, agentes físicos, compostos químicos e agentes biológicos (*Helicobacter pylori*, papiloma vírus humano, vírus da hepatite B, parasitas, como o *Schistosoma haematobium*, *Clonorchis sinensis* e *Opisthorchis vivarium*).^{20,21,22,23} Hábitos não saudáveis de vida como: consumo excessivo de álcool, uso de tabaco e ingestão de comidas

contaminadas são também responsáveis por altas incidências de certos tipos de câncer.^{22,24} Esses fatores não são por si só carcinogênicos, mas aumentam a probabilidade de que mutações genéticas venham resultar em câncer

Os fatores endógenos incluem danos ao sistema imune, fatores genéticos, idade, balanço endócrino e condições fisiológicas.^{19,25,26}

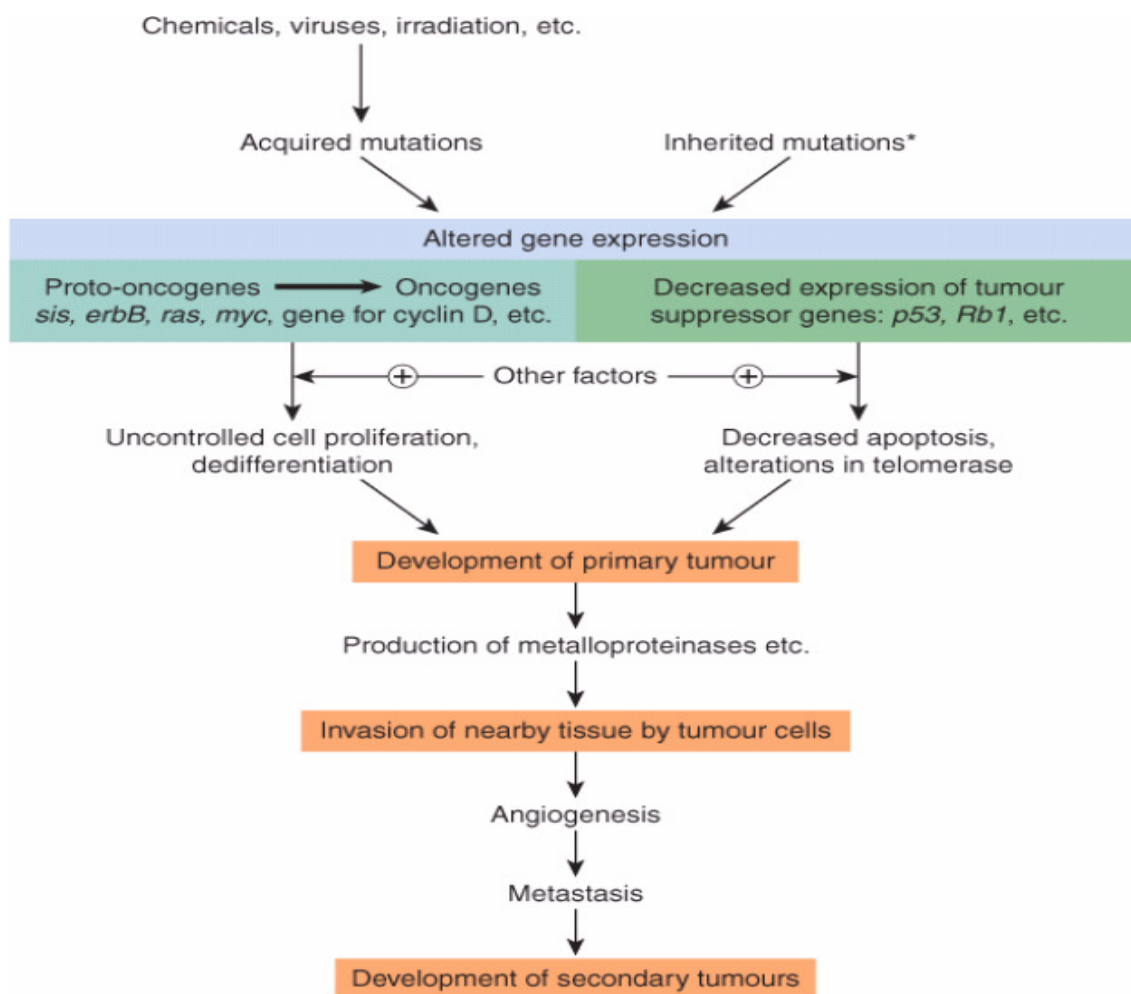


Figura 1. Diagrama simplificado da gênese do câncer. Normalmente, a gênese do câncer é multifatorial, envolvendo mais de uma alteração genética. Outros fatores, conforme especificado acima, podem agir na promoção do câncer. Abreviaturas: *sis*, *Simian Sarcoma Vírus*; *erbB*, *Erythroblastosis vírus*; *ras*, proteínas ligadoras de nucleotídeos da guanina; *myc*, *myelocytomatosis*, *p53*-fosfoproteína, *rb1*-retinoblastoma. Figura de Rang e colaboradores, 2007.

Estudos concluíram que a patogênese neoplásica é um processo complexo que pode ser dividido em três diferentes estágios: iniciação (onde fatores predisõem essa célula a uma evolução para se tornar maligna), promoção (agentes promotores interagem com a célula) e progressão (fase final onde ocorre a proliferação das células tumorais).^{19,28}

Considerada o primeiro estágio da carcinogênese, a iniciação é causada por mudanças genéticas irreversíveis que predisõem células normais a uma evolução maligna. A célula iniciada não é uma célula neoplásica, mas realiza os primeiros passos para tornar-se uma, após sucessivas mudanças fenotípicas e genotípicas.²⁸ O segundo estágio, chamado promoção, é a fase onde os agentes promotores atuam, levando a um aumento da proliferação celular em tecidos suscetíveis, alterando a expressão genética e causando mudanças no controle do crescimento celular.¹⁹ O terceiro e último estágio, a proliferação, é caracterizado pela irreversibilidade, instabilidade genética, crescimento acelerado, invasão, metástase e mudanças nas características bioquímicas, morfológicas e metabólicas das células.^{19,29}

Mudanças na estrutura do genoma ocorrem durante esses três estágios do desenvolvimento neoplásico.^{29,30} Durante a fase de iniciação e promoção, a apoptose e a proliferação celular devem ocorrer de maneira balanceada. Durante a fase de progressão, esse balanço é modificado e, a partir deste momento, se torna maligna.¹⁹

Entre os vários tipos de câncer relatados, podem ser citados o câncer de mama e o câncer do trato gastrointestinal, com elevadas taxas no Brasil.¹⁴ O câncer de mama é o tipo de câncer que mais ocorre em mulheres no mundo

inteiro.^{31,32} Estatísticas mostram que cada mulher nasce com uma chance em oito, de apresentar câncer de mama ao longo da vida.³³

Em estudo feito por Chung e colaboradores (1996), no qual foi realizada uma análise de uma base de dados que possuía todos os relatos de casos de câncer de mama invasivo em 14 hospitais no estado norte americano de Rhode Island ao longo de 7 anos, mostrou que em mulheres até 60 anos, foram relatados 1416 casos, enquanto que em mulheres acima de 60 anos, ocorreram 2371 casos, representando um aumento de 67,4% na incidência do câncer de mama.³⁴ Está comprovado que a incidência e mortalidade por esta neoplasia varia de um país para outro.³⁵ Em casos de metástases, normalmente, a taxa de sobrevivência de pacientes diminui, podendo ser de poucos anos. Diminui também, a qualidade de vida, pois o tratamento envolve uma série de efeitos colaterais. Estudos buscam formas de tratamento que aumentem a taxa de sobrevida dos pacientes, bem como, resultem em uma diminuição dos efeitos adversos dos quimioterápicos utilizados no tratamento, promovendo uma melhora nas condições de vida do paciente que realiza a quimioterapia.³³

Comparando-se dados brasileiros com os internacionais, obtêm-se importantes conclusões, como a que inclui o Brasil no mesmo nível dos países desenvolvidos quanto às elevadas taxas de incidência e mortalidade por neoplasia de mama, mas não na consecução das medidas necessárias à prevenção, diagnóstico precoce e controle da doença.¹⁴ Em estudos brasileiros, é sabido que as pacientes com câncer de mama que buscam assistência médica geralmente apresentam tumores avançados, já na primeira consulta.

Estudos tentam solucionar esta questão, identificando as causas deste problema na população, promovendo soluções.³⁶

O câncer do trato gastrointestinal encontra-se como um dos mais incidentes em ambos os sexos no mundo. Um exemplo de câncer gastrointestinal, é o câncer colo-retal, sendo este o segundo tipo de câncer mais prevalente no mundo, perdendo somente para o câncer de mama.³⁷ Esta é a quarta neoplasia maligna que mais ocorre no Brasil, os sintomas mais frequentes são alterações no hábito intestinal e emagrecimento, estando ambos presentes em cerca de 75% dos casos; seguidos de dor abdominal (62,5%), hematoquezia e anemia (37,5%).³⁸ Cerca de 80% dos pacientes desenvolvem o câncer colo-retal de forma esporádica, enquanto que em 20% há uma susceptibilidade hereditária à neoplasia.^{39,40} O câncer colo-retal é predominante em indivíduos idosos.³⁷

2.2 GERIATRIA E CÂNCER

O processo biológico do envelhecimento caracteriza-se por uma etapa da vida em que ocorrem perdas de funções de órgãos, tornando a pessoa mais exposta a doenças.¹ Como citado previamente, o número de idosos no mundo aumenta a cada dia, tornando-se uma parcela cada vez maior da população mundial.^{41,42}

O ponto de início do envelhecimento constitui um parâmetro arbitrário, pois pessoas de mesma idade podem ter profundas diferenças biológicas. Porém, é fato que em pessoas idosas, a ocorrência de tumores é maior, sendo que 50% de diagnósticos de câncer ocorrem em pacientes entre 65 e 85 anos.⁴³

À medida que o paciente vai ficando mais velho, podem ocorrer erros nos mecanismos de reparo celular e um câncer microscópico pode se tornar clinicamente significativo.^{44,45} Mutações genéticas acumuladas em células somáticas podem explicar, em parte, a associação do envelhecimento com o câncer.⁴⁶ O número de pessoas idosas crescente a cada dia faz aumentar o interesse e estudo das informações sobre riscos e benefícios, sobre as opções particulares de tratamentos, possibilitando que pacientes idosos possam tomar decisões sobre o tratamento.

Para o tratamento do câncer existem várias opções terapêuticas, entre elas, alguns agentes quimioterápicos citotóxicos usados isoladamente ou em combinação com outros agentes.⁴⁴

O tratamento do câncer em indivíduos idosos é mais complicado, pois são mais suscetíveis a complicações provocadas pela quimioterapia citotóxica, exigindo uma atenção especial no ajuste de doses, como por exemplo, a mielotoxicidade, mucosite, cardiotoxicidade e neurotoxicidade. Deve ser levado em conta também, que esses riscos aumentam com a idade dos pacientes, especialmente em idosos que possuem mais de 70 anos.^{12,47,48}

Em estudo feito por Lima-Costa colaboradores (2004) foi relatada uma taxa de mortalidade a cada 100.000 idosos no Brasil, divididos por sexo. Conforme as Tabelas 1 e 2, o estudo mostra um aumento no número de casos de neoplasias tanto em idosos do sexo masculino como feminino ao longo dos anos 80, 91 e 2000. Sendo que em ambos os sexos, o número de casos de câncer aparece em segundo lugar, perdendo somente para doenças do aparelho circulatório.⁴⁹

Tabela 1. Taxa de mortalidade por 100.000 entre homens idosos no Brasil⁴⁹

Grupos de causas	Ano		
	1980	1991	2000
Doenças do aparelho circulatório			
Taxas de mortalidade	1901,2	1635,3	1474,9
Riscos relativos brutos (IC95%)	1,00	0,86 (0,85-0,87)	0,78 (0,77-0,78)
Neoplasias			
Taxas de mortalidade	549,5	588,7	652,3
Riscos relativos brutos (IC95%)	1,00	1,07 (1,05-1,09)	1,19 (1,17-1,21)
Doenças do aparelho respiratório			
Taxas de mortalidade	339,1	436,1	522,3
Riscos relativos brutos (IC95%)	1,00	1,29 (1,26-1,32)	1,54 (1,51-1,57)
Doenças endócrinas, nutricionais e metabólicas^a			
Taxas de mortalidade	109,9	143,1	207,9
Riscos relativos brutos (IC95%)	1,00	1,30 (1,25-1,35)	1,89 (1,82-1,96)
Doenças do aparelho digestivo			
Taxas de mortalidade	161,1	172,2	181,1
Riscos relativos brutos (IC95%)	1,00	1,07 (1,03-1,11)	1,12 (1,09-1,16)
Causas externas de mortalidade			
Taxas de mortalidade	154,3	152,2	136,0
Riscos relativos brutos (IC95%)	1,00	0,99 (0,95-1,02)	0,88 (0,85-0,91)
Doenças infecciosas e parasitárias			
Taxas de mortalidade	127,2	118,0	116,4
Riscos relativos brutos (IC95%)	1,00	0,93 (0,91-1,01)	0,92 (0,88-0,95)
Doenças do aparelho geniturinário			
Taxas de mortalidade	77,4	74,1	77,8
Riscos relativos brutos (IC95%)	1,00	0,96 (0,91-1,01)	1,01 (0,96-1,05)
Sintomas, sinais e afecções mal definidas			
Taxas de mortalidade	991,6	899,0	688,6
Riscos relativos brutos (IC95%)	1,00	0,91 (0,89-0,92)	0,69 (0,68-0,70)

Tabela 2. Taxa de mortalidade por 100.000 entre mulheres idosas no Brasil ⁴⁹

Grupos de causas	Ano		
	1980	1991	2000
Doenças do aparelho circulatório			
Taxas de mortalidade	1666,1	1357,6	1200,7
Riscos relativos brutos (IC95%)	1,00	0,81 (0,81-0,82)	0,72 (0,71-0,73)
Neoplasias			
Taxas de mortalidade	375,8	386,6	416,3
Riscos relativos brutos (IC95%)	1,00	1,03 (1,01-1,05)	1,11 (1,09-1,13)
Doenças do aparelho respiratório			
Taxas de mortalidade	232,6	286,7	360,6
Riscos relativos brutos (IC95%)	1,00	1,23 (1,20-1,26)	1,55 (1,51-1,59)
Doenças endócrinas, nutricionais e metabólicas ^a			
Taxas de mortalidade	145,3	180,0	247,7
Riscos relativos brutos (IC95%)	1,00	1,24 (1,20-1,28)	1,70 (1,65-1,76)
Doenças do aparelho digestivo			
Taxas de mortalidade	106,0	111,8	121,2
Riscos relativos brutos (IC95%)	1,00	1,06 (1,01-1,10)	1,14 (1,10-1,19)
Causas externas de mortalidade			
Taxas de mortalidade	66,7	63,3	56,9
Riscos relativos brutos (IC95%)	1,00	0,95 (0,90-1,00)	0,85 (0,81-0,90)
Doenças infecciosas e parasitárias			
Taxas de mortalidade	78,6	82,2	83,8
Riscos relativos brutos (IC95%)	1,00	1,05 (1,00-1,09)	1,07 (1,02-1,11)
Doenças do aparelho geniturinário			
Taxas de mortalidade	51,3	47,9	52,1
Riscos relativos brutos (IC95%)	1,00	0,93 (0,88-0,99)	1,02 (0,96-1,07)
Sintomas, sinais e afecções mal definidas			
Taxas de mortalidade	797,6	687,8	523,9
Riscos relativos brutos (IC95%)	1,00	0,86 (0,85-0,88)	0,66 (0,65-0,67)

2.3 TRATAMENTO QUIMIOTERÁPICO

As alterações farmacocinéticas e farmacodinâmicas associadas ao envelhecimento têm sido amplamente documentadas, bem como o uso freqüente simultâneo de diferentes medicamentos como conseqüência da elevada prevalência de doenças crônico-degenerativas entre os idosos. Conseqüentemente, o risco de reações adversas a medicamentos e de interações medicamentosas aumenta em idosos.⁵⁰ Nesses pacientes, as reduções de doses usuais no tratamento quimioterápico também ocorrem com mais freqüência, devido ao alto risco de toxicidade.⁵¹

O uso dos fármacos antineoplásicos proporciona um aumento da sobrevivência dos pacientes portadores de neoplasias diversas. Sabe-se, no entanto, que a exposição mais prolongada a essas substâncias aumenta o risco de efeitos colaterais em diferentes órgãos e tecidos.⁵² Os quimioterápicos antineoplásicos atuam sobre as células normais e neoplásicas em diferentes proporções dentro do organismo devido às diferenças nos processos metabólicos dessas duas populações celulares. Uma característica das células tumorais é a sua alta taxa de divisão celular. As células da medula óssea, dos folículos pilosos e de revestimento das mucosas também têm alta taxa de proliferação celular, deste modo, compreende-se alguns dos efeitos tóxicos dos quimioterápicos tais como, mielossupressão, alopecia e mucosite.^{52,53}

Pesquisas de novos fármacos quimioterápicos são de grande importância para a evolução desse tratamento, tentando cada vez mais especificar a ação na célula tumoral, diminuindo os efeitos adversos, proporcionando melhor qualidade de vida para o paciente.¹⁶ Alguns dos efeitos adversos mais comuns dos quimioterápicos antineoplásicos são: leucopenia, diarreia, estomatite, náusea, vômito, alopecia, entre outros. Alguns estudos mostram também, que alguns quimioterápicos podem apresentar efeitos cardiotóxicos, mesmo que raramente.⁵⁴

Vários quimioterápicos, entre eles a capecitabina e o 5-fluorouracil, vêm sendo usados no tratamento de câncer do trato gastrointestinal e de mama, sendo utilizados em monoterapia ou em associação com outros fármacos, a fim de que tenham seus efeitos contra as células tumorais aumentados. Porém, também podem provocar um aumento nos efeitos adversos para o paciente. A variedade de efeitos adversos provocados pelos quimioterápicos, muitas vezes

levam à conclusão de que a melhor opção para o tratamento do paciente é a realização da cirurgia, mas na maioria dos casos, deve ser realizado um tratamento quimioterápico citotóxico junto com a intervenção cirúrgica, buscando evitar o aparecimento de metástases.⁴⁰

2.3.1 5-FLUOROURACIL (5-FU)

O 5-FU é um antimetabólito que é amplamente utilizado em tratamentos de vários tumores sólidos (Figura 2).⁵⁵ O metabolismo e a farmacocinética do 5-FU desempenham papéis importantes na determinação de sua eficácia e toxicidade.⁵⁶ Embora tenha sido introduzido pela primeira vez em 1957, ainda continua a ser parte essencial do tratamento em uma ampla variedade de tumores, particularmente tumores gástricos, colo-retal, cabeça e pescoço, câncer de mama, ovário, próstata, fígado, trato genitourinário, atuando sobre células epiteliais malignas decorrentes.^{57,58,59,60}

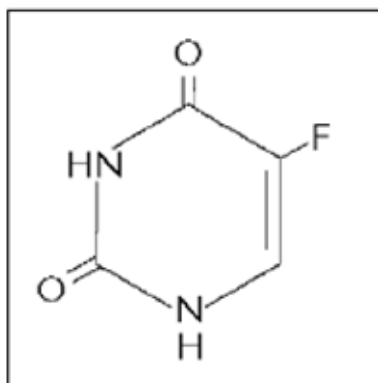


Figura 2. Estrutura química do 5-FU. Adaptado de Walko e colaboradores (2005).

O 5-FU é administrado por via intravenosa porque sua absorção gastrointestinal é variável e sua degradação é rápida.⁵⁸ Enquanto a infusão contínua do 5-FU é associada a maiores taxas de resposta e tem um perfil de

segurança favorável, em comparação com a administração in bolus, perfusões prolongadas, causadas por essa infusão contínua, podem ser inconvenientes para os pacientes e os problemas relacionados com cateter são complicações comuns.⁵⁷

Usado sozinho como agente quimioterápico, o 5-FU atinge uma resposta de 10%-30%. Apesar de somente mais ou menos um terço dos pacientes atingirem respostas objetivas com o 5-FU, ele ainda é o agente quimioterápico mais prescrito para o tratamento de câncer de colo-retal.⁶⁰ A terapia em combinação com a radioterapia melhorou as taxas de sobrevivência nos cânceres de cabeça e pescoço, pâncreas, fígado, esôfago e gastrointestinal comparando-se com seu uso individual.⁵⁸ O 5-FU é usado com mais frequência junto com a radioterapia em monitoramentos de pacientes com câncer de colo-retal.⁵⁶

O 5-FU é um análogo sintético da pirimidina, cujos metabólitos produzidos durante o metabolismo exibem efeitos anti-câncer pela inibição da enzima timidilato sintetase ou por seus efeitos sobre o metabolismo do RNA e DNA.^{61,62} Ele é metabolizado no fígado e seu tempo de meia-vida é de aproximadamente 10 minutos.⁵⁴

Após a penetração na célula, o 5-FU é metabolizado através de duas rotas uma competindo com a outra: a rota anabólica, que forma metabólitos ativos e outra catabólica, que inativa o 5-FU e conduz a eliminação desse fármaco do organismo.⁶⁰

O anabolismo do 5-FU (Figura 3) é mais complexo, pois tem várias reações paralelas. Inicialmente, o 5-FU pode reagir de três maneiras. A primeira, que é quantitativamente menos importante, tem ligações em dois

estágios para a formação do 5-fluoro-2'-desoxiuridina-5'-monofosfato (5-FdUMP). As outras duas formam o 5-fluoridina-5-monofosfato (5-FUMP), que pode então se submeter a duas fosforilações sucessivas para formar a 5-fluorouridina-5'-difosfato (5-FUDP) e então a 5-fluorouridina-5'-trifosfato, que pode ser incorporado ao RNA ao invés da uridina-5'-trifosfato (UTP). 5-FUTP pode também ser conjugado a um açúcar 5-FU-nucleotídeo (5-FUDP-açúcar).⁶⁰ O 5-FUDP e o 5-FdUMP podem ser transformados em 5-fluoro-2'-desoxiuridina-5'-difosfato (5-FdUDP), o qual é fosforilado em 5-fluoro-2'-desoxiuridina-5'-trifosfato (5-FdUTP). O 5-FdUTP atua sobre o substrato do DNA polimerase e pode ser incorporado dentro do DNA.⁶⁰

Como visto, uma das rotas do metabolismo do 5-FU forma o 5-FUTP. O átomo de flúor que substitui a posição de funcionamento 5 do hidrogênio no uracil é de tamanho comparável, e durante a transcrição, este fluornucleotídeo imita o UTP e é reconhecido por polimerases do RNA. Isto conduz à incorporação de 5-FU em todas as classes do RNA. Pensa-se que a citotoxicidade é uma combinação das modificações numerosas do RNA devido a uma incorporação do 5-FU.⁶⁰

O metabolismo do 5-FU é ativado devido à formação do 5-fluorodesoxiuridilato (5-FdUMP).⁶⁰ Esse metabólito ativo, o 5-FdUMP, inibe a enzima timidilato sintetase, impedindo assim, a síntese do DNA (que é quem lidera o crescimento desordenado das células) levando essa célula com defeito a morte.⁵⁴ A enzima timidilato sintetase é um alvo óbvio para agentes citotóxicos desde que a timidina é a única enzima específica do precursor do nucleotídeo ao DNA.⁶⁰ O 5-FU também é convertido em 5-FU monofosfato (5-FUMP) e pode ser incorporado no RNA interferindo no processo do RNA e na

sua função.⁵⁴ A citotoxicidade resulta da inclusão do fármaco na replicação do RNA e depleção da timidina que segue ligada com a enzima timidilato sintetase.⁵⁸

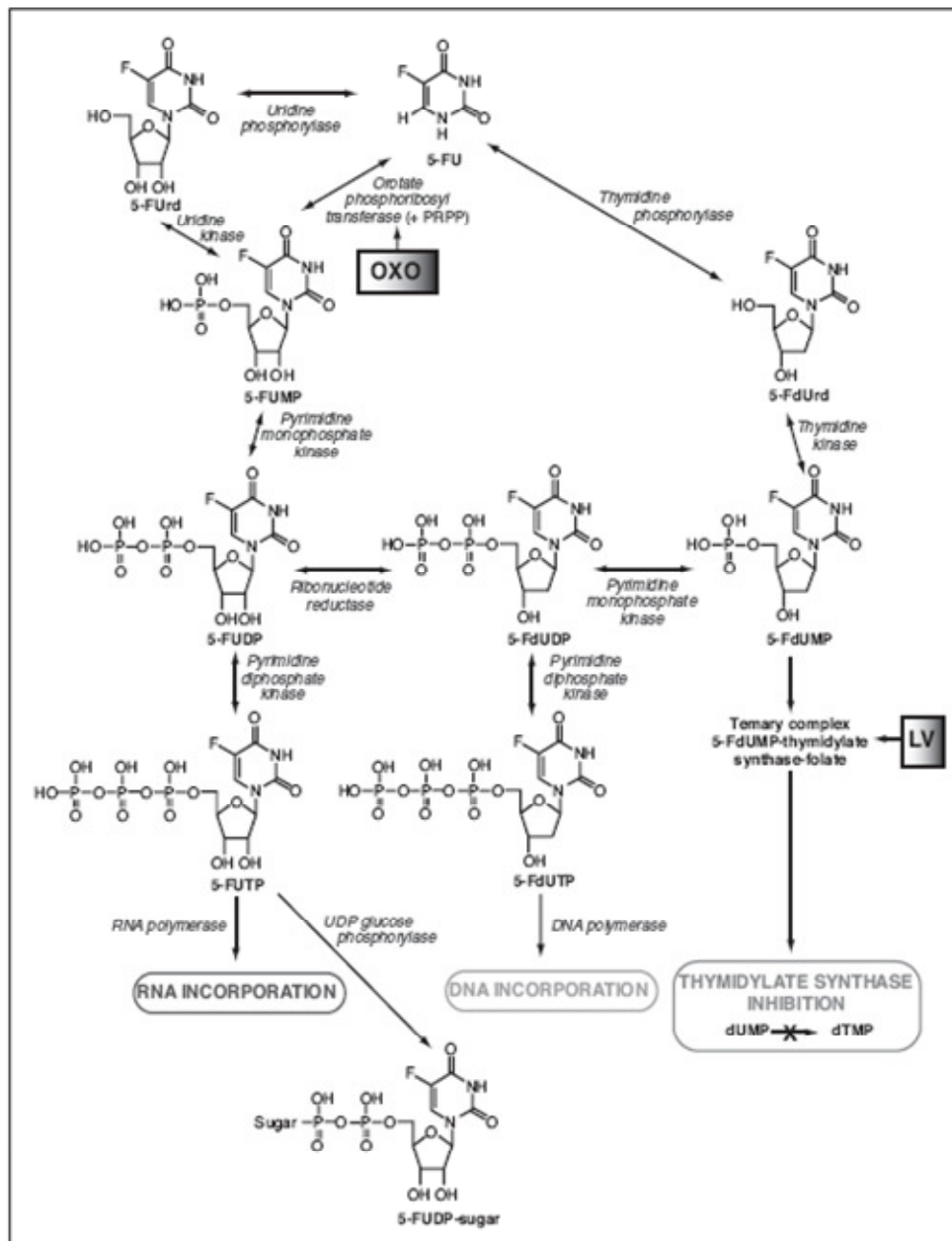


Figura 3. Anabolismo intracelular do 5-FU. Adaptado de Martino e colaboradores (2002).

Na rota catabólica (Figura 4), após a administração do 5-FU, mais de 80% da dose injetada é degradada. O primeiro estágio desta degradação

ocorre muito rapidamente, sob a ação da dihidropirimidina desidrogenase (DPD), o 5-FU é reduzido a 5,6-dihidro-5-fluorouracil (5-FUH₂). Este primeiro estágio governa eficazmente a taxa em que o 5-FU está disponível para o anabolismo. 5-FUH₂ é então clivado e forma o ácido α-fluor-β-ureidopropionico (FUPA). Um terceiro estágio conduz à formação de α-fluor-β-alanina (FBAL), que é o principal catabólito do 5-FU.⁶⁰

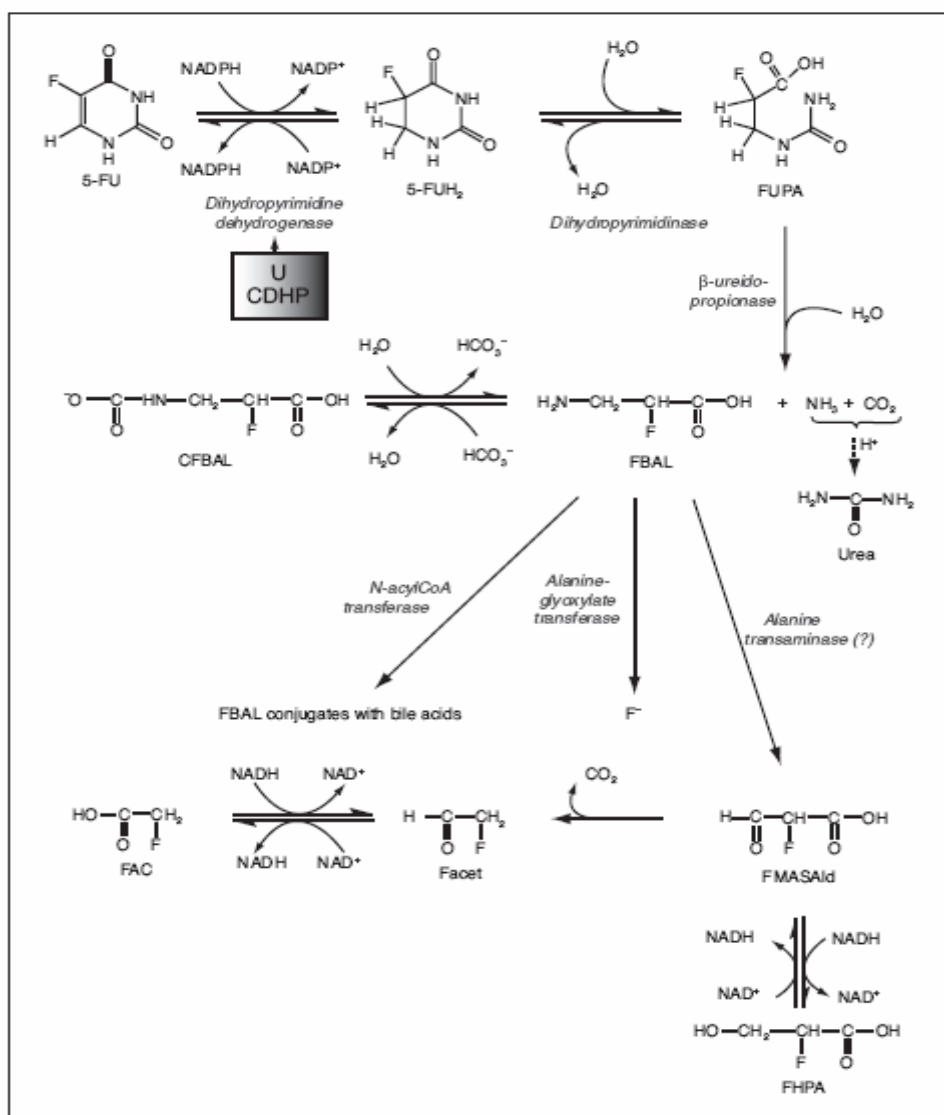


Figura 4. Rota catabólica do 5-FU. Adaptado de Martino e colaboradores (2002).

Como todos os agentes utilizados no tratamento de câncer, o 5-FU causa diversas toxicidades. A sua toxicidade é dose-dependente. Entre as toxicidades causadas pelo 5-FU estão: leucopenia, diarreia, náusea, vômito e alopecia. Toxicidades incluindo mielosupressão, mucosites orais e distúrbios gastrointestinais (diarreia, náusea e vômito) são os principais efeitos tóxicos causados quando a administração é feita in bolus, devido a fosforilação do 5-FU em 5-FUMP (5-FU monofosfato). Síndrome de mão-pé, estomatite e neuro e cardiotoxicidade estão associadas à infusão contínua.^{54,60} O tratamento contínuo I.V. apresenta vantagens em comparação com o tratamento in bolus quando se trata de toxicidade, embora a sobrevida não seja maior.⁶⁰

A cardiotoxicidade e a neurotoxicidade podem ser observadas durante o tratamento com 5-FU; as incidências são baixas, porém, muito sérias quando acontecem.⁶³ Os sintomas desaparecem quando o tratamento é encerrado e o reinício do tratamento com uma dose inferior é geralmente bem tolerado.⁶⁰ Normalmente é aguda e aparece durante os primeiros ciclos do tratamento na maioria dos casos já observados.⁶⁴ Ela foi relatada inicialmente em 1975, seguida por vários casos e também por vários estudos na tentativa de descobrir a real causa desse distúrbio.⁶⁵

A incidência de cardiotoxicidade em pacientes que fazem tratamento com o 5-FU é de 1,6%-18%. Embora as características clínicas dessa cardiotoxicidade causada pelo 5-FU sejam bastante conhecidas, a sua fisiopatologia ainda é controversa.^{61,64,66} A cardiotoxicidade causada pelo 5-FU pode ser uma manifestação isquêmica que não poderia ser explicada por uma doença pré-existente ou por uma doença coronariana aguda, ou ainda, por um aumento da suscetibilidade a vaso espasmos. Por isso, uma das possíveis

causas pode ser o fornecimento inadequado de oxigênio ao miocárdio, podendo resultar em mudanças nas propriedades reológicas dos eritrócitos e de um subsequente aumento da viscosidade sanguínea.⁶¹

Outras evidências e estudos demonstram que o FBAL (catabólito do 5-FU) causou a toxicidade neural e cardíaca em modelos animais. Em pacientes com cardiotoxicidade induzida pelo 5-FU foi observado o aumento dos níveis séricos do FBAL. O FBAL, que é um catabólito do 5-FU, é convertido a fluoracetato e a fluorcitrato e ambos inibem o metabolismo do citrato no ciclo do ácido tricarboxílico. A inibição do ciclo do ácido tricarboxílico pelos metabólitos do FBAL (fluoracetato e fluorcitrato) resulta em danos no miocárdio subsequentes à administração do 5-FU.⁵⁵

Exatamente como o 5-FU, os seus metabólitos podem danificar o miocárdio, ainda é uma questão que permanece indefinida. O acúmulo do 5-FU ou dos seus metabólitos cardiotóxicos devido à deficiência da desidrogenase da dihidropirimidina é altamente improvável, desde que não haja nenhuma correlação entre toxicidade da mucosa e cardíaca. Dados pré-clínicos demonstraram o potencial do 5-FU de induzir depleção dependente de dose e tempo com alta energia no coração. Dados bioquímicos indicaram o acúmulo de citrato no miocárdio de cobaias tratadas com o 5-FU.⁴⁴

O sintoma mais comum dessa cardiotoxicidade é a angina de peito, outras manifestações clínicas incluem arritmias, insuficiência cardíaca, pericardite, falha no ventrículo esquerdo, infarto do miocárdio ou choque cardiogênico, levando a hipotensão arterial, diaforese, dispnéia e até morte súbita.^{65,67}

A cardiotoxicidade relacionada ao 5-FU é normalmente aguda e aparece durante os primeiros ciclos do tratamento na maioria dos casos já relatados.⁶⁴

2.3.2 CAPECITABINA

A capecitabina (N⁴-pentiloxycarbonil-5'-desoxi-5-fluorocitidina) (Figura 5) é uma fluorpirimidina oral que foi desenvolvida em resposta a necessidade clínica por novas opções de tratamento, oferecendo melhor eficácia, tolerabilidade e conveniência aos pacientes.^{68,69} Foi desenvolvida em 1990 por pesquisadores japoneses como uma formulação oral desenvolvida para diminuir a toxicidade causada pelo 5-FU.⁶⁰ A capecitabina tem demonstrado eficácia em câncer de mama metastático, câncer no pâncreas, gástrico e colo-retal.⁷⁰

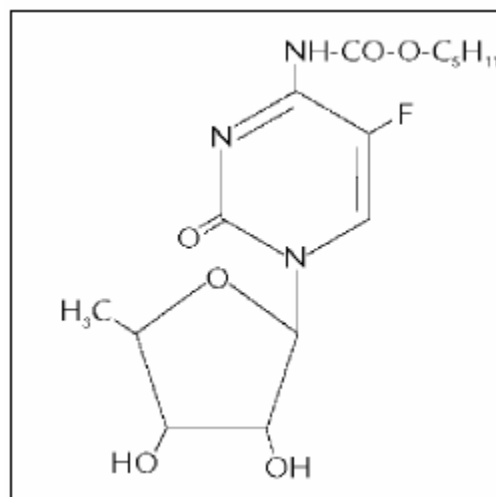


Figura 5. Estrutura química da capecitabina. Adaptado de Walko e colaboradores (2005).

A capecitabina é uma pró-droga do 5-FU caracterizada por ter um anel pirimidínico com um átomo de flúor na posição 5.⁷¹ Ela é convertida em um só metabólito que é o 5-FU pela timidina fosforilase. Altos níveis dessa enzima são encontrados em diversos tumores comparando-se com tecidos normais, ou seja, a capecitabina tem atividade principalmente em tumores. Difere-se do 5-FU em uma variedade de alterações químicas.^{58,60}

Uma pró-droga é definida como um composto farmacologicamente inativo que é convertido em um agente ativo através de biotransformações metabólicas. O maior benefício da capecitabina como pró-droga é ter sua administração por via oral. Essa pró-droga foi desenvolvida para ser absorvida no trato gastrointestinal e subseqüentemente convertida em 5-FU no fígado ou dentro do próprio tumor, por meio de enzimas, expondo o tumor ao 5-FU por mais tempo, mas em concentrações mais baixas do que aquelas observadas após a administração in bolus ou intravenosa.⁶⁰ Seu metabolismo ocorre preferencialmente em tecidos tumorais, dessa forma diminuindo os efeitos tóxicos.⁷⁰ Outras vantagens incluem a diminuição dos custos de administração e de hospitalização, não interfere tanto na rotina e nas atividades do paciente e de seus familiares e não existem complicações como as que encontramos na via intravenosa como, trombozes venosas, sangramentos e infecções.^{60,72}

A capecitabina é uma substância cristalina, altamente solúvel em água e estável em forma de comprimidos por até 9 meses.⁵⁸ Após sua administração oral, a capecitabina passa intacta pela mucosa intestinal por causa da sua estrutura de carbamato e o 5-FU não é diretamente liberado no intestino delgado.⁶⁹ Seu tempo de meia-vida é de 0,49 a 0,89 horas e a rota de eliminação é predominantemente renal.⁵⁸

A capecitabina é metabolizada no fígado e convertida a 5-FU em um mecanismo que envolve três estágios e várias enzimas (Figura 5). Na primeira etapa, ela é metabolizada em 5'-desoxi-5-fluorcitidina (5'-dFCR) pela carboxilesterase hepática. Após ela é desaminada é convertida a doxifluoridina (5'-dFUR) pela citidina desaminase (localizada principalmente no fígado e nos tecidos tumorais) e finalmente, 5'-dFUR é metabolizado pela timidina fosforilase

(TP) em 5-FU no sítio do tumor. A TP é uma enzima que tem atividade mais elevada em tumores do que em tecidos normais. Os níveis mais elevados de 5-FU são produzidos então, dentro de tecidos com tumores e tem exposição mínima em tecidos saudáveis. O mecanismo a partir da formação do 5-FU é semelhante com o do 5-FU administrado por via intravenosa.^{48,60} A capecitabina não é uma droga citotóxica, porém, torna-se uma, a partir do momento que começa a se transformar em seus metabólitos.⁴⁸

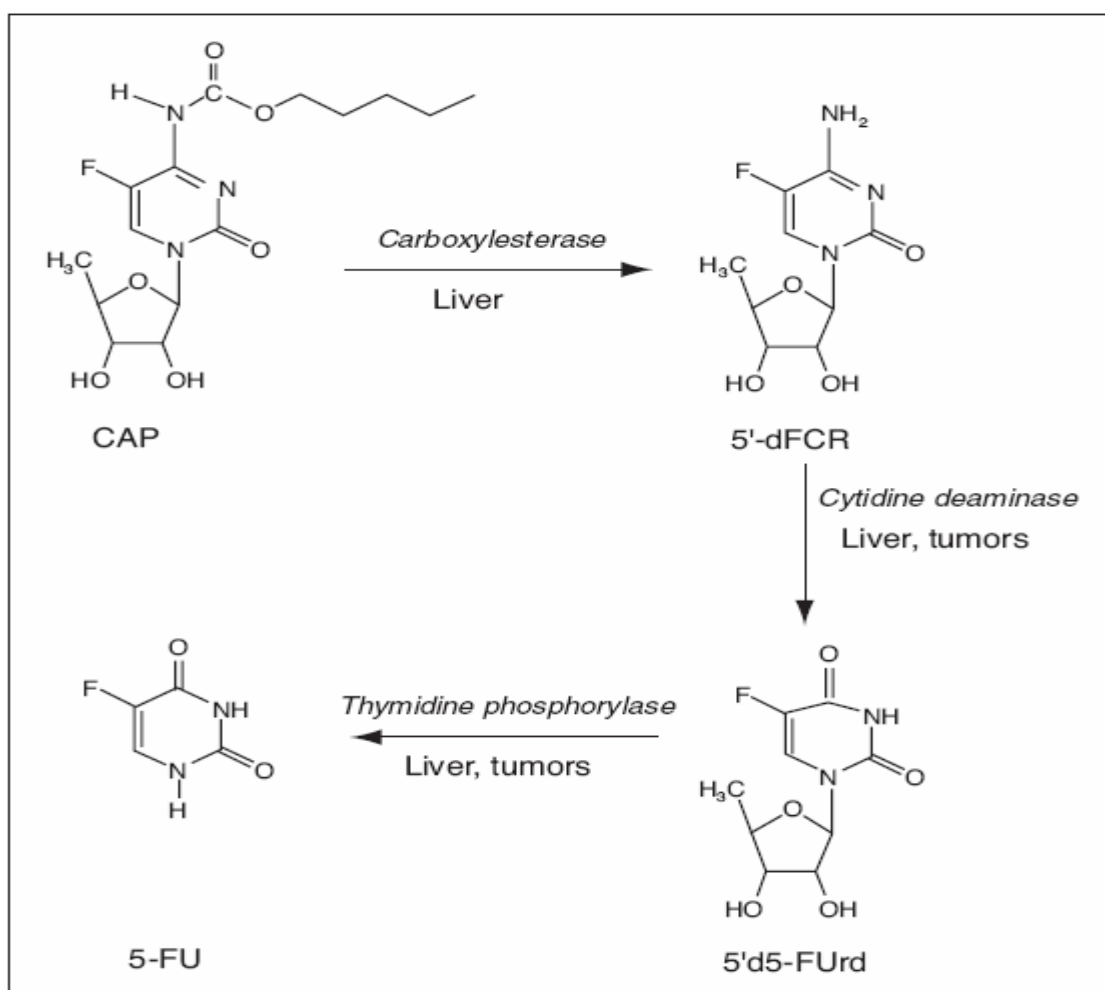


Figura 6. Rota metabólica da capecitabina. Adaptado de Martino e colaboradores (2002).

Estudos clínicos têm demonstrado que a atividade da capecitabina ocorre em tumores resistentes ao 5-FU e tumores sensíveis ao 5-FU.⁴⁸

A toxicidade da capecitabina é tipicamente a das fluorpirimidinas.⁷³ As mais freqüentes em pacientes que recebem mono terapia de capecitabina são: diarreia, estomatite, náusea, vômito, alopecia, síndrome de mão-pé e neutropenia.⁷⁰ São eventos que têm sério impacto na qualidade de vida do paciente. São toxicidades dose dependentes que requerem avaliação da dose pelo médico. A síndrome de mão-pé (síndrome cutânea que afeta as palmas das mãos e as solas dos pés) ocorre comumente em pacientes que fazem uso da capecitabina. Os sintomas melhoram quando se usam emolientes, quando a dose é diminuída ou o tratamento é interrompido.⁷³

A cardiotoxicidade causada pelas fluorpirimidinas como a capecitabina é rara, porém bastante grave.⁷³ Os efeitos são semelhantes aos do 5-FU, incluem angina de peito, infarto do miocárdio e morte súbita.⁷⁰ Pacientes sem evidência de doenças coronarianas, desenvolveram isquemia grave após a administração oral da capecitabina, o que reforça a necessidade de cautela no uso desse medicamento.⁶⁰ Existem poucos dados publicados sobre a cardiotoxicidade induzida pela capecitabina, porém já se sabe que seus efeitos são menores dos que os causados pelo 5-FU.⁷¹

2.4 COMPARAÇÃO ENTRE CAPECITABINA E 5-FU

Em estudos realizados, a capecitabina mostrou atividade antineoplásica em uma variedade de tumores, incluindo uma maior inibição do crescimento celular comparada com a do 5-FU. A capecitabina também mostrou atividade em tumores conhecidos por sua resistência ao 5-FU. Foi definida uma inibição de mais de 50% do crescimento tumoral pela capecitabina, quando analisadas 24 linhagens celulares tumorais.⁵⁸ Destas, 18 (75%) mostraram ser sensíveis a

capecitabina, com uma inibição do crescimento de mais de 90% em 7 tipos de tumores, entre eles, câncer de colo-retal, gástrico e de mama. Em contraste, o 5-FU foi eficaz em apenas um tipo (colo-retal). No tumor de cólon a razão máxima inibitória da capecitabina e do 5-FU foi de 71% e 49%, respectivamente.⁵⁸

Em pesquisa feita por Hoff e colaboradores (2001), a taxa de resposta tumoral foi significativamente superior em pacientes tratados com a capecitabina (26%) comparados com os pacientes que receberam a combinação do 5-FU com leucovorina (17%). A capecitabina atingiu um resultado de 21%, enquanto que a combinação 5-FU/LV atingiu 8% em pacientes que já faziam tratamento com o 5-FU. Em pacientes que não tiveram esse tratamento anteriormente, a capecitabina obteve resultado de 27% e a combinação 5-FU/LV de 19%. No fígado, a capecitabina atingiu 25% e a combinação 5-FU/LV apenas 16%. No pulmão o resultado atingido pela capecitabina foi muito maior, 34%, enquanto que o 5-FU/LV atingiu somente 10%. Em locais de metástases únicas e de metástases múltiplas, a capecitabina também foi superior.⁶⁸

A administração do 5-FU por infusão é geralmente melhor tolerada do que em bolus, provavelmente porque a infusão evita expor o tecido normal a elevações do pico plasmático pelo agente citotóxico. A capecitabina por ser administrada oralmente é melhor tolerada do que ambos os tipos de administração do 5-FU.^{68,73}

Uma das desvantagens do 5-FU na administração feita por infusão, é que isso inclui inconveniência por causa das exigências técnicas, tais como o acesso venoso central, bombas portáteis e custo, 15% a 20% de incidência de

complicações significativas, incluindo infecções, sangramento, trombose e pneumotórax, todos com impactos negativos na qualidade de vida. Em pesquisa realizada sobre a preferência na forma de administração, 84% dos pacientes expressaram sua preferência pela administração oral, como no caso da capecitabina, pois o tratamento pode ser feito em casa e não há a interrupção das atividades diárias.^{70,73}

Com relação aos efeitos adversos do tratamento com a capecitabina, podem ser considerados basicamente os mesmo encontrados no tratamento com o 5-Fluorouracil, tais como: diarreia, neutropenia, leucopenia, estomatites, vômitos, entre outros.⁷⁰ A capecitabina e o 5-FU possuem as mesmas características tóxicas do grupo das fluoropirimidinas, no entanto, estudos mostram que no caso da capecitabina, a toxicidade ocorre de maneira mais moderada.⁷³

Em pesquisa feita por Walko e colaboradores (2005), foram relatados efeitos adversos ocorridos em mais de 5% de 758 pacientes com câncer, baseado em evidências coletadas. Todos pacientes receberam capecitabina 2500mg/m² por dia, dividido em duas doses seguido por 14 dias, seguido por uma semana sem a droga. A terapia durou 127 dias. Dentre os vários efeitos adversos observados, podem ser citados: anemia, diarreia, náusea, hiperbilirrubinemia, fadiga, fraqueza, dor abdominal, vômito, dermatites, anorexia, estomatite, neutropenia, constipação, edema, irritação nos olhos, neuropatia, dispnéia, dores de cabeça, desordem na motilidade gastrointestinal, descoloração da pele, insônia, alopecia, trombocitopenia, entre outras.⁵⁸ Outra característica tóxica tanto da capecitabina como do 5-FU I.V.

que merece ser citada é a cardiotoxicidade, apesar de ser relatada mais raramente, é um efeito adverso muito sério quando acontece.⁷⁴

No caso do 5-FU, casos de cardiotoxicidade têm sido relatados, contudo, a fisiopatologia continua controversa. A cardiotoxicidade do 5-FU é normalmente aguda, e aparece nos primeiros ciclos do tratamento, como reportado na maioria dos casos. Os sintomas clínicos são, geralmente, os da síndrome coronária aguda e difere da cardiotoxicidade das antraciclinas, que é a falha cardíaca congestiva. Convencionalmente, a ecocardiografia tem sido usada como ferramenta de diagnóstico no monitoramento cardíaco durante o tratamento.^{64,75} Estudos comprovam a atividade tóxica do 5-FU no miocárdio, podendo tornar-se letal. Deve-se assim, ter-se um grande alerta quando for feito uso desta droga.⁷⁶

A capecitabina, que é de administração oral, é convertida em 5-FU, preferencialmente dentro da célula do tumor, reduzindo efeitos adversos e toxicidade. Mesmo assim, também sendo cardiotóxico. Estudos mostram que a incidência de cardiotoxicidade em pacientes recebendo monoterapia com capecitabina é a mesma de pacientes que estão sendo tratados com infusão de 5-FU. Sendo assim, ao usar um tratamento com qualquer fluorpirimidina, deve-se ter muito cuidado e suspender o tratamento a qualquer manifestação de cardiotoxicidade apresentada pelo paciente em questão.^{65,74,76}

Fica muito claro, que sempre será necessário, em pessoas que precisarão ser tratadas com a capecitabina ou com o 5-FU, integrar parâmetros clínicos e genéticos do paciente. Com essas medidas, a terapia com 5-FU ou capecitabina será segura na maioria dos casos, eliminando o perigo do paciente ficar com seqüelas cardíacas irreversíveis.⁶⁷

3. OBJETIVOS

3.1 Objetivo Geral

Avaliar a toxicidade do fármaco capecitabina em pacientes idosos com câncer de mama ou câncer do trato gastrointestinal.

3.2 Objetivos específicos

- Comparar os efeitos adversos gerais do fármaco capecitabina com o fármaco 5-fluorouracil (5-FU) em idosos com câncer de mama ou do TGI.
- Comparar os efeitos adversos a nível de função hepática encontrados nos diferentes grupos em estudo.
- Comparar os efeitos cardiotoxicos mais comuns encontrados nos diferentes grupos do estudo.

4. MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 Tipo de estudo

Foi realizado um estudo de coorte, onde parte da coleta foi através de análise de prontuário (coorte histórica) e parte foi feita de modo prospectivo. Foram avaliados parâmetros de toxicidade nos pacientes idosos estudados. Este estudo foi realizado entre 2006 e 2008.

4.2 População estudada

Foi utilizada uma amostra total de 76 pacientes, de ambos os sexos, do Ambulatório de Oncologia do Hospital São Lucas da PUCRS.

O estudo possui um “n” diferente para cada um dos parâmetros analisados, pois exames como CK, ECG, ALT e AST não são solicitados rotineiramente pela equipe médica, alguns pacientes tiveram o tratamento suspenso e alguns foram a óbito.

Critérios de inclusão: foram incluídos pacientes em envelhecimento (acima de 55 anos), de ambos os sexos, com câncer de mama ou do trato gastrointestinal, que fazem ou fizeram uso do fármaco capecitabina ou 5-FU que consultaram no Ambulatório de Oncologia do Hospital São Lucas da PUCRS.

Critérios de exclusão: Foram excluídos pacientes que já apresentavam histórico de doença cardiovascular e hepática ou, que faziam uso de medicamentos que modificam a função cardíaca e hepática.

Efeitos adversos gerais: para análise dos efeitos adversos mais comuns, obteve-se um número de 76 pacientes, sendo que deste número total

de pacientes, 41 pacientes faziam uso de 5-FU e 35 faziam uso de capecitabina.

Níveis de alanina aminotransferase (ALT) e asparatato aminotransferase (AST): na análise dos níveis de ALT e AST, foram avaliados 53 pacientes. Como os valores de AST e ALT variam de acordo com o gênero, os pacientes foram divididos em 4 grupos, sendo 17 pacientes usuários masculinos de 5-FU, 14 usuários do sexo feminino de 5-FU, 12 pacientes do sexo masculino usavam capecitabina e 10 pacientes do sexo feminino usavam capecitabina.

Níveis de creatinoquinase (CK): para analisar os níveis de CK dos pacientes, foi obtido um total de 11 pacientes, sendo todos do sexo masculino, onde 6 pacientes usavam capecitabina e 5 usavam 5-FU.

Não foi possível realizar a comparação com o sexo feminino, pois na terapia das pacientes, não foi indicado realizar o uso de 5-FU, apenas capecitabina.

Troponina I: foram realizados exames em um total de 76 pacientes, sendo 41 pacientes usuários de 5-FU e 35 usuários de capecitabina.

Eletrocardiograma: foram feitos 14 eletrocardiogramas, sendo 5 de pacientes que usavam 5-FU e 9 de pacientes que usavam capecitabina.

4.3 Coleta de dados

O instrumento utilizado para a coleta de dados foi uma ficha de seguimento farmacoterapêutico, previamente validada, contendo: dados de identificação do paciente, tempo de internação hospitalar, tempo de utilização dos medicamentos, patologia(s), fármacos utilizados, posologia e os resultados

dos exames laboratoriais (Anexo II). Essa ficha de seguimento foi adaptada para processamento em microcomputador.

Para a análise dos efeitos adversos gerais, foi realizada uma pesquisa no prontuário de todos os pacientes do estudo, além de uma entrevista feita pessoalmente. Posteriormente, estes dados foram transferidos para a ficha de seguimento do paciente.

Para a análise dos exames bioquímicos (CK, Troponina I, ALT e AST) e do eletrocardiograma, os pacientes foram orientados a realizar as coletas de sangue e fazer o ECG após a consulta médica.

4.4 Coleta das amostras

A coleta das amostras de sangue foi realizada no decorrer do tratamento quimioterápico citotóxico (após 3 meses do início do tratamento). As amostras de sangue (4 mL) coletadas foram encaminhadas ao laboratório de Patologia Clínica do Hospital São Lucas da PUCRS para a realização dos exames bioquímicos (troponina I, CK, ALT e AST) .

4.5 Parâmetros analisados

Para avaliar a toxicidade nos pacientes, foi realizado eletrocardiograma, a medida de enzimas marcadoras da função cardíaca como a troponina I, creatinoquinase (CK). Também foram avaliados no estudo os níveis de ALT e AST para verificar a função hepática, além da avaliação dos efeitos adversos gerais.

4.5.1 Efeitos adversos gerais

Os efeitos adversos gerais analisados foram: náusea, vômito, dispnéia, síndrome mão-pé, fraqueza, diarreia, inapetência, dor abdominal, estomatite, formigamento, tinito, insônia, febre, mucosite, neutropenia, mielodisplasia, alopecia, disfagia. Foram obtidos por meio de entrevista, além de consulta ao prontuário dos pacientes. Os efeitos foram classificados em graus (0 a 4) de acordo com a Organização Mundial da Saúde⁷⁷. O grau 4 corresponde a uma maior toxicidade.

4.5.2 Troponina I

Esta proteína específica para o músculo cardíaco foi dosada por automação (*ADVIA Centaur – Bayer Diagnostics*) pela metodologia de quimioluminescência. Valores acima de 1 ng/mL foram considerados indicativos de problemas cardíacos.

4.5.3 Creatinoquinase (CK)

Para dosar este marcador do músculo esquelético, miocárdio e cérebro foi utilizado o equipamento *Fusion*, que usa como princípio a metodologia de química seca.

Valores de referência para homens: acima de 170 U/L.

Valores de referência para mulheres: acima de 135 U/L.

4.5.4 Eletrocardiograma (ECG)

Foi utilizado o equipamento de eletrocardiograma HP Page Writer 200i. Equipamento com padrão 1.0 e velocidade de 25 mm/s. O exame foi realizado

na área de Pneumologia do Hospital São Lucas da PUCRS. Foram avaliados os intervalos QT e QT corrigido.

Consideram-se alterados os valores de intervalo QT e QT corrigidos acima de 440ms.

4.5.5 ALT E AST

Na dosagem destes marcadores foi utilizado o método de química seca, utilizando o equipamento *Fusion*.

Valores de referência de AST: homens (17 a 59 U/L); mulheres (14 a 36 U/L).

Valores de referência de ALT: homens (21 a 72 U/L); mulheres (9 a 52 U/L).

Utilizou-se também, o quociente de De Ritis, o qual verifica a ocorrência de lesão hepática. Faz-se a divisão do valor de AST pelo de ALT, sendo que se o resultado for maior que 1, é indicativo de lesão hepática.

4.6 Análise Estatística

O banco de dados foi estruturado em Excel e posteriormente analisado no programa SPSS versão 11.0.

Para a análise da frequência dos efeitos adversos nos grupos, foi utilizado o teste qui-quadrado.

Para realizar a comparação de médias de dois grupos foi utilizado o teste *t* de *Student*.

Foi considerado significativo, $p < 0,05$.

4.7 Aspectos Éticos

A realização do presente estudo foi efetuada após a aprovação da Comissão Científica do Instituto de Geriatria e Gerontologia da PUCRS e do Comitê de Ética em Pesquisa da PUCRS (CEP 07/033603)

Todos os pacientes que realizaram os exames bioquímicos assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (Anexo III) no qual o paciente autoriza a utilização dos dados clínicos presentes, para fins científicos.

5 RESULTADOS

5.1 Características da população

Foram analisados 76 pacientes com câncer de mama e do trato gastrointestinal, com uma média de idade de $63 \pm 9,4$ anos. O grupo teve um total de 40 (52,63%) mulheres e 36 (47,37%) homens. Os dados mostraram que 46,05% dos pacientes utilizaram capecitabina e 53,95% dos pacientes utilizaram 5-FU (Tabela 3). Este fármaco foi utilizado para fins comparativos, já que é um metabólito da capecitabina.

Tabela 3. Características da população estudada (n=76).

Características	Homens	Mulheres
	n (%)	n (%)
Gênero	36 (47,37)	40 (52,63)
Idade Média	$63,68 \pm 8,02$	$63 \pm 10,53$
Tumor TGI	36 (61,02)	23 (39,98)
Tumor Mama	-	17 (100)
Capecitabina	13 (37,14)	22 (62,86)
5-FU	23 (56,10)	18 (43,90)

5.2 Efeitos Adversos gerais da capecitabina e 5-FU

Na análise da frequência dos efeitos adversos gerais encontrados com o tratamento quimioterápico citotóxico na população estudada, obteve-se um número total de 76 pacientes, sendo que 35 faziam uso de capecitabina e 41

pacientes faziam uso de 5-FU. Todos os efeitos tóxicos foram classificados entre graus 1 e 2,⁷⁷ ou seja, não provocaram risco de dano permanente ou morte dos pacientes.

A Tabela 4 mostra os efeitos adversos gerais causados tanto pela capecitabina como pelo 5-FU. Houve diferença significativa entre os pacientes que fizeram uso de 5-FU e capecitabina na frequência dos efeitos adversos de vômito ($p < 0,001$), náuseas ($p = 0,001$) e inapetência ($p = 0,017$), ocorrendo um aumento destes efeitos nos pacientes em terapia com o 5-FU. No que diz respeito ao efeito adverso de síndrome mão-pé, o grupo de pacientes tratados com capecitabina apresentou uma maior frequência deste efeito, apresentando uma diferença significativa ($p = 0,007$) entre os grupos.

No estudo dos outros efeitos adversos como diarreia, dor abdominal, fraqueza e dispnéia, não houve diferença significativa entre os grupos. Raramente, foram encontrados outros efeitos tóxicos, como insônia, mucosite, neutropenia, mielodisplasia, formigamento, tinito, alopecia, estomatite e disfagia.

Tabela 4. Relação dos efeitos adversos observados nos pacientes em tratamento com capecitabina e 5-FU (n=76).

Efeito adverso	Capecitabina	5-FU	P
Graus 1 e 2			
Diarréia	5 (14,3%)	8 (19,5%)	0,546
Disfagia	0 (0%)	1 (2,4%)	1,000
Dispneia	4 (11,4%)	1 (2,4%)	0,174
Dor abdominal	1 (2,9%)	6 (14,6%)	0,116
Estomatite	1 (2,9%)	0 (0%)	0,461
Formigamento	1 (2,9%)	0 (0%)	0,461
Fraqueza	4 (22,4%)	4 (9,8%)	1,000
Inapetência	1 (2,9%)	9 (22%)	0,017*
Insônia	1 (2,9%)	0 (0%)	0,461
Mielodisplasia	0 (0%)	1 (2,4%)	1,000
Mucosite	0 (0%)	2 (4,9%)	0,496
Náuseas	5 (14,3%)	22 (53,7%)	0,001*
Neutropenia	0 (0%)	1 (2,4%)	1,000
Alopécia	0 (0%)	1 (2,4%)	1,000
Síndrome mão-pé	6 (17,1%)	0 (0%)	0,007*
Tinito	0 (0%)	1 (2,4%)	1,000
Vômitos	3 (8,6%)	22 (53,7%)	0,000*

Teste qui-quadrado * $P < 0,05$

5.3 Avaliação da Função Hepática pelos Marcadores ALT e AST

Todos os pacientes idosos do estudo, do sexo masculino e feminino, que fizeram uso do fármaco capecitabina, apresentaram níveis médios maiores de AST e ALT em relação aos pacientes que usaram 5-FU.

Com relação aos níveis de AST, as pacientes do sexo feminino que utilizaram a capecitabina apresentaram um nível médio de $36,0 \pm 34,72$ U/L, enquanto os que utilizaram terapia com 5-FU mostraram um nível médio de $24,50 \pm 8,57$ U/L, porém a diferença entre os grupos não foi significativa ($p=0,306$). Os idosos do sexo masculino que utilizaram capecitabina mostraram nível médio de $29,75 \pm 11,616$ U/L, já os que fizeram uso de 5-FU mostraram um nível médio de $22,81 \pm 10,43$ U/L. Para o sexo masculino também não houve diferença significativa ($p=0,109$) (Figura 7).

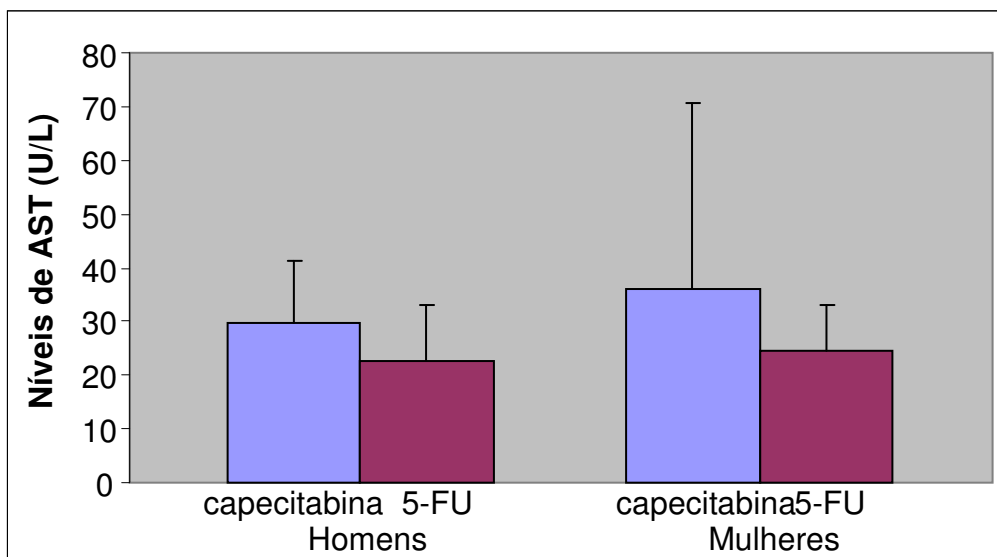


Figura 7. Níveis de AST (em U/L) nos pacientes idosos tratados com capecitabina e 5-FU (n=53). Teste t de Student * $P < 0,05$.

Os resultados médios de ALT em pacientes do sexo feminino que utilizaram capecitabina em sua terapia foram de $27,18 \pm 14,07$ U/L, enquanto os que utilizaram 5-FU, foram de $21,07 \pm 10,55$ U/L, porém o resultado não foi significativo ($p=0,227$). No caso dos pacientes do sexo masculino, os idosos que utilizaram capecitabina obtiveram um nível médio de $33,58 \pm 19,31$ U/L, já os que fizeram uso de 5-FU apresentaram nível médio de ALT de $19,06 \pm 6,33$ U/L. A diferença nos níveis de ALT no sexo masculino foi considerada significativa ($p=0,027$).

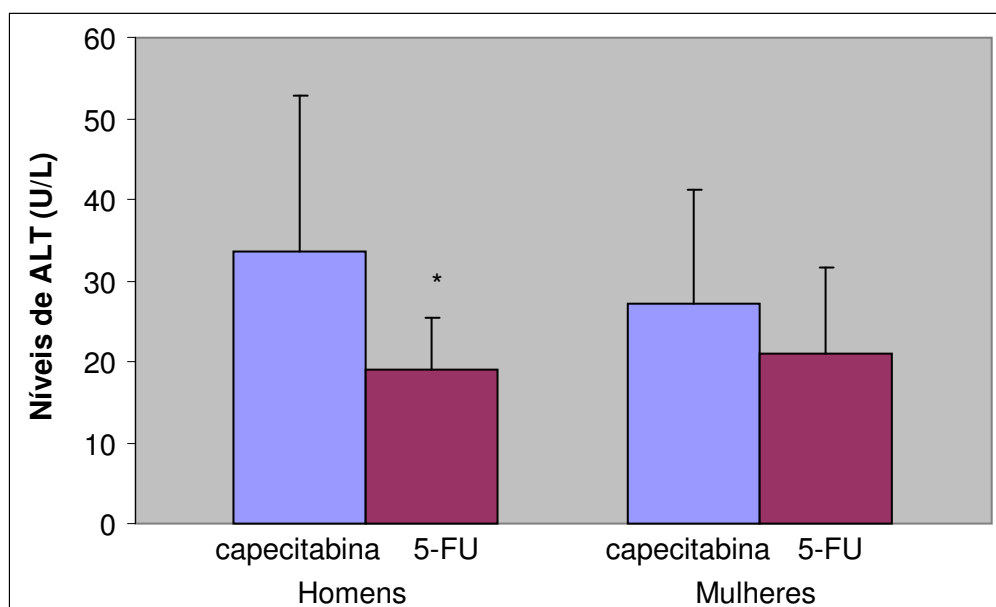


Figura 8. Níveis de ALT (em U/L) nos pacientes idosos tratados com capecitabina e 5-FU (n=53). Teste t de Student * $P < 0,05$.

Utilizando o quociente de De Ritis, que verifica a ocorrência de lesão hepática,^{78,79} verificou-se que a relação AST/ALT foi maior do que 1 (média= 1,26), na maioria dos pacientes idosos do sexo masculino, que fizeram uso de capecitabina, confirmando a hepatotoxicidade causada pelo medicamento.

5.4 Avaliação da Cardiotoxicidade da capecitabina

A fim de avaliar possíveis alterações de função cardíaca dos pacientes idosos envolvidos no estudo, foram realizados exames para verificar os níveis das enzimas CK, Troponina I, juntamente com o eletrocardiograma.

O estudo, porém, não mostrou uma comparação nos níveis de CK entre capecitabina e 5-FU em mulheres idosas, pois em todas as pacientes que se encontravam em tratamento com quimioterapia citotóxica, o 5-FU não foi indicado pelos médicos, apenas capecitabina. Além disso, este exame não é solicitado rotineiramente pelos médicos, impossibilitando a busca de resultados de CK nos prontuários, como foi feito para verificar a ocorrência de efeitos adversos, níveis de AST e ALT, Troponina I e eletrocardiograma.

O número total de pacientes que realizaram este exame foi de 11 indivíduos, sendo todos do sexo masculino, dos quais, 6 pacientes usavam capecitabina e 5 usavam 5-FU.

Nos pacientes do sexo masculino em tratamento com o fármaco capecitabina, observou-se um nível médio de CK de $60,50 \pm 34,98$ U/L, já nos pacientes tratados com 5-FU, obteve-se um nível médio de CK de $48,0 \pm 20,65$ U/L. Salienta-se que esse aumento nos níveis de CK nos idosos que utilizaram a capecitabina não foi significativo ($p=0,502$).

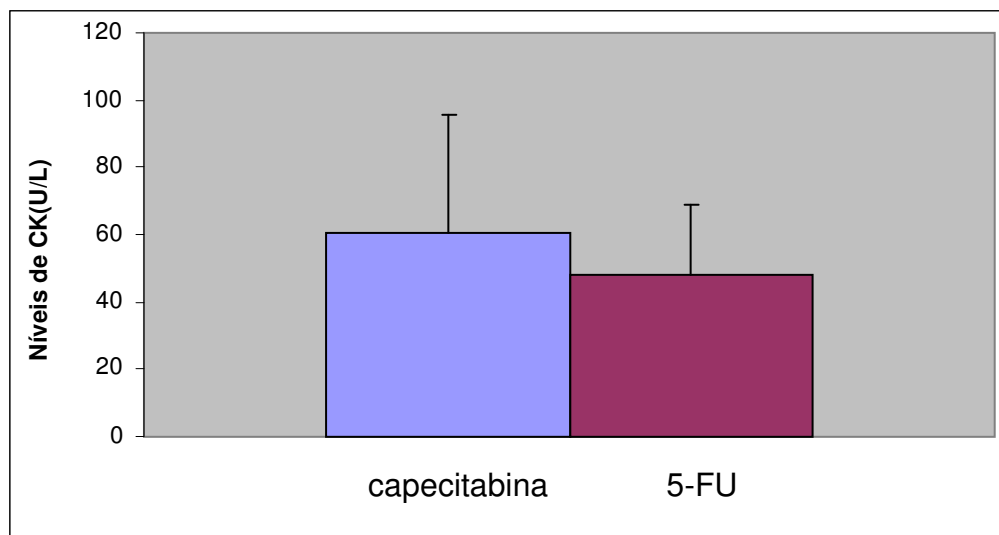


Figura 9. Níveis de CK (em U/L) nos pacientes do sexo masculino, dos quais 6 usavam Capecitabina e 5 usavam 5-FU (n = 11).

Outro exame realizado para verificar possíveis alterações cardíacas nos pacientes foi o da Troponina I, que é uma proteína específica para o músculo cardíaco.

Conforme se pode observar na Tabela 5, em todos os pacientes do estudo (n=76), de ambos os sexos, nos quais foram feitos exames para verificar níveis de troponina I, foram verificados resultados inferiores a 0,5 ng/mL, ou seja, nenhum paciente apresentou alteração significativa nos níveis desta enzima.

Tabela 5. Níveis de Troponina I nos pacientes idosos estudados (n=76)

Medicamento	Pacientes n (%)	(%) Inferior a 0,5ng/mL
5-FU	41 (53,95)	100
Capecitabina	35 (46,05)	100

O ECG foi outro parâmetro utilizado no estudo para avaliar mudanças na função cardíaca. Os intervalos QT e QT corrigido são considerados alongados quando forem maiores do que 440 ms.⁸⁰

No estudo, as médias dos intervalos QT dos pacientes que fizeram uso de capecitabina e 5-FU foram diferentes. Foram avaliados 13 pacientes, de ambos os sexos, sendo que 9 usavam capecitabina e 4 usavam 5-FU. No grupo que usou capecitabina obteve-se uma média de $364,44 \pm 36,470$ ms, e nos pacientes que fizeram uso de 5-FU, obteve-se uma média de $427,00 \pm 46,27$ ms. Os resultados demonstraram, portanto, um resultado significativo na comparação do intervalo QT entre os dois grupos ($p=0,023$).

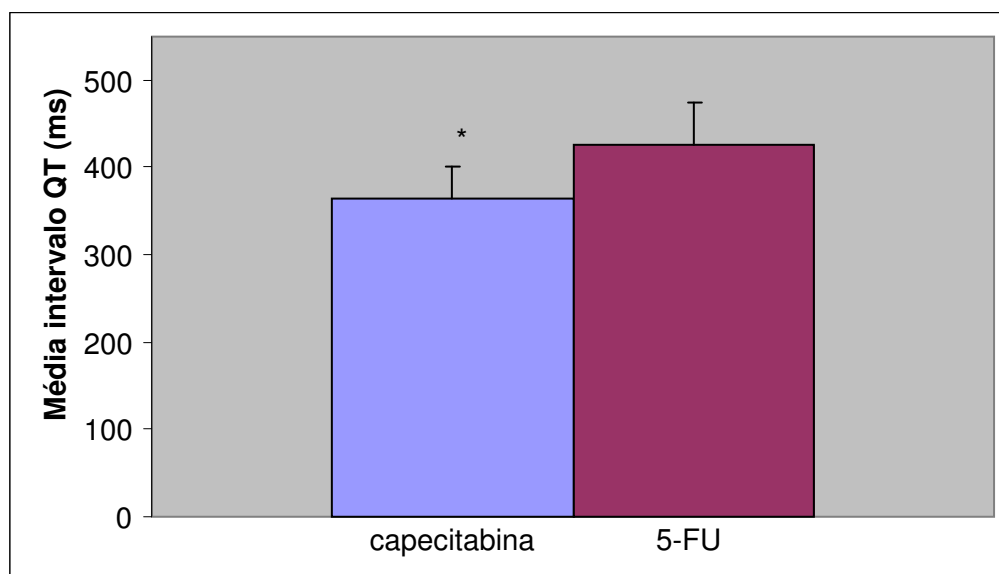


Figura 10. Média dos intervalos QT encontrados nos exames dos pacientes que utilizaram capecitabina e 5FU (n= 13). Teste T de Student * $p < 0,05$.

O valor médio de intervalo QT corrigido, em pacientes que fizeram uso de capecitabina foi de $400,00 \pm 21,97$ ms, enquanto que os pacientes que

utilizaram 5-FU foi de $404,50 \pm 26,44$ ms. Este resultado não foi significativo ($p=0,754$).

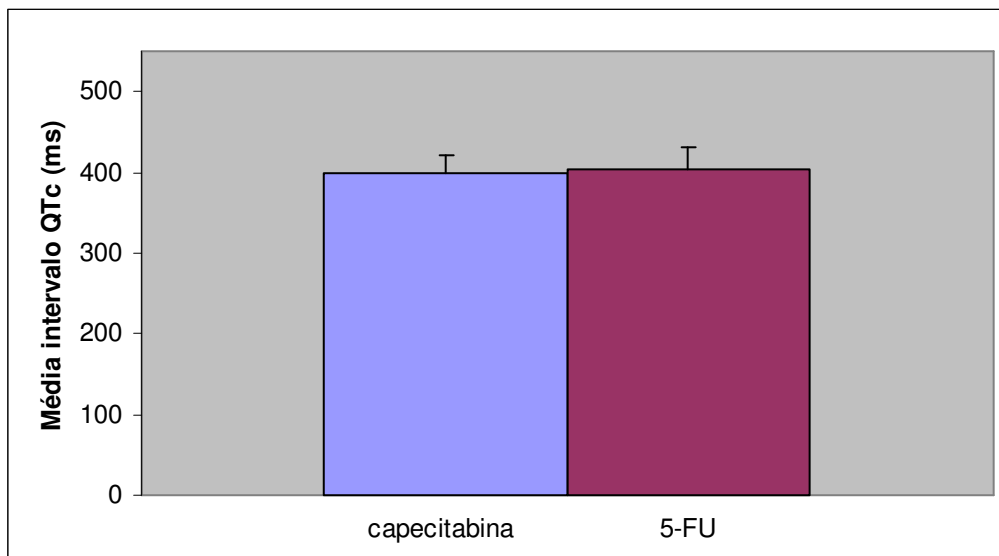


Figura 11. Média dos intervalos QT corrigidos encontrados nos exames dos pacientes que utilizaram 5-FU e capecitabina (n= 13).

6 Discussão

6.1 Comparação dos Efeitos Adversos Gerais

Os efeitos adversos gerais do tratamento com a capecitabina e 5-FU podem ser considerados semelhantes.⁷⁰ Estes fármacos possuem as mesmas características tóxicas do grupo das fluoropirimidinas, no entanto, nos tratamentos feitos com a capecitabina, são encontradas substanciais quedas na incidência de toxicidades clínicas consideradas importantes, conseqüentemente, reduções de doses em pacientes tratados com capecitabina ocorrem mais tarde, em relação a pacientes tratados com 5-FU.⁷³

Em estudo realizado por Hoff e colaboradores (2001), observou-se que a capecitabina foi melhor tolerada, pois os efeitos adversos mais comuns relatados no estudo ocorreram em uma freqüência menor em pacientes que utilizaram este medicamento do que em pacientes que utilizaram o 5-FU. Somente a síndrome mão-pé, um problema cutâneo que afeta principalmente as palmas das mãos e as solas dos pés, causando descamação, ocorreu com maior freqüência em pacientes que utilizaram capecitabina.⁶⁸

Os resultados mostraram efeitos adversos semelhantes aos relatados em outros estudos, como náusea, diarreia, tinito, vômitos, estomatites, fraqueza, insônia, neutropenia, mucosite, síndrome mão-pé, disfagia, dispnéia, dor abdominal, formigamento, inapetência, mielodisplasia e queda de cabelo.^{68,58,60}

Dentre estes efeitos, unicamente a síndrome mão-pé ocorreu em uma freqüência significativamente maior em pacientes idosos que utilizaram capecitabina, confirmando, deste modo, os dados de literatura já citados.⁵¹ Não

se conhece com exatidão o mecanismo pelo qual estes fármacos causam este efeito adverso. Contudo, atualmente, a hipótese mais provável e aceita é que a síndrome mão-pé é uma reação adversa direta dos agentes citostáticos sobre as células epidérmicas.⁸¹

O estudo demonstrou que alguns efeitos adversos gerais no trato gastrointestinal (náuseas, vômitos, diarreia) encontrados no tratamento com 5-FU ocorrem com mais frequência nestes pacientes quando comparados com a capecitabina.

Pode-se explicar a menor frequência de efeitos adversos causados pela capecitabina em relação ao 5-FU pelo fato da mesma, depois de ser metabolizada no fígado, ser transformada em metabólito ativo somente depois de sofrer a ação da enzima timidina fosforilase, que possui altos níveis em células tumorais, comparando-se com células normais.⁶⁹

6.2 Alterações de função hepática nos pacientes em estudo

Outro grupo de efeitos adversos bastante relevantes diz respeito à medida da função hepática dos pacientes em tratamento com os quimioterápicos citotóxicos. As enzimas AST e ALT são consideradas marcadores de função hepática, medindo o dano celular.⁸² Estas enzimas, também conhecidas como transaminases, transferem grupos amino de um aminoácido a um cetoácido.⁸³ Valores elevados destas enzimas podem demonstrar problemas de função hepática tais como necrose ou hepatites. Sabe-se também que a AST está ligada à função do miocárdio, portanto, se estiver aumentada, pode ser sinal de problemas cardíacos. A ALT está

presente em altas concentrações no fígado, sendo considerada hepato específica.⁸⁴

Até o presente momento, poucos estudos foram encontrados relacionando o uso da capecitabina ou 5-FU com possíveis mudanças nos níveis destes dois marcadores.⁸²

Este estudo demonstrou resultados interessantes no que diz respeito à função hepática em pacientes idosos com câncer, que fazem uso dos fármacos capecitabina ou 5-FU. Os dados mostraram nos grupos, tanto do sexo masculino como feminino, que utilizaram o medicamento capecitabina, possuíam seus níveis médios de AST e ALT maiores em relação àqueles que utilizaram 5-FU.

Sabe-se que as reações hepatotóxicas de fármacos são especialmente freqüentes em pacientes idosos, porém estes resultados aumentados podem indicar uma lesão que terá início mais tarde no decorrer do tratamento quimioterápico.⁸⁵

Este resultado pode indicar que, embora a capecitabina possua efeitos adversos gerais com menor freqüência em relação ao 5-FU, apresenta aumento de ALT, deste modo, seu tratamento deve ser realizado com cautela e mediante acompanhamento rígido durante o uso na terapia citotóxica. Isto é possível através de exames laboratoriais periódicos a fim de identificar possíveis alterações.

6.3 Efeito cardiotoxico da capecitabina em comparação com 5-FU

6.3.1 Avaliação da Troponina I

A Troponina I é uma proteína específica para o músculo cardíaco. O

aumento de seus níveis no sangue é um indicador precoce, sensível e específico para lesão do miocárdio. Isto é observado, pois esta vem sendo detectada no sangue de pacientes com síndrome coronária aguda, angioplastia coronariana, miocardite aguda e outras situações clínicas as quais marcadores convencionais podem apresentar resultado negativo.⁸⁶

A maior especificidade da Troponina I quando comparada a indicadores tradicionais, torna este marcador um elemento muito importante no diagnóstico de problemas cardíacos. Pacientes que apresentam alterações eletrocardiográficas, elevação de Troponina, ou ambas, devem permanecer em observação em unidade de terapia intensiva (UTI), por no mínimo 24 horas, período em que se desenvolve a maioria das complicações decorrentes da lesão miocárdica.⁸⁷ A Troponina I vem recebendo uma atenção crescente como marcador de dano celular miocárdico. Estudos mostram que pacientes com infarto do miocárdio demonstram uma elevação nas taxas de Troponina.⁸⁸

Estudo realizado por Antman e colaboradores (1996) mostrou que pacientes que apresentaram níveis de Troponina I elevados, tinham uma maior chance de mortalidade por problemas cardíacos. O estudo comprovou que este exame pode aumentar a possibilidade de identificação de riscos de morte por problemas cardíacos em pacientes adultos com síndrome coronária aguda.⁸⁹

Os resultados aqui apresentados mostraram que todos os pacientes idosos estudados possuíam níveis de Troponina I dentro dos valores normais, não demonstrando nenhuma alteração significativa. Porém, deve-se levar em consideração que este exame foi realizado nos primeiros três meses, logo após o início da terapia com os quimioterápicos, de modo que poderia não ter havido

tempo suficiente para a manifestação dos sintomas a nível de músculo cardíaco.

6.3.2 Resultados da Creatinoquinase (CK)

A creatinoquinase caracteriza-se por ser um marcador para músculo esquelético, miocárdio e cérebro. Caso o paciente apresente valores elevados da enzima (para homens: acima de 170 U/L; mulheres: acima de 135 U/L), isto pode indicar lesão em alguma das regiões citadas acima. Este marcador é considerado pouco menos preciso para lesão do miocárdio do que o exame de Troponina I.⁸⁷ Recentemente um estudo contendo 128 casos de pacientes vítimas de trauma torácico, demonstrou que 95% destes possuíram uma elevação nos níveis de CK.⁸⁷

Os dados do presente estudo demonstraram que os pacientes idosos do sexo masculino que fizeram uso do fármaco capecitabina possuíram um nível médio aumentado nos níveis de CK ($60,50 \pm 34,98$ U/L) em relação aos pacientes que usaram 5-FU ($48,0 \pm 20,65$ U/L). Estes resultados encontrados nos exames de CK não podem ser considerados impactantes, já que não houve diferença significativa entre os idosos que utilizaram capecitabina e os que utilizaram 5-FU.

6.3.3 Avaliação do Eletrocardiograma (ECG)

O ECG é um método simples que verifica as mudanças no potencial elétrico do miocárdio representado na superfície do corpo. É uma ferramenta muito útil para avaliar o ritmo cardíaco e isquemia do miocárdio. O ECG é uma ferramenta não invasiva, que permite explorar as estruturas cardíacas, medir

as funções sistólicas e diastólicas do coração, e é muito usado diariamente na prática clínica para esses propósitos.⁸⁶

Algumas anormalidades encontradas no ECG representativas de alterações na repolarização ventricular, como o intervalo QT prolongado, são marcadores de risco de mortalidade.⁹⁰ O intervalo QT é medido do início da onda Q ao final da onda T e representa despolarização e repolarização ventriculares.

Os dados deste estudo demonstraram uma diferença significativa nos valores médios do intervalo QT nos pacientes idosos que utilizaram 5-FU em relação aos pacientes que utilizaram capecitabina. Quanto aos valores médios de intervalo QT corrigido, os pacientes que fizeram uso de capecitabina possuíam valores médios praticamente iguais aos encontrados em pacientes que utilizaram 5-FU. A diferença entre os dois grupos não foi considerada significativa.

Muitos autores consideram o intervalo QT corrigido mais adequado por levar em consideração a frequência cardíaca.⁸⁰ Como citado anteriormente, tanto capecitabina como 5-FU, possuem os efeitos adversos semelhantes ao grupo das fluorpirimidinas, porém, a capecitabina apresenta efeitos adversos em menor frequência. Estudos anteriores demonstraram que tanto capecitabina quanto 5-FU podem causar cardiotoxicidade,^{65,70,71} no entanto, em pacientes em tratamento com 5-FU, os efeitos cardiotóxicos podem ser mais severos, necessitando que se realize um acompanhamento detalhado junto ao paciente.

Em estudos prévios a capecitabina mostrou uma menor incidência de cardiotoxicidade.⁶⁵ No presente estudo, pacientes que utilizaram capecitabina apresentaram média de intervalo QT menor do que pacientes que fizeram uso

de 5-FU, contudo, as médias de intervalo QT corrigido não mostraram diferença significativa entre os grupos.

É importante notar que houve um aumento significativo nos níveis médios de QT dos pacientes tratados com 5-FU. Um dos prováveis mecanismos da cardiotoxicidade do 5-FU é a atividade da droga nos eritrócitos, os quais fazem o carregamento de oxigênio. Segundo testes feitos com sangue de voluntários, o 5-FU passa rapidamente pela membrana do eritrócito e afeta diretamente o metabolismo intracelular, acarretando mudanças no sistema de entrega do oxigênio, provocando uma rápida diminuição de oxigênio, se isso ocorrer “in vivo”, pode levar à isquemia e subseqüentemente, cardiotoxicidade. Outra ação do fármaco nos eritrócitos que poderia acarretar cardiotoxicidade, é que ela provoca uma rápida diminuição dos níveis de ATP.⁶¹ Em estudo feito por Muneoka e colaboradores (2005), sugerem que os níveis de alfa-fluor-beta-alanina estão relacionados com a cardiotoxicidade induzida pelo 5-FU. Relata-se no estudo, que os altos níveis de alfa-flúor-beta-alanina podem contribuir para a cardiotoxicidade induzida pelo 5-FU.⁵⁵

Embora os estudos atuais demonstrem que capecitabina e 5-FU são cardiotóxicos em adultos, nossos dados revelaram que em idosos não houve uma cardiotoxicidade significativa, pois os exames de CK, Troponina I e ECG apresentaram resultados dentro da normalidade, apesar de que os pacientes que utilizaram 5-FU apresentaram média de intervalo QT significativamente maior do que aqueles que fizeram uso de capecitabina.

7 Conclusão

Neste estudo foi avaliada a toxicidade do quimioterápico citotóxico capecitabina comparado ao 5-FU em pacientes idosos com tumores de mama ou do TGI. Os dados mostraram uma maior frequência de alguns efeitos adversos gerais em pacientes que usaram 5-FU em relação á capecitabina. Porém, somente os pacientes em uso de capecitabina apresentaram o efeito da síndrome de mão e pé. Além disso, os níveis de ALT em homens idosos que utilizaram capecitabina estavam significativamente maiores em relação àqueles que utilizaram 5-FU. Quanto à função cardíaca, observou-se diferença significativa apenas nas médias de intervalo QT entre os grupos, contudo, todos os exames apresentaram médias de resultados dentro da normalidade.

Deste modo, conclui-se que o uso de capecitabina deve ser acompanhado e monitorado frequentemente em pacientes idosos, a fim de minimizar ou evitar os efeitos tóxicos da quimioterapia. A atuação de uma equipe multidisciplinar no acompanhamento dos idosos pode trazer grandes benefícios ao paciente, ajudando a evitar possíveis complicações causadas ao longo do tratamento. Outros parâmetros poderão ser analisados posteriormente a fim de corroborar esta idéia.

8 Perspectivas

- Avaliar o marcador *Brain Natriuretic Peptide* (BNP) a fim de aprofundar os dados de função cardíaca.
- Comparar dados de pacientes em início e final do tratamento quimioterápico com capecitabina a fim de avaliar possíveis modificações nos parâmetros analisados.
- Comparar os dados obtidos em pacientes idosos com pacientes não idosos que fazem uso de capecitabina e 5-FU.
- Analisar outros possíveis eventos adversos não abordados neste estudo (hematológicos, neurotoxicidade).

9 Referências Bibliográficas

1. Martins JJ. Necessidades de educação em saúde dos cuidadores de pessoas idosas no domicílio. *Texto Contexto – Enfermagem* 2007 Jun; 16(2): 254-62.
2. Rowe JW, Kahn RL. Human aging: usual and successful. *Science* 1987; 237. 4811, 143-9.
3. Perussi MR, Denardin OVP, Fava AS, Rapoport A. Carcinoma Epidermóide da Boca em Idosos de São Paulo. *Revista Associação Médica Brasileira* 2002; 48(4): 341-4.
4. Benedetti TRB, Gonçalves LHT, Mota J. Uma proposta de política pública de atividade física para idosos. *Texto Contexto - Enfermagem* 2007; 16(3): 387-98.
5. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Perfil dos idosos responsáveis pelos domicílios no Brasil 2000. Disponível em: <http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/perfilidoso/default.shtm>. Rio de Janeiro (RJ): IBGE; 2002. Acesso em: 01 de maio 2008.
6. Tavares DMS. Incapacidade funcional entre idosos residentes em um município do interior de Minas Gerais. *Texto Contexto - Enfermagem* 2007; 16(1): 32-9.
7. Paschoal S, Franco RP, Salles RFN. Epidemiologia do envelhecimento. *Tratado de Gerontologia*. 2ª edição revista ampliada. São Paulo (SP): Ed. Atheneu; 2007; p.39-56.
8. Kalache A. Envelhecimento populacional e as informações de saúde do PNAD : demandas e desafios contemporâneos. Posfácio. *Caderno Saúde Pública* 2007; 23(10) : 2503-05.

9. Kudravi SA, Reed MJ. Aging, cancer, and wound healing. *In Vivo* 2000;14(1):83-92.
10. Shigenaga M, Hagen TM, Ames BN. Oxidative damage and mitochondrial decay in aging. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of América* 1994; 91: 10771-8.
11. Braga, TBT. Point prevalence of drug prescriptions for elderly and non-elderly inpatients in a teaching hospital. *São Paulo Medicine Journal* 2000; 122(2):48-52.
12. Balducci L, Carreca I. Supportive care of the older cancer patient. *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 2003; 48: 65–70.
13. Dreosti IE. Nutrition, Cancer, and Aging. *Annals of the New York Academy of Sciences* 1998; 854: 371-7.
14. Lopes ER, Rebelo MS, Abib AR, Abreu E. Breast cancer: epidemiology and risk factors. *Revista Brasileira de Cancerologia* 1996; 42 (2):105-16.
15. Araujo CMT, Prado ML. Pesquisando a prevenção do câncer ginecológico em Santa Catarina. *Texto Contexto – Enfermagem* 2006; 15(4): 578-86.
16. Ciccolini J, Fina F, Bezulier K, et al. Transmission of Apoptosis in Human Colorectal Tumor Cells Exposed to Capecitabine, Xeloda, Is Mediated via Fas1. *Molecular Cancer Therapeutics* 2002; 1: 923–7.
17. Ames BN, Gold LS. Endogenous mutagens and the causes of aging and cancer. *Mutation Research* 1991; 250: 3-16.
18. Camargo JLV, Salvadori DMF, Rocha NS, Baebisan LF, Ribeiro L R. The detection of chemical carcinogens in an alternative medium-term bioassay. *Jornal Brazilian Advanced Science* 1999; 51: 22-6.

19. Oliveira PA. Chemical carcinogenesis. *Anais Academia Brasileira Ciência* 2007; 79(4): 593-616.
20. Barrett JC, Anderson M. Molecular mechanisms of carcinogenesis in humans and rodents. *Molecular Carcinogenesis* 1993; 7: 1-13.
21. Farmer PB. Carcinogen adducts: use in diagnosis and risk assessment. *Clinical Chemistry* 1994; 40: 1438-43.
22. Minamoto T, Mai M, Ronai Z. K-ras mutation: early detection in molecular diagnosis and risk assessment of colorectal, pancreas, and lung cancers-a review. *Cancer Detection and Prevention* 2000; 24: 1-12.
23. Lutz WK. Differences in individual susceptibility to toxic effects of chemicals determine the dose-response relationship and consequences of setting exposure standards. *Toxicology Letters* 2002; 126: 155-8.
24. Gomes-Carneiro MR, Ribeiro-Pinto LF, Paumgarten FJ. Environmental risk factors for gastric cancer: the toxicologist's standpoint. *Caderno Saúde Pública* 1997; 13: 27-38.
25. Ohshima H, Tatemichi M, Sawa T. Chemical basis of inflammation-induced carcinogenesis. *Archives of Biochemistry Biophysics* 2003. 417: 3-11.
26. Ohshima H, Tazawa H, Sylla BS, Sawa T. Prevention of human cancer by modulation of chronicinflammatory processes. *Mutation Research* 2005; 591: 110-22.
27. Rang HP, Dale MM, Ritter JM. *Farmacologia*. 6ª edição. Rio de Janeiro: Elsevier; 2007; 721.
28. Trosko JE. Commentary: is the concept of "tumor promotion" a useful paradigm? *Molecular Carcinogenesis* 2001; 30: 131-7.

29. Pitot HC. Animal models of neoplastic development. *Developmental Biology (Basel)* 2001; 106: 53-7.
30. Luch A. Nature and nurture - lessons from chemical carcinogenesis. *Nature Reviews Câncer* 2005; 5: 113-25.
31. Bouchardy C, Rapiti E, Fioretta G, Laissue P, Neyroud-Caspar I, Schafer P, Kurtz P, Sappino A, Vlastos G. Undertreatment Strongly Decreases Prognosis of Breast Cancer in Elderly Women. *Journal of Clinical Oncology* 2003; 21(19): 3580-7.
32. Amado FL, Cruz MT, Deheinzeln D. Metastatic breast cancer: do current treatments improve quality of life? A prospective study. *São Paulo Medicine Journal* 2006; 124(4): 203-7.
33. Fernanda A; Maria TCL.; Daniel E. Metastatic breast cancer: do current treatments improve quality of life? A prospective study. Fundação Antonio Prudente, Centro de Tratamento e Pesquisa, Hospital do Câncer. São Paulo, Brazil. *São Paulo Medical Journal* 2006; 124(4): 203-7.
34. Chung M, Chang HR, Bland HI, Wanebo HJ. Younger women with breast carcinoma have a poorer prognosis than older women. *Cancer Journal for Clinician* 1996; 77:97-103.
35. Cibeira GH, Guaragna RM. Lipídio: fator de risco e prevenção do câncer de mama. *Revista de Nutrição* 2006; 19(1): 65-75.
36. Silveira Júnior LP, Júnior RF, Carneiro AB, Ribeiro LFJ, Queiroz GS. Sociodemographic factors associated with diagnostic staging of patients with breast cancer. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia* 1996; 18(5): 411-5.

37. Malheiros APR, Teixeira MG, Habr-Gama A, Alcântara PSM. Resultados do tratamento cirúrgico do câncer colo-retal em doentes de idade até 64 anos e de 65 anos ou mais. *Revista Brasileira Colo-Proctologia* 2005; 25(2):128-36.
38. Neto JDC, Barreto JBP, Freitas NS; Queiroz MA. Câncer colorretal: características clínicas e anatomopatológicas em pacientes com idade inferior a 40 anos. *Revista Brasileira de Colo-proctologia* 2006; 26(4): 430-5.
39. Valadão M, Castro LS. Câncer colo-retal hereditário. *Revista Colégio Brasileiro Cirurgiões* 2007; 34(3): 193-200.
40. Valadão M, Lourenço LG, Linhares E, Romano S, Kesley R, Siqueira D. Clinical and pathological prognostic factors involved in gastrointestinal stromal tumors (gist) of gastric origin. *Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões* 2006; 33(5): 298-304.
41. Toneto MG. Gastrectomia em pacientes idosos: análise dos fatores relacionados a complicações e mortalidade. *Revista Colégio Brasileiro Cirurgiões* 2004; 31(6): 373-9.
42. Veras R. Envelhecimento populacional e as informações de saúde do PNAD: demandas e desafios contemporâneos. Introdução. *Caderno Saúde Pública* 2007; 23(10): 2463-6.
43. Massa E, Madeddu C, Astara G, Pisano M, Spiga C, Tanca FM, Sanna E, Puddu I, Patteri E, Lamonica G, Deiana L, Saba F, Mantovani G. An attempt to correlate a "Multidimensional Geriatric Assessment" (MGA), treatment assignment and clinical outcome in elderly cancer patients: Results of a phase II open study. *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 2007; 01-9.
44. Ershler WB. Capecitabine use in geriatric oncology: An analysis of current safety, efficacy, and quality of life data. *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 2006; 58: 68-78.

45. Floriani CA, Schramm FR. Cuidador do idoso com câncer avançado: um ator vulnerado. *Caderno Saúde Pública* 2006; 22(3): 527-34.
46. Liu L, Wylie RC, Andrews LG, Tollefsbol TO. Aging, cancer and nutrition: the DNA methylation connection. *Mechanisms of Ageing and Development* 2003; 124: 989-98.
47. Souza PM. Diagnosis and control of polypharmacy in the elderly. *Revista Saúde Pública* 2007; 41(6): 1049-53.
48. Costanzo FD, Sdrobolini A, Gasperoni S. Capecitabine, a new oral fluoropyrimidine for the treatment of colorectal cancer. *Critical Reviews in Oncology:Hematology* 2000; 35: 101-8.
49. Lima-Costa MF, Peixoto SV, Giatti L. Tendências da mortalidade entre idosos brasileiros. *Epidemiologia e Serviços de Saúde* 2004; 12(4): 217-28.
50. Braga TBT. Point prevalence of drug prescriptions for elderly and non-elderly inpatients in a teaching hospital. *São Paulo Medicine Journal* 2004; 122(2):48-52.
51. Balducci L, Al-Halawani H, Charu V, Tam J, Shahin S, Dreiling L, Ershler WB. Elderly Cancer Patients Receiving Chemotherapy Benefit from First-Cycle Pegfilgrastim. *The Oncologist* 2007; 12:1416–24.
52. Loprinzi CL, Foote RL, Michalak J. Alleviation of cytotoxic therapy-induced normal tissue damage. *Seminars of Oncology* 1995; 22(3): 95-7.
53. Chaves AP, Gomes JAP, Höfling-Lima AL. Alterações oculares induzidas pela quimioterapia. *Arquivo Brasileiro de Oftalmologia* 2007; 70(4): 718-25.
54. Shoemaker LK, Arora U, Lima CMR. 5-Fluorouracil-induced coronary vasospasm. *Cancer Control* 2004; 11: 46-9.

55. Muneoka K, Shirai Y, Yokoyama N, Wakai T, Hatakeyama K. 5-Fluorouracil cardiotoxicity induced by alpha-fluoro-beta-alanine. *International Journal of Clinical Oncology* 2005; 10: 441-3.
56. Arbea L, Canella I, Monge RM, Foncillas JG. A case of capecitabine-induced coronary microspasm in a patient with rectal cancer. *World Journal of Gastroenterology* 2007; 13(14): 2135-7.
57. Schoffski P. The modulated oral fluoropyrimidine prodrug S-1, and its use in gastrointestinal cancer and other solid tumors. *Anti-Cancer Drugs* 2004; 15(2):85-106.
58. Walko CM, Lindley C. Capecitabine: a review. *Clinical Therapeutics* 2005; 27(1): 23-7.
59. Diasio R, Beavers LT, Carpenter JT. Familial deficiency of dihydropyrimidine dehydrogenase. *The American Society for Clinical Investigation* 1988; 81: 47-51.
60. Martino MM, Martino R. Clinical studies of three oral prodrugs of 5-fluorouracil (capecitabine, UFT, S-1): a review. *The Oncologist* 2002; 7:288-323.
61. Spasojevic I, MaksimovicV, Zakrzewska J, Bacic G. Effects of 5-fluorouracil on erythrocytes in relation to its cardiotoxicity: membrane structure and functioning. *Journal of Chemical Information and Modeling* 2005; 45: 1680-5.
62. Baukelien VT, Pinedo HM, Hensbergen YV, et al. Thymidylate synthase level as the Main Predictive Parameter for Sensitivity to 5-Fluorouracil, but not for folate-based thymidylate synthase inhibitors, in 13 nonselected colon cancer cell lines. *Clinical Cancer Research* 1999; 5: 643-54.
63. Lukaschek J, Nufer M, Maurer D, Asanger M, Honegger A, Widmer L. Cardiotoxicity and neurotoxicity of high-dose continuous fluorouracil as a result

of degradation compounds in the drug vials. *Journal of Clinical Oncology* 2004; 22(24): 5022-5.

64. Ceyhan C, Meydan N, Barutea S. Ultrasound tissue characterization by integrated backscatter for analyzing fluorouracil induced myocardial damage. *Echocardiography: A Journal. Of CV Ultrasound & Allied Tech* 2005; 22(3): 233-8.

65. Matthew N, Cunningham D, Norman AR. The frequency and pattern of cardiotoxicity observed with capecitabine used in conjunction with oxaliplatin in patients treated for advanced colorectal cancer (CRC). *European Journal of Cancer* 2005; 41: 1542–6.

66. Papakostas P, Tsavdaridis D, Kosmidis P. Combination docetaxel (Taxotere), fluorouracil, and leucovorin (TFL), as first-line chemotherapy in advanced gastric cancer: a hellenic cooperative oncology group phase II study. *Gastric Cancer* 2006; 9: 26-31.

67. Jensen SA, Sorensen JB. Risk factors and prevention of cardiotoxicity induced by 5-fluorouracil or capecitabine. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology* 2006; 1-7.

68. Hoff PM, Cassidy J, Schmoll HJ. The Evolution of Fluoropyrimidine Therapy: From Intravenous to Oral. *The Oncologist* 2001; 6(4):3-11.

69. Cutsem EV, Findlay M, Osterwalder B. Capecitabine, an oral fluoropyrimidine carbamate with substantial activity in advanced colorectal cancer: results of a randomized phase II study. *Journal of Clinical Oncology* 2000;18(6): 1337-45.

70. Wijesinghe MD, Thompson P, McAlister H. Acute coronary syndrome induced by capecitabine therapy. *Heart, Lung and Circulation* 2006 October; 15(5): 337-9.

71. Frickhofen N, Beck FJ, Jung B. Capecitabine can induce acute coronary syndrome similar to 5-fluorouracil. *Annals of Oncology* 2002; 13: 797–801.
72. Borner M, Scheithauer W, Twelves C, Maroun J, Wilke H. Answering patients' needs: oral alternatives to intravenous therapy. *The Oncologist* 2001; 6(14):12-6.
73. Cutsem EV, Twelves C, Cassidy J. Oral Capecitabine Compared with intravenous fluorouracil plus leucovorin in patients with metastatic colorectal cancer: results of a large phase III study. *Journal of Clinical Oncology* 2001; 19(21): 4097-106.
74. Cutsem EV, Hoff PM, Blum JL, Abt M, Osterwalder B. Incidence of cardiotoxicity with the oral fluoropyrimidine capecitabine is typical of that reported with 5-fluorouracil. *Annals of Oncology* 2002; 13: 484-5.
75. Südhoff T, Enderle M, Pahlke M. 5-Fluorouracil induces arterial vasoconstrictions. *Annals of Oncology* 2004; 15: 661–4.
76. Tsavaris N, Kosmasabcdef C, Vadiaka M. Cardiotoxicity following different doses and schedules of 5-fluorouracil administration for malignancy – a survey of 427 patients. *Medicinal Science Monitor* 2002; 8(6): 51-7.
77. Stefani SD. *Clínica Médica: Consulta Rápida*. 3ª edição. Porto Alegre: Artmed; 2008; 572-3.
78. Alves RB, Silva PM, Telles AER, D'Ávila T, Brigagão MRPL, Alves LC, Pereira RAP, Vilela ASB, Rodrigues MR, Moreira DAC. Dosagem de enzimas hepáticas séricas e lipoperoxidação hepática em ratos submetidos à ingestão crônica de etanol e vitamina E. I Simpósio Mineiro de Estresse Oxidativo. 2008 março 29; Alfenas. Minas Gerais. p. 01-2.

79. Zamin I, Mattos AA, Perin C, Ramos GZ. A importância do índice ast/alt no diagnóstico da esteatohepatite não-alcoólica. *Arquivo Gastroenterologia* 2002 jan; 39(1): 22-6.
80. Lorentz MN, Camelo FG. Anestesia e síndrome do QT longo. *Revista Brasileira de Anestesiologia* 2007; 57(5): 543-8.
81. Hueso L, Sanmartín O, Nagore E, Botella-Estrada R, Requena C, Llombart B, Serra-Guillén C, Alfaro-Rubio A, Guillén C. Eritema acral inducido por quimioterapia: estudio clínico e histopatológico de 44 casos. *Actas Dermo-Sifiliográficas* 2008; 99: 281-90.
82. Van Outryve S, Schrijvers D, Van Den Brande J, Wilmes P, Bogers J, Van Marck E, Vermorken JB. Methotrexate-associated liver toxicity in a patient with breast cancer: case report and literature review. *Netherlands journal of medicine* 2002; 60(5): 216-22.
83. Lehninger AL, Nelson DL, Michael MC. *Princípios de Bioquímica*. 2ª edição. São Paulo: Sarvier; 1995; 378.
84. Vozarova B, Stefan N, Lindsay RS, Saremi A, Pratley RE, Bogardus C, Tataranni PA. High alanine aminotransferase is associated with decreased hepatic insulin sensitivity and predicts the development of type 2 diabetes. *Diabetes* 2002; 51:1889-95.
85. Schmucker DL. liver function and phase i drug metabolism in the elderly: a paradox. *Drugs & Aging* 2001; 18(11):837-51.
86. Oztop I, Gencer M, Okan T, Yaren A, Altekin E, Turker S, Yilmaz U. Evaluation of cardiotoxicity of a combined bolus plus infusional 5-fluorouracil/folinic acid treatment by echocardiography, plasma troponin i level, qt interval and dispersion in patients with gastrointestinal system cancers. *Japan Journal of Clinical Oncology* 2004; 34(5): 262–8.

87. Corrêa T; Passos RH; Noritomi DT; Figueiredo EJA; Neto AC. The role of serial measurement of troponin in patients with a suspected myocardial injury after chest trauma. *Revista Brasileira de Terapia Intensiva* 2007; 19(2): 216-20.
88. LEAL JCF. Avaliação imediata da troponina I cardíaca em pacientes submetidos à revascularização do miocárdio. *Revista Brasileira Circulação Cardiovascular* 1999; 14(3): 247-53.
89. Antman EM, Tanasijevic MJ, Thompson B, Schactman M, McCabe CH, Cannon, CP, Fischer GA, Fung AY, Wybenga D, Braunwald E. Cardiac-specific troponin i levels to predict the risk of mortality in patients with acute coronary syndromes. *The New England Journal of Medicine* 1996; 335:1342-9.
90. Castro SH, Faria-Neto HC, Gomes MB. Intervalo QT corrigido e fatores de risco tradicionais para doença aterosclerótica em pacientes com diabetes tipo 1. *Arquivo Brasileiro de Endocrinologia* 2007; 51(7): 1153-9.

10 ANEXOS

Anexo I

Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

Ofício 0300/07-CEP

Porto Alegre, 02 de abril de 2007.

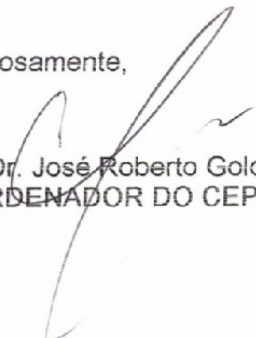
Senhor(a) Pesquisador(a):

O Comitê de Ética em Pesquisa da PUCRS, apreciou e aprovou seu protocolo de pesquisa registro CEP 07/033603, intitulado: **“Estudo da toxicidade da capecitabina em pacientes idosos com câncer de mama e do trato gastrointestinal”**.

Sua investigação está autorizada a partir da presente data.

Relatórios parciais e final da pesquisa devem ser encaminhados a este CEP.

Atenciosamente,



Prof. Dr. José Roberto Goldim
COORDENADOR DO CEP-PUCRS

Ilmo(a) Sr(a)
Prof Geraldo Attilio de Carli
N/Universidade

PUCRS

Campus Central
Av. Ipiranga, 6690 – 3º andar – CEP: 90610-000
Fone/Fax: (51) 3320-3345
E-mail: cep@pucrs.br
www.pucrs.br/prppg/cep

.....
Tipo de Tumor:
.....
.....
.....

Histórico Medicamentoso

Grupo do Paciente: () Capecitabina () 5-fluoracil

Dose:

Data de Início: / /

Data do Término: / /

Medicamentos prescritos junto com o 5-fluoracil ou capecitabina / dose:

.....
.....
.....
.....
.....
.....

Medicamentos de uso contínuo

.....
.....
.....
.....
.....

Resultados

Troponina:.....
.....

Cpk:.....

