

## Análise de toxicidades relacionadas ao protocolo carboplatina e paclitaxel em pacientes com câncer de ovário

Thaís de Aguiar GOUVÊA<sup>1</sup>  Gabriela Villaça CHAVES<sup>1</sup>  Mario Jorge SOBREIRA-DA-SILVA<sup>1</sup> 

<sup>1</sup>Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva

Autor correspondente: Sobreira-da-Silva MJ, mjsobreira@yahoo.com.br

Submetido em: 01-06-2022 Reapresentado em: 06-09-2022 Aceito em: 10-09-2022

Revisão por pares: revisores cegos

### Resumo

**Objetivo:** analisar as toxicidades induzidas pelo protocolo carboplatina e paclitaxel em pacientes com câncer de ovário, buscando identificar os possíveis fatores de risco relacionados à sua ocorrência e as intervenções clínicas. **Método:** realizou-se um estudo de coorte retrospectivo envolvendo pacientes com câncer de ovário, matriculadas entre 2015 e 2017 em um hospital oncológico de referência no Brasil. Foram coletados dos prontuários e receitas médicas: dados demográficos, clínicos e farmacoterapêuticos; informações sobre toxicidade induzida pelo tratamento; e intervenções clínicas (redução da dose de quimioterapia, suspensão da quimioterapia, e alteração do regime de tratamento). Os medicamentos foram classificados segundo o código Químico-Terapêutico-Anatômico (ATC). As toxicidades foram classificadas quanto à gravidade de acordo com os Critérios Terminológicos Comuns para Eventos Adversos. Foi realizada análise descritiva das variáveis e calculado o risco relativo. Utilizou-se o teste exato de Fischer para verificar os possíveis fatores de risco associados. Foi assumido um valor de  $p < 0,05$  como significância estatística. **Resultados:** foram incluídos 105 pacientes. Destes, 47% tinham alguma comorbidade, 71% estavam polimedicados, 2% estavam expostos a interações medicamentosas com o regime estudado, 73% apresentaram toxicidade, sendo 35% destas de grau  $> 2$ . Alopecia e astenia foram as toxicidades mais graves, e 55% tiveram pelo menos uma intervenção clínica, o que resultou num pior prognóstico. As mulheres com menos de 60 anos tiveram um risco mais elevado de desenvolver toxicidade (51,0%;  $p = 0,038$ ), enquanto que as mulheres com estadiamento III tiveram um risco mais baixo (24,0%;  $p = 0,052$ ). Do total, 40,9% ( $n = 43$ ) das mulheres tiveram alguma intervenção clínica registrada. A redução da dose foi a intervenção mais comum (48,8%,  $n = 21$ ), sendo a causa principal a gravidade das toxicidades (57,1%,  $n = 12$ ). Não foi observada qualquer associação entre as variáveis investigadas e a ocorrência de toxicidade de grau  $> 2$ . **Conclusões:** o estudo foi capaz de identificar as principais toxicidades que acometeram mulheres com câncer de ovário tratadas na instituição, e tem potencial para auxiliar os profissionais da saúde na realização de medidas preventivas e intervenções clínicas relacionadas à gravidade das toxicidades que o tratamento com o protocolo investigado pode causar.

**Palavras chave:** câncer de ovário; toxicidade de medicamentos; quimioterapia; estudo de coorte.

## Analysis of the toxicity induced by carboplatin and paclitaxel regimen in ovarian cancer patients

### Abstract

**Objective:** to analyze of the toxicities induced by carboplatin and paclitaxel regimen in ovarian cancer patients, seeking to identify possible risk factors related to its occurrence and clinical interventions. **Method:** a retrospective cohort study was conducted involving ovarian cancer patients, enrolled between 2015 and 2017 in a reference oncology hospital in Brazil. They were collected from medical records and prescriptions: demographic, clinical, and pharmacotherapeutic data; information on toxicities induced by treatment; and clinical interventions (chemotherapy dose reduction, chemotherapy suspension, and change of treatment regimen). Drugs were classified according to the Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) code. The toxicities were classified as to their severity according to the Common Terminology Criteria for Adverse Events. A descriptive analysis of the variables was performed, the relative risk was calculated, and Fischer's exact test was used to check for possible associated risk factors. A value of  $p < 0.05$  was assumed as statistical significance. **Results:** the study included 105 patients. Of these, 47% had some comorbidity, 71% were polymedicated, 2% were exposed to drug interactions with the regimen studied, 73% had toxicities, 35% of which were grade  $> 2$ . Alopecia and asthenia were the most severe toxicities, and 55% had at least one of the clinical interventions studied, which resulted in a worse prognosis. Women under the age of 60 had a higher risk of developing toxicities (51.0%;  $p = 0.038$ ), while those with stage III had a lower risk (24.0%;  $p = 0.052$ ). Of the total, 40.9% ( $n = 43$ ) of the women had some clinical intervention recorded. Dose reduction was the most common clinical intervention (48.8%,  $n = 21$ ) with the main cause being the severity of toxicities (57.1%,  $n = 12$ ). No association was observed between the variables investigated and the occurrence of toxicities grade  $> 2$ . **Conclusions:** the study was able to identify the main toxicities that occurred with ovarian cancer patients treated at the institution, and has the potential to assist health professionals in carrying out preventive measures and clinical interventions related to the severity of toxicities that treatment with the investigated regimen can cause.

**Key words:** ovarian cancer; drug toxicity; chemotherapy; cohort study.



## Introdução

O câncer de ovário é o tumor ginecológico mais difícil de ser diagnosticado e de menor chance de cura<sup>1</sup>. Cerca de 75% dos cânceres desse órgão estão em estágio avançado no momento do diagnóstico<sup>2</sup>. Entre as razões para esse desfecho, estão a falta de sintomas claros da doença e a ausência de um rastreamento específico<sup>3</sup>.

Em escala global, foram estimados 313.359 novos casos e 207.252 óbitos por câncer de ovário em 2020<sup>4</sup>. No Brasil, estimou-se para o triênio 2020-2022, 6.650 novos casos de câncer de ovário por ano, tornando-o sétimo câncer mais incidente entre as mulheres<sup>5</sup> e tem sido observado um aumento na tendência de mortalidade por este tumor ao longo dos anos<sup>6</sup>.

A maioria dos cânceres de ovário são carcinomas epiteliais, mas existem outros dois tipos histológicos, o tumor maligno de células germinativas e o tumor de estroma<sup>7</sup>. Nos epiteliais, as células apresentam características que são utilizadas para classificá-los em diferentes tipos. O tipo seroso é o mais comum, além do mucinoso, endometrióide e o de células claras<sup>2</sup>. O tumor é denominado indiferenciado quando as células não se parecem com qualquer um dos quatro subtipos, e tende a crescer e se disseminar mais rapidamente<sup>8</sup>.

O tratamento utilizado dependerá do tipo histológico do tumor, estadiamento da doença e de fatores clínicos e demográficos da paciente, podendo ser realizado cirurgia e/ou quimioterapia (QT)<sup>9</sup>. Para o câncer de ovário primário, a QT padrão envolvendo a combinação de medicamentos à base de taxanos e platinas, como paclitaxel e carboplatina, vem sendo indicada como primeira linha de tratamento por mais de duas décadas<sup>10-11</sup>.

O uso desses medicamentos não é desprovido de riscos, uma vez que são capazes de provocar toxicidades hematológicas, neuropatias, fadiga, náuseas e outros eventos<sup>12-13</sup>. A ocorrência de toxicidades graves pode requerer redução da dose, atraso ou interrupção do tratamento, demandando intervenções clínicas e/ou comprometendo o prognóstico da doença<sup>14</sup>. Para prevenir a ocorrência ou minimizar a gravidade das toxicidades, o uso de medicamentos de suporte associado à combinação de QT é uma prática comum e recomendada<sup>15</sup>, especialmente para melhorar a qualidade de vida das mulheres em tratamento<sup>1</sup>. Ademais, pacientes com câncer de ovário podem apresentar comorbidades<sup>16</sup> e necessitar do uso de outros medicamentos que podem potencializar as toxicidades ou favorecer interações medicamentosas (IM), comprometendo a segurança e a eficácia da terapêutica adotada, devido a polimedicação<sup>17</sup>.

O conhecimento sobre os possíveis fatores de risco para ocorrência das toxicidades em pacientes oncológicos contribui para que os profissionais da saúde melhorem suas práticas e garantam a segurança dos pacientes<sup>18</sup>. Em que pese a existência de evidências originadas pelos ensaios clínicos, estudos com dados de vida real sobre essa temática, envolvendo pacientes com câncer de ovário, são escassos<sup>19</sup>.

O presente trabalho teve como objetivo analisar a ocorrência de toxicidades em pacientes com câncer de ovário tratadas com o protocolo carboplatina-paclitaxel (CP) em um centro de alta complexidade em oncologia, buscando identificar os possíveis fatores de risco relacionados à sua ocorrência e às intervenções clínicas.

## Métodos

Foi realizado um estudo de coorte retrospectiva, em um hospital público especializado de referência nacional para o tratamento de tumores ginecológicos, situado no Estado do Rio de Janeiro- Brasil.

Foram consideradas elegíveis todas as mulheres com diagnóstico de câncer de ovário epitelial do tipo adenocarcinoma, confirmado por

laudo histopatológico entre os anos 2015 e 2017, com idade acima de 18 anos, tratadas com o protocolo CP na instituição. Foram excluídas, das análises, as mulheres que haviam feito tratamento oncológico prévio, diagnosticadas com câncer de ovário indiferenciado ou com metástase à distância (estadiamento IV).

O protocolo CP, utilizado na instituição, envolve a infusão endovenosa no primeiro dia (D1) dos medicamentos pré-QT (dexametasona 20mg, ondansetrona 8mg, ranitidina 50mg e difenidramina 50mg), seguido da infusão endovenosa dos medicamentos quimioterápicos (paclitaxel 175mg/m<sup>2</sup> e carboplatina AUC (área sob a curva) de 4 a 6). Um novo ciclo é realizado após 21 dias, até que se complete um total de 6 ciclos<sup>20</sup>. Após cada ciclo de QT, com a finalidade de prevenir a ocorrência de náuseas e vômitos, é previsto a realização do seguinte esquema terapêutico: dexametasona 4mg a cada 12 horas por 3 ou 4 dias + ondansetrona 8mg a cada 12 horas por 3 ou 4 dias + metoclopramida 10mg a cada 6 horas por 5 dias<sup>20</sup>.

Os dados foram coletados no período de maio e novembro de 2018. Para a coleta foi utilizado um formulário elaborado exclusivo para o estudo.

Foram coletados dados sociodemográficos e clínicos dos prontuários físicos e eletrônicos, desde o período da admissão até o último ciclo do protocolo CP. Os dados sociodemográficos registrados foram: idade (em anos completos), estado civil (solteira, casada, divorciada, viúva), cor de pele (branca, parda, negra), escolaridade (fundamental, médio, superior, analfabeto), atividade laboral (sim ou não), tabagismo (sim ou não) e etilismo (sim ou não). Foi registrada a idade em anos completos no momento da admissão. Foram consideradas tabagistas todas as pacientes com histórico de fumo, inclusive aquelas que se autodeclararam ex-tabagistas. Foram identificadas como etilistas aquelas pacientes em que havia registro de qualquer informação sobre o uso de bebida alcoólica, mesmo que relatado em prontuário baixa frequência de uso.

Os dados clínicos coletados foram: subtipo histológico do tumor (seroso, mucinoso, endometrióide, células raras, misto e papilífero), estadiamento da doença (I, II e III), tipo de QT (neoadjuvante, adjuvante e paliativa), número de ciclos realizados, presença e tipo de comorbidade.

Para buscar informações dos dados farmacoterapêuticos, foram utilizados os sistemas que contêm os prontuários eletrônicos e as receitas médicas da instituição (INTRANET e ABSOLUTE<sup>®</sup>). Foram coletadas as seguintes variáveis: medicamentos utilizados concomitantemente com a QT; presença de polimedicação (uso de 5 ou mais medicamentos – incluindo os regulares e os emergenciais); uso de medicamentos com potencial de interação com o protocolo CP. Acessando a INTRANET, buscou-se a prescrição médica anterior à cada ciclo de QT. Cada prescrição possuía um número de identificação único e foi importada para o ABSOLUTE<sup>®</sup>. Neste sistema, as prescrições foram analisadas e pôde-se obter os nomes dos medicamentos de uso contínuo e de uso emergencial que foram prescritos e dispensados pela farmácia ambulatorial do hospital para serem utilizados conjuntamente com o protocolo CP. Desta forma, foi possível identificar os medicamentos que as pacientes receberam para tratamento.

Os medicamentos foram classificados segundo o código *Anatomical Therapeutic Chemical* (ATC)<sup>21</sup>. O primeiro nível – grupo anatômico principal – foi utilizado para classificar os medicamentos de acordo com a quantidade de dispensações realizadas pela farmácia. O quinto nível – substância química – foi empregado quando considerado o número de pacientes com a prescrição do medicamento.

Para caracterizar a presença de polimedicação foi considerado o total de medicamentos prescritos e dispensados para cada paciente, com exceção dos utilizados na pré-QT e no protocolo CP.



Para identificar se a paciente utilizou algum medicamento com potencial de interação com o protocolo, foi realizada uma análise na base de dados *Drugs.com Statistics*<sup>22</sup>. Priorizou-se identificar apenas os medicamentos com potencial de interação moderada ou grave, conforme classificação da base. Na análise foram considerados apenas os medicamentos que eram padronizados e foram dispensados pela farmácia ambulatorial da unidade estudada (Figura 1). Pacientes que receberam um medicamento potencialmente interativo foram identificadas como expostas à IM.

**Figura 1.** Classificação do potencial de interação medicamentosa entre o protocolo carboplatina-paclitaxel (CP) e outros medicamentos padronizados e dispensados pela farmácia ambulatorial de um Centro de Alta Complexidade em Oncologia do Estado do Rio de Janeiro- Brasil.

Medicamentos do protocolo Carboplatina-Paclitaxel (CP)	Interação medicamentosa grave	Interação medicamentosa moderada
Carboplatina	Varfarina Fenitoína	Não descrita
Paclitaxel	Clopidogrel	Fenitoína
Dexametasona	Nifedipina	Fenitoína Ácido acetilsalicílico (AAS) Varfarina Fenobarbital Rifampicina
Ondansetrona	Não descrita	Não descrita
Ranitidina	Cetoconazol	Varfarina Risperidona
Difenidramina	Não descrita	Não descrita

Fonte: Drugs.com Statistics<sup>22</sup>; Dezembro, 2020.

A coleta dos dados relacionados às toxicidades ocorridas com as pacientes durante o tratamento e as intervenções clínicas (redução de dose de QT, suspensão de QT e mudança de protocolo) ocorreu por meio da análise dos prontuários físicos e eletrônicos. Buscou-se registro dessas variáveis a partir do primeiro ciclo de CP até duas semanas após o último ciclo realizado. As toxicidades identificadas foram classificadas quanto à sua gravidade, de acordo com o registro dos profissionais da saúde em graduações (grau 1, 2, 3, 4 ou 5), utilizando como base os Critérios Comuns de Terminologia para Eventos Adversos - versão 5.0<sup>23</sup>. A instituição dispõe de serviço de farmacovigilância. Em casos de necessidade de validação da informação, o serviço foi devidamente consultado.

Os dados foram organizados em planilhas do software Microsoft Excel<sup>®</sup> e as análises estatísticas realizadas no programa *Stata*<sup>®</sup>, versão 12.0. Realizou-se análise descritiva das variáveis demográficas, clínicas e farmacoterapêuticas. Foi calculado o risco relativo e utilizado o teste exato de Fischer para verificar a possível associação entre as variáveis investigadas e a ocorrência de toxicidade, e entre as toxicidades registradas em prontuário com intensidade  $\geq$  grau 2 e as intervenções clínicas analisadas. Foi assumido como significância estatística o valor de  $p < 0,05$ .

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa (CEP) da instituição (CAAE: 87648118.9.0000.5274). Houve dispensa da obtenção de Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) por se tratar de um estudo retrospectivo, não intervencionista e com análise de dados de forma anônima e agregada sem adição de riscos e prejuízos aos participantes.

## Resultados

Foram elegíveis para o estudo 139 pacientes, 30 foram excluídas por diagnóstico em estadiamento IV e 4 por diagnóstico indiferenciado do tumor. Por fim, foram incluídas 105 pacientes nas análises.

A mediana de idade foi de 57 anos (mín= 26; máx= 79). A caracterização do perfil demográfico e clínico está apresentado na Tabela 1. A maioria das pacientes não era casada, se autodeclarou de cor de pele branca, com ensino fundamental, não possuía atividade laboral no momento da admissão no hospital, não era tabagista e não era etilista. Com relação ao perfil clínico, a maior parte apresentava subtipo histológico seroso e estadiamento III. A quimioterapia adjuvante foi a mais indicada e a mediana de ciclos de QT realizados foi de 6 ciclos (mín= 1; máx= 8). Praticamente, metade das pacientes possuía algum tipo de comorbidade relatada em prontuário. Destas, 53,1% tinham hipertensão, 32,7% hipertensão+diabetes, 4,1% diabetes, 4,1% dislipidemia, 2,0% cardiopatia, 2,0% nefropatia e 2,0% obesidade.

**Tabela 1.** Caracterização do perfil sociodemográfico e clínico das pacientes com câncer de ovário epitelial do tipo adenocarcinoma, diagnosticadas entre os anos de 2015 e 2017, tratadas com protocolo carboplatina e paclitaxel (CP) em um Centro de Alta Complexidade em Oncologia do Estado do Rio de Janeiro – Brasil

Variável	n	%
<b>Estado civil</b>		
Casada	36	34,3
Solteira	36	34,3
Viúva	20	19,0
Divorciada	13	12,4
<b>Cor de pele</b>		
Branca	57	54,3
Parda	38	36,2
Negra	10	9,5
<b>Escolaridade</b>		
Fundamental	56	53,3
Ensino médio	37	35,2
Ensino Superior	11	10,5
Analfabeto	1	1,0
<b>Atividade laboral</b>		
Não	62	59,0
Sim	43	41,0
<b>Tabagismo</b>		
Não	76	72,4
Sim	29	27,6
<b>Etilismo</b>		
Não	93	88,6
Sim	12	11,4
<b>Subtipo histológico do tumor</b>		
Seroso	65	61,9
Mucinoso	14	13,3
Células claras	13	12,4
Endometrióide	9	8,6
Misto	2	1,9
Papilífero	2	1,9
<b>Estadiamento do Tumor</b>		
III	74	70,5
I	17	16,2
II	14	13,3
<b>Tipo de Quimioterapia</b>		
Adjuvante	64	60,9
Neoadjuvante	32	30,5
Paliativa	9	8,6
<b>Comorbidade</b>		
Não	56	53,3
Sim	49	46,7

Todas as pacientes utilizaram pelo menos um medicamento concomitantemente com a QT. Maioria dos medicamentos dispensados pela farmácia ambulatorial foi para o tratamento de problemas de saúde relacionados ao aparelho digestivo e metabolismo. Os medicamentos mais utilizados foram dexametasona, ondansetrona e dipirona. Mais de 70% das pacientes eram polimedicadas. Duas pacientes tiveram exposição à IM com o protocolo estudado. O perfil farmacoterapêutico está na Tabela 2.

**Tabela 2.** Caracterização do perfil farmacoterapêutico das pacientes com câncer de ovário epitelial do tipo adenocarcinoma, diagnosticadas entre os anos de 2015 e 2017, tratadas com protocolo carboplatina e paclitaxel (CP) em um Centro de Alta Complexidade em Oncologia do Estado do Rio de Janeiro – Brasil

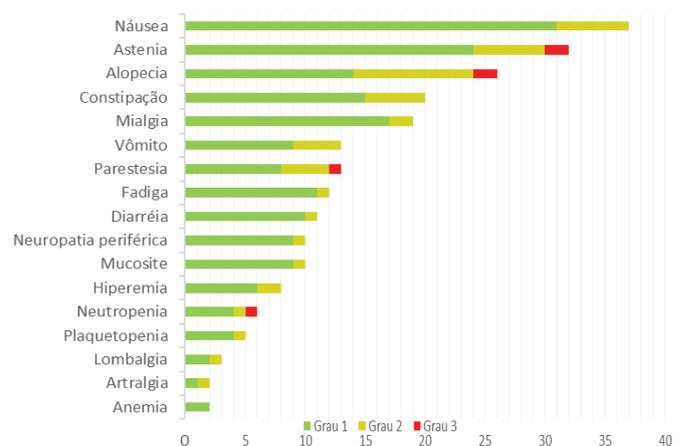
Variável	n	%
<b>Grupo anômico principal dos medicamentos dispensados (Total = 861)</b>		
Aparelho digestivo e metabolismo (A)	517	60,0
Sistema nervoso (N)	213	24,7
Aparelho respiratório (R)	46	5,3
Anti-infecciosos (I)	28	3,3
Sangue e órgãos hematopoiéticos (B)	22	2,6
Aparelho cardiovascular (C)	22	2,6
Sistema músculo-esquelético (M)	5	0,6
Agentes antineoplásicos e imunomoduladores (L)	4	0,5
Produtos antiparasitários (P)	4	0,5
<b>Medicamentos mais utilizados pelas pacientes (Total = 105)</b>		
Dexametasona (A01AC02)	98	93,3
Ondansetrona (A04AA01)	95	90,5
Dipirona (N02BB02)	86	81,9
Omeprazol (A02BC01)	64	61,0
Bromoprida (A03FA04)	63	60,0
Metoclopramida (A03FA01)	53	50,5
Tramadol (N02AX02)	33	31,4
Codeína (N02AA59)	22	21,0
Loperamida (A07DA03)	21	20,0
Paracetamol (N02BE01)	21	20,0
<b>Polimedição</b>		
Não	30	28,6
Sim	75	71,4
<b>Interação medicamentosa potencial com o protocolo</b>		
Não	103	98,1
Sim	2	1,9

Com relação às duas pacientes que tiveram exposição à IM com o protocolo CP, ambas eram hipertensas e faziam uso de ácido acetilsalicílico (AAS) regularmente, na dose de 100mg uma vez por dia. Uma delas concluiu os seis ciclos de tratamento sem qualquer registro de toxicidade ou desfecho negativo. A outra paciente apresentou plaquetopenia, classificada como grau 2, sendo necessário a suspensão do tratamento e mudança do protocolo de QT.

No que tange as toxicidades, 73,3% das pacientes tiveram algum relato em prontuário, em pelo menos um dos ciclos. Das 229 toxicidades relatadas, 76,9% foram classificadas pelos profissionais da saúde como grau 1, 20,5% como grau 2 e 2,6% como grau 3. Não foi identificado nenhuma toxicidade de grau 4 ou 5. Foram registrados 17 tipos de toxicidades, sendo a náusea a de maior frequência. A Figura 2 apresenta os tipos de toxicidades relatadas nos prontuários, segundo classificação de gravidade.

Entre as mulheres que apresentaram algum tipo de toxicidade 70,1% tinham idade entre 18 e 59 anos, 66,2% não eram casadas, 58,4% eram brancas, 51,9% tinham cursado apenas o ensino fundamental, 61,0% não trabalhavam, 70,1% não eram tabagistas, 89,6% não eram etilistas, 58,6% apresentavam o subtipo histológico seroso, 64,9% estavam com estadiamento III ao diagnóstico, 66,2% fez QT do tipo adjuvante, 85,7%

**Figura 2.** Tipos de toxicidades, segundo classificação de gravidade, relatadas nos prontuários das pacientes com câncer de ovário epitelial do tipo adenocarcinoma, diagnosticadas entre os anos de 2015 e 2017, tratadas com protocolo carboplatina e paclitaxel (CP) em um Centro de Alta Complexidade em Oncologia do Estado do Rio de Janeiro – Brasil

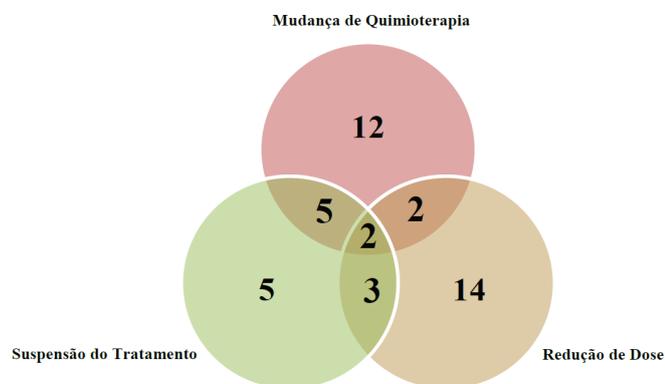


Quando analisadas as possibilidades de associação entre as variáveis sociodemográficas, clínicas e farmacoterapêuticas e a ocorrência de toxicidades, identificou-se associação positiva para idade e estadiamento. Mulheres com idade inferior a 60 anos apresentaram 51,0% mais risco de desenvolver toxicidades em comparação com as pacientes com 60 anos ou mais (RR= 1,51; IC= 1,05-2,17; p= 0,038). As mulheres diagnosticadas com estadiamento III apresentaram um risco 24,0% menor em desenvolver toxicidades quando comparadas as pacientes com estadiamento inicial – I ou II (RR= 0,76; IC= 0,58-0,99; p= 0,052).

Do total, 40,9% (n= 43) das mulheres tiveram alguma intervenção clínica registrada. Destas, 72,1% tinham idade entre 18 e 59 anos, 62,8% não eram casadas, 62,8% eram brancas, 41,9% tinham cursado somente o ensino fundamental, 60,5% não trabalhavam, 65,1% não eram tabagistas, 88,4% não eram etilistas, 67,4% tinham o subtipo histológico seroso, 69,8% tinham estadiamento III no momento do diagnóstico, 58,1% havia realizado QT do tipo adjuvante, 67,4% fez seis ou mais ciclos do protocolo CP, 60,5% não tinha nenhum registro de comorbidade, 67,4% eram polimedicadas e 79,1% tinham apresentado ao menos uma toxicidade durante o tratamento. Entre as variáveis analisadas, mulheres que realizaram entre seis e oito ciclos de tratamento tiveram 27,0% menos risco de terem alguma das intervenções analisadas em comparação àquelas que realizaram menos que seis ciclos (RR= 0,73; IC= 0,61-0,89; p= 0,002).

A Figura 3 apresenta a distribuição das intervenções clínicas registradas. É possível observar que em alguns casos a equipe realizou inicialmente a tentativa de redução de dose da QT antes de proceder a suspensão do tratamento e/ou a mudança do protocolo. Em outras situações a mudança do protocolo foi a primeira opção da equipe antes de optar pela suspensão da QT.

**Figura 3.** Intervenções clínicas registradas nos prontuários das pacientes com câncer de ovário epitelial do tipo adenocarcinoma, diagnosticadas entre os anos de 2015 e 2017, tratadas com protocolo carboplatina e paclitaxel (CP) em um Centro de Alta Complexidade em Oncologia do Estado do Rio de Janeiro – Brasil



Dentre as pacientes que tiveram redução de dose de QT (n= 21), 85,7% diminuíram dose de paclitaxel (quatro tiveram a dose reduzida em 10%, dez em 15% e quatro em 20%). A diminuição da dose de carboplatina foi necessária devido ao ajuste da AUC de 5 para 4, em três casos. Os motivos para redução das doses foram: gravidade das toxicidades (57,1%, n= 12), progressão da doença (28,6%, n= 6), queda de *Performance Status* (9,5%, n= 2) e presença de comorbidade (4,8%, n= 1). Entre as pacientes que tiveram mudança de QT (n= 21), uma teve registro de toxicidade grave e três de progressão de doença como justificativa. Já entre àquelas que tiveram suspensão do tratamento (n= 15), três apresentaram registro de toxicidade grave e duas de progressão de doença.

No total, 41,9% das mulheres apresentaram toxicidade grau  $\geq 2$ . Não foi possível identificar associação positiva entre os parâmetros demográficos, clínicos e farmacoterapêuticos e a ocorrência de toxicidades de maior gravidade. O mesmo se observou em relação às intervenções clínicas. O risco relativo da toxicidade grau  $\geq 2$  para redução dose de QT foi de 1,48 (IC= 0,83-2,65; p= 0,208), para suspensão do tratamento foi de 1,40 (IC= 0,72-2,71; p= 0,385) e para mudança do protocolo foi de 1,10 (IC= 0,59-2,08; p= 0,801).

## Discussão

O estudo evidenciou que a maioria das pacientes com câncer de ovário tratadas com o protocolo CP estavam susceptíveis a ocorrência de toxicidades. Toxicidades graves relacionadas à astenia, alopecia, parestesia e neuropatia foram identificadas, o que demanda maior nível de atenção e cuidado pela equipe de saúde. Idade inferior a 60 anos e estadiamento inicial do câncer (I e II) foram identificados como potenciais fatores preditores de toxicidades. A redução de dose e a alteração do protocolo de quimioterapia foram as estratégias mais empregadas pela equipe de saúde para minimizar os efeitos das toxicidades nas pacientes estudadas. Embora não tenha sido possível realizar associação entre as intervenções clínicas e a gravidade das toxicidades identificadas, as informações obtidas são de fundamental importância para estruturar o cuidado prestado as pacientes em tratamento.

Com relação ao perfil demográfico, clínico e farmacoterapêutico, cabe destacar que não há muitas informações disponíveis na literatura sobre como essas variáveis podem afetar o tratamento de mulheres com câncer de ovário. O presente estudo obteve resultados que podem auxiliar esta discussão. Um dos dados identificados foi a ocorrência de maior incidência de toxicidades em pacientes mais jovens. A literatura aponta que não há diferença de tolerância de tratamento com o protocolo CP atribuído a idade das pacientes<sup>24</sup>, entretanto, é comum a adoção de protocolos fora do padrão, com redução de doses, para idosos<sup>25</sup>. Situação semelhante se observa em pacientes com estadiamento iniciais, que estiveram mais susceptíveis a ocorrência de toxicidades. Pacientes com doença mais avançada costumam ter seus tratamentos ajustados, com administração de quimioterapia por via intraperitoneal, para minimizar a ocorrência de toxicidades<sup>26</sup>. Nessa perspectiva é possível supor que pacientes mais jovens e àquelas com estadiamentos iniciais podem estar sendo mais expostas à padrões de tratamento capazes de promover toxicidades, uma vez que, em geral, essas mulheres apresentam melhores condições clínicas ao diagnóstico.

No que tange ao perfil farmacoterapêutico, um dos dados encontrados foi a baixa frequência de IM identificadas, o que pode estar relacionado ao perfil da equipe multiprofissional da instituição e a adoção de estratégias preventivas. Nos casos em que potenciais IM foram observadas, cabe destacar que o AAS interage de forma moderada com a dexametasona, conforme representado no Quadro 01. De acordo com o *Drugs.com*<sup>8</sup>, esta interação diminui concentrações séricas do AAS, aumentando o risco de ocorrer trombose nas pacientes<sup>22</sup>. Uma das pacientes expostas a IM, necessitou de suspensão de QT e mudança de protocolo, devido à ocorrência de plaquetopenia grau 2. Apesar deste fato não estar relacionada à interação entre os medicamentos AAS e dexametasona, as equipes de saúde devem estar atentas. A presença de plaquetopenia pode aumentar o risco de complicações hemorrágicas podendo demandar a redução de doses de anticoagulantes, implicando em maior susceptibilidade de desenvolvimento de trombozes nos pacientes em uso terapias anticâncer<sup>27</sup>.

Quando analisados os medicamentos de suporte utilizados pelas pacientes do estudo, observou-se que essas faziam uso principalmente de medicamentos para controle de náuseas e vômitos, para proteção gástrica e para controle de dor, apontando para uma ampla adesão da equipe aos protocolos de prevenção e tratamento de toxicidades relacionadas ao protocolo CP<sup>28</sup>. Entretanto, apesar de 93% e 90% das pacientes fazerem uso de dexametasona e ondansetrona, respectivamente, para controle de náuseas e vômitos, apenas 50% utilizaram metoclopramida, que também está presente no protocolo de pós-QT utilizado na instituição<sup>20</sup>. Essa adesão parcial ao protocolo pode justificar o fato de a náusea ser uma das principais toxicidades identificadas no estudo, apontando para a limitada efetividade do protocolo utilizado na prevenção de êmese. Ressalta-se, a necessidade de intensificar o uso correto do protocolo de pós-QT, ampliando a adesão à prescrição da metoclopramida ou, alternativamente, propor a modificação do protocolo para que o controle das náuseas e vômitos seja mais efetivo, por meio da inclusão de medicamentos mais potentes, como por exemplo, o aprepitant<sup>29</sup>.

Apesar da ausência de significância estatística, chamou a atenção o fato de cerca de 70% das pacientes que tiveram toxicidade  $\geq$  grau 2 serem polimedicadas. É sabido que pacientes com câncer de ovário apresentam múltiplas comorbidades e por isso muitas

vezes a uso de múltiplos medicamentos é inevitável<sup>17</sup>. Entretanto, a relevância clínica deste achado reforça a importância dos profissionais estarem atentos à adoção de medidas que promovam o uso racional de medicamentos, avaliando principalmente a necessidade de uso e a possibilidade de realizar a desprescrição de alguns medicamentos<sup>30</sup>, a fim de evitar que as pacientes sejam expostas aos riscos de IM e às toxicidades mais severas.

Gockley *et al*<sup>28</sup> mostraram que o tratamento quimioterápico do câncer de ovário pode acarretar diversas toxicidades. Segundo o estudo, mais da metade das pacientes com câncer de ovário em uso de quimioterapia são acometidas por neuropatia periférica, além de outras toxicidades consideradas comuns, como: disfunção sexual; distúrbios gastrointestinais (náusea, vômitos, constipação e diarreia); disfunção cognitiva; alteração de humor; fadiga e mielossupressão<sup>28</sup>. O conhecimento sobre as toxicidades que mais afetam a qualidade de vida dos pacientes é de suma importância para a equipe de saúde e vem sendo considerado um fator chave para a tomada de decisão clínica<sup>31</sup>.

No presente estudo, alopecia, astenia, parestesia e neutropenia, foram as toxicidades registradas com maior grau de severidade. Os resultados se assemelham aos encontrados em outras publicações<sup>12-13</sup>. O conhecimento crescente das equipes de saúde sobre os efeitos indesejáveis associados ao uso do protocolo CP, tem contribuído para que os profissionais de saúde adotem estratégias que buscam minimizar os efeitos negativos da terapia. Por exemplo, para prevenção de neurotoxicidades as equipes têm adotado na prática clínica o uso de: desintoxicantes (amifostina, tiossulfato de sódio), estimulantes do fator de crescimento nervoso (ácido retinóico), antioxidantes (vitamina E), eletrólitos, quelantes, moduladores de canais iônicos, agentes antiepilépticos e corticosteroides<sup>32</sup>. Em casos de sarcopenia, associada à progressão de doença, a redução de doses têm sido uma estratégia empregada para minimizar a toxicidade de agentes citotóxicos<sup>33</sup>. Em que pese os resultados promissores dessas estratégias, ainda não existe um algoritmo estruturado para prevenção de toxicidades para pacientes em uso do esquema CP na prática clínica. Ainda há muitos resultados clínicos inconclusivos sobre os fatores de risco envolvidos nas toxicidades, considerando tanto as variáveis individuais definidas (composição corporal, por exemplo)<sup>33-34</sup> quanto as indefinidas (polimorfismo genético)<sup>14,35-36</sup>.

Como forma de evitar que as toxicidades identificadas neste estudo ocorram e interfiram negativamente no tratamento das mulheres com câncer de ovário, a literatura científica tem destacado a importância da atuação multiprofissional incluindo o profissional farmacêutico no acompanhamento de pacientes oncológicos, contribuindo tanto na prevenção e resolução das toxicidades e outros problemas relacionados à medicamentos, quanto para a melhoria da qualidade de vida dos indivíduos em tratamento<sup>37-38</sup>. Entretanto, estes estudos, ainda, são escassos. Há, portanto, uma ampla oportunidade para realização de futuras pesquisas que visem identificar os efeitos e impactos da atuação do farmacêutico nos resultados clínicos em pacientes com câncer de ovário.

A utilização do protocolo CP por seis ciclos continua sendo amplamente aceita como tratamento padrão de primeira linha de tratamento, considerando seus resultados sobre a sobrevida global<sup>39</sup>, apesar dos recentes avanços no tratamento do câncer de ovário com a utilização de terapias direcionadas, tais como antiangiogênicos e inibidores de PARP (poly ADP-ribose polymerase inhibitors)<sup>11</sup>. Nesta perspectiva, a adoção de intervenções clínicas que busquem minimizar os efeitos das toxicidades, como a redução de doses, pode não ser suficiente para o controle das toxicidades,

proporcionando a mudança ou a suspensão precoce do tratamento<sup>40</sup>. Este fato foi observado em sete das pacientes analisadas no presente estudo. Incorporar estratégias que possam prevenir a ocorrência das toxicidades é uma necessidade, por favorecer a efetividade da terapêutica e por promover maior segurança aos pacientes. Oneda *et al*<sup>40</sup>, por exemplo, propõem a adoção da hiloterapia durante a infusão de quimioterapia para prevenir o aparecimento de neuropatia periférica associada ao protocolo CP. Porém, estudos focados na identificação de estratégias preventivas de toxicidades relacionadas ao tratamento do câncer ainda são raros.

Como limitação do estudo, destaca-se que a coleta de dados realizada retrospectivamente, por meio da análise de prontuários, pode estar sujeita a falhas e subregistros de informações. Para minimizar estes efeitos, buscamos adotar múltiplas fontes de informação. A ausência de conhecimento sobre medicamentos adquiridos pelas pacientes fora da instituição estudada ou utilizados por automedicação também pode ser considerada outra limitação. Porém, considera-se que este efeito sobre os resultados encontrados seria mínimo, uma vez que foram considerados todos os medicamentos prescritos e fornecidos pela instituição. Entretanto, não temos como descartar a ocorrência de outras interações medicamentosas. Ainda assim, acredita-se que o estudo tenha contribuído para preenchimento de uma lacuna científica ao descrever o perfil farmacoterapêutico e os possíveis fatores de risco relacionados à ocorrência de toxicidades em pacientes brasileiras em uso do protocolo CP, uma vez que estudos com dados de vida real nessa população, ainda, são escassos.

## Conclusão

O estudo permitiu identificar as principais toxicidades, seus respectivos níveis de gravidade, potenciais fatores de risco associados e intervenções clínicas adotadas pelas equipes, que acometeram as pacientes com câncer de ovário tratadas com o protocolo CP em um hospital especializado em oncologia do Rio de Janeiro, Brasil.

Ademais, os resultados encontrados têm potencial para auxiliar os profissionais da saúde para a adoção de medidas preventivas e de controle das possíveis toxicidades, uma vez que podem comprometer a qualidade de vida e os desfechos do tratamento.

Destaca-se que por meio da identificação do perfil clínico, farmacoterapêutico e da identificação das toxicidades nas pacientes, é possível melhorar a efetividade do tratamento com o protocolo CP e a segurança de mulheres com câncer de ovário que utilizam este tratamento.

## Fontes de financiamento

A pesquisa não recebeu financiamento para a sua realização.

## Colaboradores

TAG e MJSS contribuíram na concepção do projeto, análise e interpretação dos dados e na redação do artigo; GVC contribuiu na concepção do projeto, análise dos dados e na revisão crítica relevante do conteúdo intelectual. Todos os autores aprovaram a versão final a ser publicada e se responsabilizam por todas as informações do trabalho, garantindo exatidão e integridade de qualquer parte da obra.



## Agradecimentos

Os autores agradecem à Karine Aguiar Bruno pelo auxílio na coleta dos dados.

## Declaração de conflito de interesses

Os autores declaram inexistência de conflitos de interesses em relação a este artigo.

## Referências

1. Matulonis UA, Sood AK, Fallowfield L, *et al.* Ovarian cancer. Nat Rev Dis Primers. 2016;2(1):1-22.
2. Lheureux S, Gourley C, Vergote I, *et al.* Epithelial ovarian cancer. Lancet. 2019; 393(10177):1240-1253.
3. Kehoe S, Hook J, Nankivell M, *et al.* Primary chemotherapy versus primary surgery for newly diagnosed advanced ovarian cancer (CHORUS): an open-label, randomised, controlled, non-inferiority trial. Lancet. 2015;386(9990):249-257.
4. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, *et al.* Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin. 2021;71(3):209-249.
5. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Estimativa 2020: incidência de câncer no Brasil. 1ª ed. Rio de Janeiro: INCA; 2019.
6. Santos MAP, Fernandes FCGM, Santos EGO, *et al.* Tendências de Incidência e Mortalidade por Câncer de Ovário nos Países da América Latina. Rev Bras Cancerol. 2020;66(4):e-06813.
7. Stewart C, Ralyea C, Lockwood S. Ovarian cancer: an integrated review. Semin Oncol Nurs. 2019;35(2):151-156.
8. Kim J, Park E, Kim O, *et al.* Cell Origins of High-Grade Serous Ovarian Cancer. Cancers. 2018;10(11):433.
9. Orr B, Edwards RP. Diagnosis and treatment of ovarian cancer. Hematol Oncol Clin North Am. 2018;32(6):943-964.
10. Ozols RF, Bundy BN, Greer BE, *et al.* Phase III trial of carboplatin and paclitaxel compared with cisplatin and paclitaxel in patients with optimally resected stage III ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group study. J Clin Oncol. 2003;21(17):3194-3200.
11. Kurnit KC, Fleming GF, Lengyel E. Updates and new options in advanced epithelial ovarian cancer treatment. Obstet Gynecol. 2021;137(1):108-121.
12. Boyd LR, Muggia FM. Carboplatin/Paclitaxel Induction in Ovarian Cancer: The Finer Points. Oncology. 2018;32(8):418-420.
13. Safra T, Waissengrin B, Levy T, *et al.* Weekly carboplatin and paclitaxel: A retrospective comparison with the three-weekly schedule in first-line treatment of ovarian cancer. Oncologist. 2021;26(1):30-39.
14. Ferracini AC, Lopes-Aguiar L, Lourenço GJ, *et al.* GSTP1 and ABCB1 Polymorphisms Predicting Toxicities and Clinical Management on Carboplatin and Paclitaxel-Based Chemotherapy in Ovarian Cancer. Clin Transl Sci. 2021;14(2):720-728.
15. Edwards SJ. Prevention and treatment of adverse effects related to chemotherapy for recurrent ovarian cancer. Semin Oncol Nurs. 2003;19(3-Suppl-1):19-39.
16. Noer MC, Sperling CD, Ottesen B, *et al.* Ovarian cancer and comorbidity: is poor survival explained by choice of primary treatment or system delay?. Int J Gynecol Cancer. 2017;27(6):1123-1133.
17. Oldak S, Ioannou S, Kamath P, *et al.* Polypharmacy in patients with ovarian Cancer. Oncologist. 2019;24(9):1201-1208.
18. Lheureux S, Clarisse B, Launay-Vacher V, *et al.* Evaluation of current practice: management of chemotherapy-related toxicities. Anticancer Drugs. 2011;22(9):919-925.
19. Eisenhauer EA. Real-world evidence in the treatment of ovarian cancer. Ann Oncol. 2017;28(suppl\_8):61-65.
20. Ministério da Saúde. Serviço de oncologia clínica: Rotinas internas do INCA. 1ª ed. Rio de Janeiro: INCA; 2011.
21. World Health Organization. Guidelines for ATC classification and DDD assignment. WHOCC- ATC/DDD Index; 2019. Disponível em: [https://www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index/](https://www.whocc.no/atc_ddd_index/). Acessado em: 15 Jan 2019.
22. Drugs.com Statistics®. Drug Interaction Checker; c1996-2018; 2020. Disponível em: [https://www.drugs.com/drug\\_interactions.html](https://www.drugs.com/drug_interactions.html). Acessado em: 1 Dez 2020.
23. National Cancer Institute (NCI). Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)- Version 5.0; 2017. Disponível em: [https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic\\_applications/ctc.htm](https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/ctc.htm). Acessado em: 30 Jun 2019.
24. Gillen J, Gunderson C, Greenwade M, *et al.* Contribution of age to clinical trial enrollment and tolerance with ovarian cancer. Gynecol Oncol. 2017;145(1):32-36.
25. Dumas L, Bowen R, Butler J, *et al.* Under-treatment of older patients with newly diagnosed epithelial ovarian cancer remains an issue. Cancers. 2021;13(5):952.
26. Hirte H, Poon R, Yao X, *et al.* Neoadjuvant and Adjuvant Systemic Therapy for Newly Diagnosed Stage II-IV Epithelial Ovary, Fallopian Tube, or Primary Peritoneal Carcinoma: A Practice Guideline. Curr Oncol. 2022;29(1):231-242.
27. Carrier M, Blais N, Crowther M, *et al.* Treatment Algorithm in Cancer-Associated Thrombosis: Updated Canadian Expert Consensus. Curr Oncol. 2021;28(6):5434-5451.
28. Gockley A, Wright A. Living through ovarian cancer treatment: acute and long-term toxicities of chemotherapy for advanced-stage disease. Hematol Oncol Clin North Am. 2018;32(6):1073-1085.
29. Yahata H, Kobayashi H, Sonoda K, *et al.* Efficacy of aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting with a moderately emetogenic chemotherapy regimen: a multicenter, placebo-controlled, double-blind, randomized study in patients with gynecologic cancer receiving paclitaxel and carboplatin. Int J Clin Oncol. 2016;21(3):491-497.
30. Turner JP, Kantilal K, Holmes HM, *et al.* Optimising medications for patients with cancer and multimorbidity: the case for deprescribing. Clin Oncol. 2020;32(9):609-617.



31. Hilpert F, Du Bois A. Patient-reported outcomes in ovarian cancer: are they key factors for decision making?. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2018;18(sup1):3-7.
32. Mikuła-Pietrasik J, Witucka A, Pakuła M, *et al.* Comprehensive review on how platinum-and taxane-based chemotherapy of ovarian cancer affects biology of normal cells. *Cell Mol Life Sci.* 2019;76(4):681-697.
33. Staley SA, Tucker K, Newton M, *et al.* Sarcopenia as a predictor of survival and chemotoxicity in patients with epithelial ovarian cancer receiving platinum and taxane-based chemotherapy. *Gynecol Oncol.* 2020;156(3):695-700.
34. Bruno KDA, Sobreira-da-Silva MJ, Chaves GV. Association of body composition with toxicity to first-line chemotherapy and three-year survival in women with ovarian adenocarcinoma. *Acta Oncol.* 2021;60(12):1611-1620.
35. He YJ, Winham SJ, Hoskins JM, *et al.* Carboplatin/taxane-induced gastrointestinal toxicity: a pharmacogenomics study on the SCOTROC1 trial. *Pharmacogenomics J.* 2016;16(3):243-248.
36. Castro CL, Costa-Junior LC, Lourenço LV, *et al.* Impact of gene polymorphisms on the systemic toxicity to paclitaxel/carboplatin chemotherapy for treatment of gynecologic cancers. *Arch Gynecol Obstet.* 2019;300(2):395-407.
37. Liekweg A, Westfeld M, Braun M, *et al.* Pharmaceutical care for patients with breast and ovarian cancer. *Support Care Cancer.* 2012;20(11):2669-2677.
38. Badin RC, Martins CSM, Manaças LRA. Pharmacological profile and potential drug interactions in ovarian cancer hospitalized patients. *J Oncol Pharm Pract.* 2022; 11:10781552221091298. DOI: 10.1177/10781552221091298.
39. Ngoi NY, Syn NL, Goh RM, *et al.* Weekly versus tri-weekly paclitaxel with carboplatin for first-line treatment in women with epithelial ovarian cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2022;2(2):CD012007.
40. Oneda E, Abeni C, Zanotti L, *et al.* Chemotherapy-induced neurotoxicity in the treatment of gynecological cancers: State of art and an innovative approach for prevention. *World J Clin Oncol.* 2021;12(6):458-467.

