

**ESTUDO PROSPECTIVO DA INCIDÊNCIA, DAS
CARACTERÍSTICAS CLÍNICO-PATOLÓGICAS E DA
HIPERALGESIA NA SÍNDROME MÃO-PÉ INDUZIDA
POR CAPECITABINA**

DUÍLIO REIS DA ROCHA FILHO

**Dissertação apresentada ao Programa de Pós-
Graduação Interinstitucional (Minter) em
Oncologia da Fundação Antônio Prudente em
Parceria com Escola Cearense de Oncologia, para
obtenção do título de Mestre em Ciências**

Área de concentração: Oncologia

Orientador: Prof. Dr. Fernando Augusto Soares

**Co-Orientador: Prof. Dr. Ronaldo Albuquerque
Ribeiro**

Fortaleza

2010

FICHA CATALOGRÁFICA

Preparada pela Biblioteca da Fundação Antônio Prudente

Rocha Filho, Duílio Reis

Estudo prospectivo da incidência, das características clínico-patológicas e da hiperalgesia na síndrome mão-pé induzida por capecitabina / Duílio Reis da Rocha Filho – Fortaleza, 2010.

129p.

Dissertação (Mestrado)-Fundação Antônio Prudente e Escola Cearense de Oncologia – ECO. Programa de Pós – Graduação Interinstitucional (MINTER)

Curso de Pós-Graduação em Ciências - Área de concentração: Oncologia.

Orientador: Fernando Augusto Soares

Descritores: 1. HIPERALGESIA. 2. INFLAMAÇÃO. 3. INCIDÊNCIA. 4. SÍNDROME MÃO-PÉ. 5. ERITRODISESTESIA PALMO-PLANTAR.

DEDICATÓRIA

Dedico esta dissertação a meus pais, Duílio e Cristina, referências perenes cujo amor construiu uma família de solidez inabalável, da qual tenho imenso orgulho.

AGRADECIMENTOS ESPECIAIS

A minha esposa, Silvia, cujo brilho e doçura iluminam-me intensamente.

A minhas irmãs, Danielle e Denise, cujas alegrias e sucessos são também meus, assim como são delas minhas conquistas.

Ao Dr. Ronaldo Ribeiro, mestre que esteve ao lado em cada etapa desta jornada, impecável em suas contribuições e cobranças, desde a formação do raciocínio acadêmico na graduação, a parceria na elaboração do projeto, o encaminhamento dos doentes, até a leitura rigorosa da dissertação. Minha profunda admiração, além de grande orgulho de poder ter passado de aluno de farmacologia a colega oncologista no Instituto do Câncer do Ceará.

AGRADECIMENTOS

À Dra. Gerly Anne Brito, pela ajuda fundamental na análise patológica das peças e interpretação dos resultados e pelo cuidado e paciência na discussão dos achados.

À Dra. Mariana Vale, pela contribuição com os exames imunoistoquímicos e com a finalização das imagens da pesquisa.

Ao Dr. Fernando Soares e ao Programa Minter/Dinter da Fundação Antônio Prudente, que tornaram possível este projeto e o de tantos colegas.

À amiga Sônia Aquino, companheira dos ambulatórios do dia-a-dia e incansável na ajuda para a realização das biópsias.

Aos colegas oncologistas clínicos do ICC, Dr. Markus Gifoni, Dra. Ângela Diógenes e Dra. Rosane Sant'ana, pelo encaminhamento dos pacientes para a pesquisa.

Aos residentes do serviço de oncologia clínica do ICC, Dr. Felipe Marinho, Dra. Marcela Monteiro, Dra. Socorro Lopes, Dra. Ana Carolina Leite e Dr. Alarico Marques, sempre a postos para ajudar quando necessário.

A Lucas Grassi, pela colaboração com os exames patológicos.

E, finalmente, ao Instituto do Câncer do Ceará, instituição que me recebeu de braços abertos, que me permitiu o engrandecimento como oncologista e que esteve à frente, em parceria com o Hospital A.C. Camargo, deste programa de pós-graduação.

RESUMO

Rocha Filho DR. **Estudo prospectivo da incidência, das características clínico-patológicas e da hiperalgesia na síndrome mão-pé induzida por capecitabina.** Fortaleza; 2010. [Dissertação de Mestrado-Instituto do Câncer do Ceará/Fundação Antônio Prudente].

INTRODUÇÃO: A capecitabina (CAP) é uma fluoropirimidina oral cuja toxicidade mais comum é a síndrome mão-pé (SMP), caracterizada pela presença de disestesia, eritema e dor na região palmo-plantar. Apesar de a SMP acometer metade dos pacientes que utilizam a droga, pouco se sabe sobre seu mecanismo fisiopatogênico. **OBJETIVO:** Avaliar prospectivamente a incidência, as características clínico-patológicas e a hiperalgesia da SMP em pacientes tratados com CAP em monoterapia. **MATERIAL E MÉTODOS:** Foram incluídos 35 doentes com câncer de mama ou colorretal metastático. Os doentes foram tratados com CAP na dose de 2500 mg/m²/dia até máxima resposta ou toxicidade e acompanhados prospectivamente. A quantificação da resposta hiperalgésica cutânea foi realizada através da aferição do limiar mecânico da dor (LMD) com um analgesímetro digital do tipo von Frey antes do início de cada ciclo de tratamento. Os pacientes que apresentaram SMP de grau 2 ou 3 foram submetidos a biópsia cutânea palmar com *punch* de 4 mm, que foi comparada com amostras de cadáveres. As peças foram estudadas em hematoxilina-eosina e submetidas a pesquisa da expressão de IL-1, TNF- α , iNOS, substância P (SP) e CGRP por imunoistoquímica. **RESULTADOS:** 56% dos doentes tiveram toxicidade grau 3 ou 4, e 63% tiveram de ser submetidos a reduções da dose do quimioterápico. Nos pacientes com SMP houve uma redução média do LMD de 17,8% em relação ao basal, enquanto os doentes sem SMP apresentaram redução de 2,8% ($p=0,014$). A alteração do LMD foi tanto maior quanto mais intensas as manifestações clínicas, à exceção da síndrome grau 3. Observou-se uma associação entre o desenvolvimento de SMP e a presença de benefício clínico com a terapia (65% vs. 0%; $p<0,001$), assim como com uma maior sobrevida livre de progressão (7,7 meses vs. 1,9 mês; $p=0,042$). As peças de

pacientes com SMP exibiram alterações inflamatórias, necrose de queratinócitos, espongiose, acantólise, disqueratose e degeneração hidrópica focal, enquanto as biópsias do grupo controle não apresentaram alterações relevantes. Evidenciou-se hiperexpressão de TNF- α , IL-1 e iNOS, mas não de SP ou CGRP, nos pacientes com SMP, em comparação com o grupo controle. **CONCLUSÕES:** Constatou-se um perfil de toxicidade maior do que o previsto em literatura e que se assemelha ao descrito em doentes norte-americanos. O acompanhamento do LMD com o método de Von Frey identifica os pacientes com SMP e pode ser útil para prever os doentes que irão apresentar a síndrome. O estudo microscópico sugere que atividade inflamatória, mas não inflamação neurogênica, exerça papel de destaque na fisiopatogenia da síndrome.

SUMMARY

Rocha Filho DR. [Prospective study of incidence, clinical-pathological characteristics and hyperalgesia in hand-foot syndrome induced by capecitabine]. Fortaleza, 2010. [Dissertação de Mestrado-Instituto do Câncer do Ceará/Fundação Antônio Prudente].

INTRODUCTION: The most important adverse effect of capecitabine (CAP), an oral fluoropyrimidine, is the development of hand-foot syndrome (HFS), which is characterized by dysesthesia, erythema and pain on the the palms and soles areas. Although described in half the patients treated with CAP, little is known about HFS pathogenesis. **OBJECTIVE:** To evaluate prospectively the incidence, the clinical-pathological characteristics and the hyperalgesia of HFS in patients on CAP monotherapy. **MATERIAL AND METHODS:** 35 patients with metastatic colorectal or breast cancer were included. The patients were treated with CAP at the dose of 2500 mg/m²/day until maximal response or toxicity and were followed prospectively. The cutaneous hyperalgesic response was quantified by the measurement of mechanical pain threshold (MPT) with a von Frey electronic analgesimeter before each chemotherapy cycle. The patients that developed grade 2 or 3 HFS were submitted to palm biopsy with a 4-mm punch, which was compared to autopsy samples. The biopsies were studied in hematoxyllin-eosin stain and submitted to analysis of IL-1, TNF- α , iNOS, substance P (SP) and CGRP immunohistochemical expression. **RESULTS:** 56% of the patients had grade 3-4 adverse events, and 63% had to be submitted to dose reductions. The MPT of HFS patients had a mean reduction of 17.8% compared to basal, while patients without HFS had a reduction of 2.8% ($p=0.014$). The change in MPT was higher as the clinical signs of HFS were more intense, with the exception of grade 3 HFS. There is a association between HFS development and the presence of clinical benefit with CAP (65% vs. 0%; $p<0,001$), as well as with longer progression free survival (7.7 months vs. 1.9 month; $p=0.042$). Pathologically, HFS patients had inflammatory changes, keratinocyte necrosis, spongiosis, acantholysis, dyskeratosis and focal

hydropic degeneration, whereas no significant alterations were found in control group. It was detected hyperexpression of TNF- α , IL-1 and iNOS, but not of SP or CGRP, in patients with HFS, compared to control group. **CONCLUSIONS:** It was detected a toxicity profile that exceeds what is predicted in literature, and that is similar to that described in American patients. The measurement of MPT with von Frey methodology identifies patients with HFS and might be useful to predict which patients will develop the syndrome. The microscopic study suggests that inflammatory activity, but not neurogenic inflammation, is important in HFS pathogenesis.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Estruturas químicas da capecitabina e de seu metabólito ativo, 5-fluorouracil.....	3
Figura 2	Mecanismo de ativação enzimática da capecitabina.....	5
Figura 3	Vias de Ativação do 5-Fluorouracil.....	6
Figura 4	Eventos adversos em pacientes tratados com capecitabina.....	35
Figura 5	Síndrome mão-pé grau 1.....	39
Figura 6	Síndrome mão-pé grau 2.....	39
Figura 7	Síndrome mão-pé grau 3.....	40
Figura 8	Microfotografias da pele de paciente com síndrome mão-pé induzida por 5-fluorouracil infusional.....	43
Figura 9	Achados imunoistoquímicos de pacientes com síndrome mão-pé induzida por 5-fluorouracil infusional.....	43
Figura 10	von Frey (analgesímetro) digital.....	58
Figura 11	<i>Punch</i> metálico de 4 mm.....	59
Figura 12	Terapias anteriores das pacientes com câncer de mama incluídas.....	65
Figura 13	Terapias anteriores dos pacientes com câncer colorretal incluídos.....	65
Figura 14	Número de ciclos de capecitabina por paciente.....	66

Figura 15	Incidência de eventos adversos.....	67
Figura 16	Graduação da síndrome mão-pé em todos os pacientes.....	68
Figura 17	Momento do diagnóstico da síndrome mão-pé, de acordo com o número de ciclos.....	68
Figura 18	Variação do limiar mecânico da dor, de acordo com a presença de síndrome mão-pé.....	69
Figura 19	Variação do limiar mecânico da dor, de acordo com a graduação da síndrome mão-pé.....	70
Figura 20	Modificação do limiar mecânico da dor no ciclo da resolução da síndrome mão-pé em relação ao ciclo anterior.....	71
Figura 21	Limiar mecânico da dor basal, de acordo com o desenvolvimento subsequente de SMP.....	72
Figura 22	Variação do limiar mecânico da dor entre o primeiro e o segundo ciclos de terapia, entre os pacientes sem SMP até então.....	72
Figura 23	Dados de eficácia da capecitabina.....	73
Figura 24	Curva de Sobrevida Livre de Progressão.....	74
Figura 25	Curva de Sobrevida Global.....	74
Figura 26	Presença de benefício clínico com a terapia com capecitabina, de acordo com a presença de síndrome mão-pé.....	75
Figura 27	Sobrevida Livre de Progressão, de acordo com a presença de síndrome mão-pé.....	76

Figura 28	Presença de benefício clínico com a terapia com capecitabina, de acordo com as terapias prévias.....	77
Figura 29	Biópsia cutânea de pacientes com síndrome grau-pé grau 2 em comparação com amostras do grupo controle.....	80
Figura 30	Achados histológicos em paciente com síndrome mão-pé grau 2.....	81
Figura 31	Biópsia cutânea de paciente com síndrome mão-pé grau 2 e grau.....	81
Figura 32	À esquerda, braço de paciente com síndrome mão-pé e <i>rash</i> disseminado.....	82
Figura 33	Fotomicrografias da marcação imunoistoquímica de Substância P e CGRP.....	84
Figura 34	Fotomicrografias da marcação imunoistoquímica de TNF- α , IL-1 e iNOS.....	85

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Estudos de Fase II em câncer de mama avançado/metastático.....	12
Tabela 2	Estudos de Fase III em câncer de mama avançado/metastático.....	15
Tabela 3	Estudos de Fase III com capecitabina em câncer colorretal metastático.....	23
Tabela 4	Painel com as características histológicas encontradas nos pacientes com SMP e comparação com grupo controle.....	79
Tabela 5	Expressão imunoistoquímica de marcadores inflamatórios na pele de pacientes com síndrome mão-pé induzida por capecitabina.....	83
Tabela 6	Eventos adversos graves secundários à capecitabina em estudos de fase III, em comparação com os dados deste estudo.....	87

LISTA DE QUADROS

Quadro 1	Esquemas de poliquimioterapia com capecitabina avaliados em estudos de fase III em câncer de mama.....	17
Quadro 2	Esquemas de poliquimioterapia com capecitabina avaliados em estudos de fase III em câncer de cólon.....	24
Quadro 3	Graduação da síndrome mão-pé.....	38
Quadro 4	Achados histopatológicos na síndrome mão-pé induzida por diversos quimioterápicos.....	42
Quadro 5	Exemplos de avaliação de sintomas sensoriais positivos.....	49
Quadro 6	Dose de capecitabina, em miligramas, de acordo com a área de superfície corpórea.....	56
Quadro 7	Ajustes de dose da capecitabina, conforme a toxicidade clínica.....	57

LISTA DE ABREVIATURAS

AUC	Área Sob a Curva
BC	Benefício Clínico
CAP	Capecitabina
COX-2	Ciclo-Oxigenase-2
CE	Carboxil-Esterase
CGRP	Peptídeo Relacionado ao Gene da Calcitonina
ClCr	<i>Clearance</i> de Creatinina
CTCAE	<i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>
CyD	Citidina-Deaminase
DFHU	Diidrofluorouracil
DPD	Diidropirimidina-Desidrogenase
ECOG	<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
FBAL	Fluoro-Beta-Alanina
FdUDP	Fluorodeoxiuridina-Difosfato
FdUMP	Fluorodeoxiuridina-Monofosfato
FdUTP	Fluorodeoxiuridina-Trifosfato
FUDP	Fluorouridina-Difosfato
FUDR	Fluorodeoxiuridina
FUMP	Fluorouridina-Monofosfato
FUTP	Fluorouridina-Trifosfato
HR	<i>Hazard Ratio</i>
HER	Receptor do Fator de Crescimento Epidérmico Humano
IC	Intervalo de Confiança
ICC	Instituto do Câncer do Ceará
IL	Interleucina
iNOS	Óxido Nítrico Sintase Induzida
INR	Razão Normalizada Internacional
GM-CSF	Fator Estimulador de Colônias de Granulócitos e Macrófagos
LMD	Limiar Mecânico da Dor

LV	Leucovorin (Ácido Folínico)
NOS	Óxido Nítrico Sintase
PD-ECGF	Fator de Crescimento de Célula Endotelial Derivado de Plaqueta
RDC	Resolução da Diretoria Colegiada
RECIST	Critérios de Avaliação de Resposta em Tumores Sólidos
SLP	Sobrevida Livre de Progressão
SMP	Síndrome Mão-Pé
SNP	Polimorfismo de Nucleotídeo Único
SG	Sobrevida Global
SP	Substância P
TK	Timidina-quinase
TNF	Fator de Necrose Tumoral
TGF	Fator de Crescimento Tumoral
TP	Timidina-Fosforilase
TS	Timidilato-Sintase
VEGF	Fator de Crescimento do Endotélio Vascular
5'-DFCR	5'-Deoxi-5-Fluorocitidina
5-FU	5-Fluorouracil
5'-DFUR	5'-Deoxi-5-Fluorouridina

ÍNDICE

1	INTRODUÇÃO.....	1
1.1	Farmacologia da Capecitabina.....	4
1.2	Atividade Clínica da Capecitabina.....	10
1.2.1	Atividade Clínica no Câncer de Mama.....	10
1.2.2	Atividade Clínica no Câncer Colorretal.....	19
1.2.3	Atividade Clínica em Outras Neoplasias.....	25
1.2.4	Fatores Preditores de Atividade Clínica.....	26
1.3	Dose da Capecitabina.....	29
1.4	Toxicidade Clínica da Capecitabina.....	34
1.5	Síndrome Mão-Pé.....	36
1.6	Estudo da Sensibilidade.....	48
2	JUSTIFICATIVA	51
3	OBJETIVOS.....	53
3.1	Objetivo Principal.....	53
3.2	Objetivos Secundário.....	53
4	MATERIAL E MÉTODOS	54
4.1	Elegibilidade.....	54
4.2	Avaliação Pré-Tratamento.....	55
4.3	Plano de Tratamento.....	55
4.4	Avaliação Quantitativa da Hiperalgisia.....	57
4.5	Estudos Histológicos.....	58
4.6	Análise Estatística.....	60
4.7	Área de Intervenção Geográfica.....	62
4.8	Aspectos Éticos.....	62
4.9	Impacto Previsto.....	63

5	RESULTADOS	64
5.1	Características dos Pacientes	64
5.2	Toxicidade Clínica	66
5.3	Estudo da Sensibilidade	69
5.4	Eficácia.....	73
5.5	Estudo Histológico	77
6	DISCUSSÃO.....	86
7	CONCLUSÕES	109
8	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	110

ANEXOS

Anexo 1 Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Anexo 2 Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (2)

Anexo 3 Escala de *Performance Status* (ECOG)

1 INTRODUÇÃO

O câncer é uma doença genética que resulta de alterações simultâneas em genes relacionados com a proliferação, diferenciação e morte celular. A célula alterada, por adquirir uma maior capacidade de proliferação em relação às células vizinhas, sofre uma expansão clonal, transmitindo a informação genética anormal a todas as células que dela se originam. Devido à complexidade dos mecanismos de controle do processo, é necessária a ocorrência de alterações sucessivas em diferentes genes para que a carcinogênese se desenvolva. Tais eventos são responsáveis pelos fenômenos associados à progressão tumoral - perda da capacidade de adesão de células do tumor primário, invasão da membrana basal do tecido de origem, intravasão vascular e formação de áreas de proliferação em outros tecidos, denominadas metástases (PARMIGIANI e CAMARGO 2004).

Dados epidemiológicos indicam que, no ano de 2009, quase 1,5 milhão de casos novos de câncer foram diagnosticados nos EUA. Mais de 560.000 norte-americanos morreram de câncer no ano, o que fez da doença a segunda maior causa de mortalidade no país, superada apenas pelas doenças cardiovasculares (American Cancer Society-ACS 2009). Segundo dados do Instituto Nacional de Câncer (INCa), estima-se para o ano de 2010 um total de 490 mil casos novos de malignidades no Brasil (Ministério da Saúde 2010).

As mais importantes medidas públicas com vistas à redução da mortalidade por câncer consistem no diagnóstico precoce e na remoção de agentes carcinogênicos, como o cigarro. Uma vez metastático, contudo, o câncer é uma

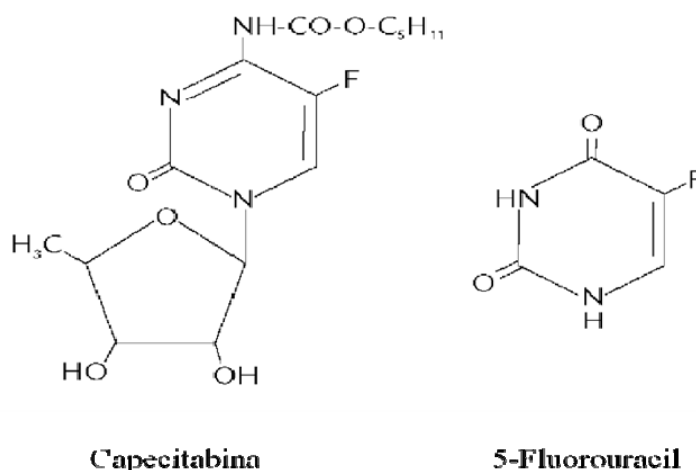
doença incurável na grande maioria dos casos. Sem tratamento, a sobrevida mediana da maior parte dos carcinomas metastáticos é de apenas 4 a 6 meses. A magnitude da incidência e da gravidade da doença deixa claro que o câncer representa um enorme problema de saúde pública, o que tem motivado, ao longo dos últimos trinta anos, investimentos maciços em pesquisa na área da oncologia. Tal esforço resultou no desenvolvimento de numerosos fármacos antineoplásicos sistêmicos, divididos em classes como a quimioterapia citotóxica, a hormonioterapia, a imunoterapia e as terapias-alvo.

A combinação das estratégias antineoplásicas permitiu um grande avanço no controle de diversas malignidades metastáticas. Com as opções terapêuticas correntes, doenças antes inexoravelmente fatais, como os tumores de células germinativas e o linfoma de Hodgkin, são curáveis na maior parte das ocasiões. No câncer colorretal, observou-se um aumento da sobrevida mediana de 5 meses para 28 meses; no câncer de mama, de 14 meses para 24 meses; no câncer de pulmão, de 4 meses para 12 meses (MEYERHARDT e MAYER 2005; SANDLER et al. 2006; CHIA et al. 2007).

É notório, contudo, que tais avanços se processam às custas de toxicidades significativas. A quimioterapia citotóxica convencional está associada a numerosos eventos adversos graves e pode levar a complicações fatais em uma fração dos pacientes. Mesmo as terapias-alvo, que têm a propriedade de intervir em alvos moleculares específicos, apresentam toxicidade expressiva. À medida que novos agentes antineoplásicos vão chegando ao mercado, são observados com maior frequência efeitos colaterais pouco descritos. Apesar disso, a maior parte dos

investimentos em pesquisa oncológica tem como alvo o desenvolvimento de novos fármacos, em detrimento do estudo dos eventos adversos.

Introduzida comercialmente no fim da década de 90, a capecitabina (Xeloda[®]) foi rapidamente incorporada à prática clínica diária do oncologista. Consiste em um quimioterápico eficaz no tratamento de diversas neoplasias, como os tumores de mama e colorretal, e tem como grandes atrativos a facilidade na administração, uma vez que foi especialmente concebida para ser utilizada por via oral, e o bom perfil de segurança, o que faz dela uma excelente opção a ser considerada em pacientes idosos ou de desempenho clínico limitado.



Fonte: Adaptado de WALKO e LINDLEY (2005)

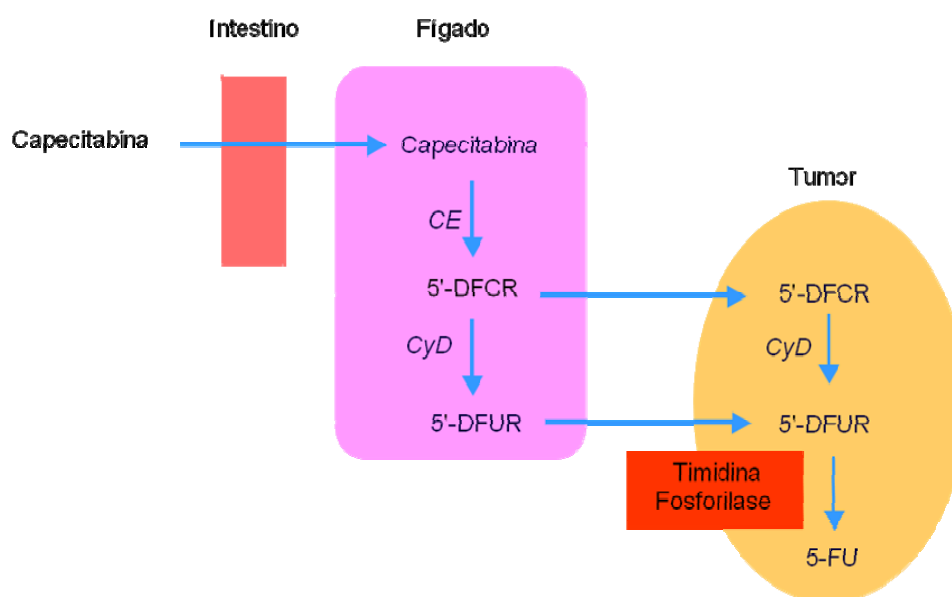
Figura 1 - Estruturas químicas da capecitabina e de seu metabólito ativo, 5-fluorouracil.

O evento adverso mais comum da capecitabina, a síndrome mão-pé (SMP), é uma reação dermatológica pouco compreendida que, ainda que não seja fatal, resulta comumente em queda da qualidade de vida dos doentes. O mecanismo fisiopatogênico da complicação é obscuro, e a única medida efetiva no seu manejo é

a interrupção temporária ou definitiva do tratamento. Esforços no sentido de investigar os mecanismos de desenvolvimento da síndrome seriam importantes para desenvolver estratégias capazes de minimizar o impacto da SMP nos pacientes com câncer.

1.1 FARMACOLOGIA DA CAPECITABINA

A capecitabina é uma fluoropirimidina precursora do 5-fluorouracil (5-FU), um antimetabólito utilizado como referência no tratamento do câncer há mais de quarenta anos (Figura 1). Administrada de forma oral, a capecitabina é convertida em 5'-deoxi-5-fluorocitidina (5'-DFCR) pela carboxil-esterase (CE) no fígado, então em 5'-deoxi-5-fluorouridina (5'-DFUR) pela citidina-deaminase (CyD) no fígado e em tecidos tumorais, e finalmente em 5-FU pela timidina-fosforilase (TP) (MIWA et al. 1998; BUDMAN et al. 1998) (Figura 2).



Fonte: Adaptado de BUDMAN et al. (1998)

Figura 2 - Mecanismo de ativação enzimática da capecitabina. CE, carboxil-esterase; 5'-DFCR, 5'-deoxi-5-fluorocitidina; CyD, citidina-deaminase; 5'-DFUR, 5'-deoxi-5-fluorouridina.

A enzima responsável pela última etapa da conversão, TP – também conhecida como Fator de Crescimento de Célula Endotelial Derivado de Plaquetas (PD-ECGF), é encontrada em níveis até dez vezes maiores nas células neoplásicas do que no tecido normal adjacente. Como resultado, a maior parte do agente ativo 5-FU é produzido onde é realmente necessário, o que, teoricamente, poupa o tecido sadio de toxicidade (MIWA et al. 1998; WALKO e LINDLEY 2005). Ademais, evidências sugerem que essa enzima está hiper-regulada nas regiões hipóxicas dos tumores, sabidamente menos sensíveis às terapias oncológicas convencionais (GRIFFITHS et al. 1997).

Uma via de ativação alternativa envolve a conversão mediada por TP de 5-FU em fluorodeoxiuridina (FUDR), que é então fosforilada pela timidina-quinase (TK) a FdUMP. Na presença da forma reduzida do folato (N_5,N_{10} -metileno-tetraidrofolato), FdUMP promove a inibição de timidilato-sintase (TS), o que por sua vez interfere na síntese *de novo* de timidina. A ausência do nucleosídeo causa danos ao DNA, o que dispara mecanismos de apoptose (WALKO e LINDLEY 2005).

A degradação do 5-FU processa-se através da conversão da droga pela diidropirimidina desidrogenase (DPD) no metabólito inativo diidrofluorouracil (DHFU). Devido ao papel da DPD na detoxificação do 5-FU, pacientes com deficiência da enzima, que correspondem a cerca de 2 a 4% da população, apresentam risco aumentado de toxicidade grave do quimioterápico (WALKO e LINDLEY 2005). Outro composto inativo produzido no processo de inativação do 5-FU é a fluoro-beta-alanina (FBAL), útil em estudos de farmacocinética por funcionar como marcador da produção de 5-FU nos tecidos (MIDGLEY e KERR 2009).

A capecitabina tem biodisponibilidade oral de quase 100% e exibe aumentos lineares na área sob a curva (AUC) à medida que há incrementos na dose. Apesar de seu metabolismo depender de polimorfismos em diversos genes (ver item 1.3, “Dose da Capecitabina”, adiante), não se detectaram diferenças nos parâmetros farmacocinéticos da capecitabina ou de seus principais metabólitos entre japoneses e caucasianos (REIGNER et al. 2003). A AUC da droga pode ser reduzida em até 60% pela ingestão concomitante de alimentos; contudo, a AUC da forma ativa 5-FU parece ser apenas minimamente afetada. Entende-se que o significado clínico da interação alimentar é, portanto, irrelevante, de forma que se recomenda a

administração da capecitabina até 30 minutos após as refeições, conforme utilizado nos estudos clínicos.

A meia-vida de eliminação da capecitabina é curta, variando de 0,49 a 0,89 h; seu metabólito 5-FU tem meia-vida ligeiramente superior, de 0,67 a 1,15 h. Após a administração de capecitabina marcada com carbono-14, observou-se uma excreção quase completa da droga ou de seus metabólitos na urina, de onde se conclui que a droga é quase inteiramente absorvida no trato gastrointestinal. O principal metabólito urinário é FBAL, que corresponde a 60% do total da droga excretada. A droga parental corresponde a 2,9% do total encontrada na urina, ao passo que o metabólito 5-FU a apenas 0,54% (WALKO e LINDLEY 2005).

Alterações na função renal têm impacto na concentração sérica da capecitabina e de seus metabólitos. Em estudo com 24 pacientes, documentou-se que uma redução de 50% no *clearance* de creatinina (ClCr) implica um aumento de 27% e 109% na AUC de 5'-DFUR e FBAL, respectivamente. Todos os quatro doentes com ClCr abaixo de 30 mL/min experimentaram eventos adversos graves (POOLE et al. 2002). A partir desses resultados, recomendam-se ajustes da dose da capecitabina conforme a função renal do paciente – redução de 20 a 25% se ClCr 30-50 mL/min e suspensão do tratamento se ClCr inferior a 30 mL/min (Xeloda 2010).

O envolvimento metastático do fígado é um cenário comum nos doentes candidatos à terapia com capecitabina, de maneira que é importante determinar a dose adequada da droga na presença de disfunção hepática. A farmacocinética do quimioterápico foi estudada em doentes com disfunção leve a moderada decorrente de metástases no fígado; pacientes com alterações hepáticas por outros motivos, como cirrose, não foram incluídos. Não se observou, no estudo, diferença

significativa na AUC da capecitabina ou de seus metabólitos entre os pacientes com função hepática normal ou alterada (TWELVES et al. 1999). Devido a isso, a bula da droga registra que pacientes com disfunção hepática leve a moderada devido a metástases no fígado não necessitam de alteração na dose inicial do quimioterápico (Xeloda 2010). GIESCHKE et al. (2003), por outro lado, identificaram que uma duplicação da fosfatase alcalina associa-se a uma redução de 11% do *clearance* de 5-FU e a um aumento de 12% de sua AUC. Esse dado, aliado ao fato de que não há informações de farmacocinética em doentes com insuficiência grave do órgão, reforça a recomendação de que os pacientes com função hepática alterada devem ser cuidadosamente monitorados.

Algumas interações da capecitabina com outras drogas têm sido descritas. A sensibilidade à varfarina, um anticoagulante de ampla utilização em pacientes oncológicos, é aumentada pelo uso concomitante de fluoropirimidinas. A AUC da S-varfarina, um metabólito do anticoagulante, está aumentada em 57% nos doentes em uso da capecitabina, o que implica maior risco de sangramento. A dose de varfarina necessária para manter o INR em níveis adequados é reduzida em 40% quando da terapia com 5-FU. O mecanismo da interação é desconhecido, mas possivelmente relacionado à inibição de CYP2C9. A monitoração frequente do tempo de atividade de protrombina e do INR é recomendada em pacientes em terapia com a capecitabina. A fenitoína, outro substrato da CYP2C9, também é encontrada em concentrações séricas aumentadas nos pacientes em uso do quimioterápico, o que expõe os doentes a uma maior toxicidade do anticonvulsivante. Estudos farmacológicos com outras drogas, como epirrubicina, cisplatina, paclitaxel e ácido folínico, não mostraram interações significativas (WALKO e LINDLEY 2005).

1.2 ATIVIDADE CLÍNICA DA CAPECITABINA

Diversos esquemas terapêuticos baseados no uso do 5-FU, em diferentes doses e formas de administração, associados ou não a biomoduladores como ácido folínico (leucovorin [LV]) e levamisole, têm sido empregados. Constatou-se que a infusão prolongada de 5-FU em combinação com LV tem um perfil de eficácia e segurança superior, quando comparada com o regime 5-FU/LV em bólus (DE GRAMONT et al. 1997), mas a inconveniência e a morbidade relacionadas à necessidade de um cateter venoso de longa permanência sublinham a necessidade de regimes alternativos. A administração oral de capecitabina duas vezes por dia, por quatorze dias seguidos, com um intervalo de sete dias entre os ciclos, mimetiza a aplicação de 5-FU em infusão contínua e poupa o paciente da necessidade de instalação do acesso venoso implantado.

A eficácia e a segurança da capecitabina têm sido documentadas no tratamento de diferentes sítios tumorais, como abordagem adjuvante ou paliativa, em monoterapia ou associada a outras drogas, e ainda como radiossensibilizante.

1.2.1 Atividade Clínica no Câncer de Mama

A monoterapia com capecitabina no manejo do câncer de mama, na dose de 2500 mg/m²/dia, foi investigada em numerosos estudos de fase II (Tabela 1). Os resultados foram bastante uniformes nos diferentes estudos: nas pacientes expostas previamente a antracíclicos e taxanes, foram obtidos taxas de resposta entre 15 e 30%, taxas de controle de doença de aproximadamente 60%, tempo para progressão

em torno de 4 meses e sobrevida global (SG) de cerca de 12 meses (WALKO e LINDLEY 2005).

Um pequeno estudo randomizado de fase II avaliou o papel da monoterapia com capecitabina em pacientes pré-tratadas com antracíclicos. A terapia com a fluoropirimidina oral, em sua dose convencional, foi comparada com o tratamento com paclitaxel a cada três semanas em 41 pacientes. Observou-se que a capecitabina é pelo menos tão efetiva quanto o taxane; a taxa de resposta foi numericamente superior com a fluoropirimidina (36% vs. 26%), enquanto o tempo para progressão e a SG foram semelhantes entre os braços (TALBOT et al. 2002).

O papel da droga em primeira linha também foi analisado em estudos randomizados. O primeiro deles, fase II que incluiu 93 doentes, comparou a terapia com capecitabina com o regime CMF endovenoso. Identificou-se uma superioridade de taxa de resposta (16% vs. 30%) e, possivelmente, de sobrevida livre de progressão (SLP) e SG favorecendo a droga oral (O'SHAUGHNESSY et al. 2001). Desenhado de forma semelhante, o estudo ANZ 0001, fase III conduzido na Oceania com 325 pacientes, mostrou uma maior SG com a fluoropirimidina em comparação com o regime CMF oral (22 vs. 18 meses, $p=0,02$); não houve diferença significativa em taxa de resposta ou SLP entre os braços (Tabela 2). Ademais, a capecitabina conferiu um melhor perfil de toxicidade quando comparada ao CMF, o que se traduziu em melhor qualidade de vida (STOCKLER et al. 2007).

Tabela 1 - Estudos de Fase II em câncer de mama avançado/metastático.

Linha	Autor	Esquemas	N	TR (%)	TPP (meses)	SG (meses)
1ª	Gradishar et al. 2004	XP	48	51	10,6	29,9
	Ghosn et al. 2003	XN	30	68	9,3	NR
	O'Shaughnessy et al. 2001	CMF vs. X	93	16 vs. 30	3,0 vs. 4,1	17,2 vs. 19,6
A prévio	Talbot et al. 2002	P vs. X	41	26 vs. 36	3,1 vs. 3,0	9, 4 vs. 7,6
	Batista et al. 2004	XP	73	52	8,1	16,5
A e T prévio	Blum et al. 1999	X	162	20	3,1	12,8
	Reichardt et al. 2003	X	136	15	3,5	10,1
	Fumoleau et al. 2004	X	126	28	4,9	15,2
	Blum et al. 2001a	X	75	26	3,2	12,2
	Wist et al. 2004	X	48	29	3,6	9,4

A, antracíclico; CMF, ciclofosfamida, metotrexato e 5-fluorouracil; N, vinorelbina; P, paclitaxel; SG, sobrevida global; T, taxane; TPP, tempo para progressão; TR, taxa de resposta; X, capecitabina.

Fonte: Adaptado de WALKO e LINDLEY (2005).

Estudo brasileiro sobre qualidade de vida, que contou com marcante participação do Instituto do Câncer do Ceará, incluiu 611 pacientes com câncer de mama resistente a antracíclicos e/ou taxanes tratados com a capecitabina em monoterapia. O emprego da droga levou a melhora significativa do status de saúde global, do funcionamento emocional e social, da auto-imagem e das perspectivas futuras. Cerca de 70% dos doentes reportaram melhora ou manutenção da qualidade de vida durante o tratamento com a droga, com incrementos estatisticamente significativos em cada visita (SEGALLA et al. 2004).

Em comparação com outras terapias para câncer de mama metastático, a capecitabina parece ser custo-efetiva. Em um estudo retrospectivo em que os doentes foram pareados conforme o tratamento instituído, a capecitabina mostrou-se superior

a outras terapias (vinorelbina, gencitabina, ciclofosfamida, doxorrubicina e trastuzumabe) no que diz respeito a custo direto do tratamento por paciente, custo por dia de eficácia e custos de antieméticos (BARAN et al. 2002).

O conjunto de dados sobre o emprego da capecitabina em monoterapia demonstra, portanto, que a droga mostra-se eficaz, segura e custo-efetiva, seja em primeira linha ou em linhas subsequentes, e apresenta impacto positivo na qualidade de vida dos doentes.

O perfil de toxicidade favorável e as baixas incidências de mielossupressão e alopecia fazem da capecitabina um agente atraente para ser usado em combinação com outros agentes antineoplásicos. Diversos pesquisadores estudaram o papel da capecitabina em associação com taxanes, vinorelbina, gencitabina, oxaliplatina, trastuzumabe, erlotinibe ou bevacizumabe, entre outros, no tratamento do câncer de mama metastático (ERSHLER 2006). Os estudos de fase III que envolveram combinações com a fluoropirimidina oral estão resumidos na Tabela 2.

Estudos pré-clínicos mostraram que os taxanes poderiam aumentar os níveis de TP no tecido tumoral, o que fornece racional para a combinação do paclitaxel ou do docetaxel com a capecitabina. Merece destaque o estudo randomizado de fase III que comparou monoterapia com docetaxel com a associação capecitabina/docetaxel (O'SHAUGHNESSY et al. 2002; MILES et al. 2004). O tratamento combinado resultou em aumento da taxa de resposta de 30% para 42% ($p=0,006$), do tempo para progressão de 4,2 para 6,1 meses ($p=0,0001$) e, mais importante, da sobrevida de 11,5 para 14,5 meses ($p=0,0126$), com toxicidade manejável. Outros estudos menores, de fase II, atestam a eficácia e segurança da combinação da capecitabina com taxanes (APRILE et al. 2009).

Estudo randomizado de fase III que comparou a associação docetaxel/gencitabina com docetaxel/capecitabina não observou diferença significativa na eficácia dos regimes. Contudo, o braço com capecitabina foi acompanhado de maior toxicidade não-hematológica, o que pode ser explicado pela dose da droga usada na combinação (2500 mg/m²/dia), maior que a usual em regimes poliquimioterápicos (CHAN et al. 2009). De forma análoga, não houve diferença nos desfechos pesquisados em estudo que comparou epirrubicina/paclitaxel com a combinação capecitabina/paclitaxel (LUECK et al. 2006).

Em resumo, o emprego da capecitabina em esquemas de poliquimioterapia é seguro e proporciona taxas de resposta em torno de 50% (intervalo: 32% a 68%) – numericamente superior, portanto, ao obtido com o emprego da droga em monoterapia (Tabelas 1 e 2).

Tabela 2 - Estudos de Fase III em câncer de mama avançado.

Autor	Linha	Antracíclico Prévio (%)	Esquemas	N	Desfecho Primário	TR (%)	SLP (meses)	TPP (meses)	SG (meses)
O'Shaughnessy et al. 2002	1ª a 3ª	100	D vs. DX	511	TPP	30 vs. 42*	NR	4,2 vs. 6,1*	11,5 vs. 14,5*
Stockler et al. 2007	1ª	15	CMF vs. X	325	SLP	18 vs. 21	7 vs. 7	NR	18 vs. 22*
Chan et al. 2009	1ª	100	DG vs. DX	305	SLP	32 vs. 32	8,0 vs. 7,9	NR	19,2 vs. 21,4
Mavroudis et al. 2010	1ª	0	DE vs. DX	272	TPP	51 vs. 53	NR	10,6 vs. 11,0	NR
Lueck et al. 2006	1ª	20	EP vs. XP	340	SLP	41 vs. 41,5	11,8 vs. 12,3	NR	NR
Von Minckwitz et al. 2009	2ª	100	X vs. XH	156	TPP	27 vs. 48*	5,6 vs. 8,2*	NR	20,4 vs. 25,5
Miller et al. 2005	≥1ª	100	X vs. XB	462	SLP	9,1 vs. 19,8*	4,1 vs. 4,8	NR	14,5 vs. 15,1
Geyer et al. 2006	≥2ª	97	X vs. XL	324	TPP	14 vs. 22*	NR	4,4 vs. 8,4*	NR
Thomas et al. 2007	≥1ª	97	X vs. XI	752	SLP	NR	4,2 vs. 5,8*	NR	NR

B, bevacizumabe; CMF, ciclofosfamida, metotrexato e 5-fluorouracil; D, docetaxel; E, epirrubicina; G, gencitabina; H, trastuzumabe; I, ixabepilona; L, lapatinibe; P, paclitaxel; NR, Não Reportado. SG, sobrevida global; SLP, sobrevida livre de progressão; TPP, tempo para progressão; TR, taxa de resposta; X, capecitabina. * $p < 0,05$.

Fonte: Adaptado de APRILE et al. (2009).

A comparação dos dados de sobrevida livre de progressão também favorece a poliquimioterapia, embora, ressalte-se, não haja comparações diretas entre as abordagens. Baseado em outros estudos sobre câncer de mama, é pouco provável que o uso de combinações de agentes citotóxicos com capecitabina propicie um ganho expressivo de sobrevida global quando confrontado com o uso sequencial dos quimioterápicos em monoterapia; não há, contudo, estudos randomizados que confirmem essa impressão no cenário específico da capecitabina.

A fluoropirimidina oral também foi investigada em regimes combinados investigando novos agentes quimioterápicos e terapia alvo-dirigidas. Um estudo de fase III comparou capecitabina em monoterapia com a associação de capecitabina com ixabepilona, um novo agente inibidor de microtúbulos. A SLP, desfecho primário do estudo, foi significativamente superior no braço da combinação (*Hazard Ratio* [HR] 0,75; $p=0,0003$) (THOMAS et al. 2007).

Na doença HER-2 positiva, tanto trastuzumabe quanto lapatinibe foram investigados em associação com a capecitabina. Vários estudos de fase II foram conduzidos para investigar a atividade e a segurança da combinação capecitabina/trastuzumabe no câncer de mama com amplificação de HER-2. De forma geral, os estudos concluíram que a associação dos agentes é altamente ativa e bem tolerada (APRILE et al. 2009). Doentes previamente expostos ao trastuzumabe foram alocados, em estudo de fase III, em braço controle com capecitabina exclusiva ou experimental com capecitabina associada a lapatinibe, um inibidor de tirosina-quinase HER-1/HER-2. A adição da terapia-alvo aumentou de forma significativa o tempo para progressão (HR 0,57; $p<0,001$), sem aumento da toxicidade (GEYER et al. 2006).

Quadro 1 - Regimes de poliquimioterapia com capecitabina avaliados em estudos de fase III em câncer de mama.

Regime	Dose
DX	Cap 1900-2500 mg/m ² /dia D1-14 + Doce 75 mg/m ² D1, a cada 21 dias
XP	Cap 2000 mg/m ² /dia D1-14 + Pac 175 mg/m ² D1, a cada 21 dias
XH	Cap 2500 mg/m ² /dia D1-14 + Trast 6 mg/kg D1, a cada 21 dias
XB	Cap 2500 mg/m ² /dia D1-14 + Beva 15 mg/kg D1, a cada 21 dias
XL	Cap 2000 mg/m ² /dia D1-14 + Lap 1250 mg/dia, a cada 21 dias
XI	Cap 2000 mg/m ² /dia D1-14 + Ixabep 40 mg/m ² D1, a cada 21 dias

Bev, bevacizumabe; Cap, capecitabina; Doce, docetaxel; Trast, trastuzumabe; Ixabep, ixabepilona; Lap, lapatinibe; Pac, paclitaxel.

A capecitabina também foi estudada em associação com o bevacizumabe, um anticorpo monoclonal dirigido contra o Fator de Crescimento do Endotélio Vascular (VEGF). Em doentes politratados, a associação bevacizumabe/capecitabina proporcionou taxa de resposta superior à do grupo controle com capecitabina em monoterapia (19,8% vs. 9,1%; $p=0,0001$); não houve impacto em SLP ou SG (MILLER et al. 2005).

O papel da capecitabina no tratamento adjuvante do câncer de mama foi avaliado nos estudos CALGB 49907 e FinXX. No primeiro estudo, um braço de terapia convencional (quatro ciclos de AC ou seis ciclos de CMF) foi comparado com seis ciclos de capecitabina em pacientes com mais de 65 anos. Os pacientes que utilizaram a fluoropirimidina tiveram um risco significativamente maior de recidiva (HR 2,09; IC 95% 1,40-1,32; $p=0,0006$) e morte (HR 1,85; IC 95% 1,10-1,31; $p=0,02$) (MUSS et al. 2008). Esses resultados, que vieram de encontro ao previsto pela comunidade internacional, contra-indicam o emprego da monoterapia com capecitabina no tratamento adjuvante. O estudo FinXX, conduzido na Finlândia,

submeteu 1500 pacientes com câncer de mama de alto risco a terapia com três ciclos de docetaxel seguidos por três ciclos de ciclofosfamida, epirrubicina e 5-FU (braço controle) ou a três ciclos de docetaxel/capecitabina seguidos por três ciclos de ciclofosfamida, epirrubicina e 5-FU (braço experimental). A sobrevida livre de recorrência em três anos, desfecho primário do estudo, foi superior no braço com capecitabina (93% vs. 89%; HR 0,66; $p=0,02$). Entretanto, o regime experimental foi mais associado a toxicidade não-hematológica de graus 3 e 4 e a descontinuação do tratamento planejado (24% vs. 3%) (JOENSUU et al. 2009).

A capecitabina também foi largamente estudada no cenário do tratamento neoadjuvante. Numerosos estudos de fase II avaliaram combinações da fluoropirimidina com docetaxel, associados ou não a um agente platinante, assim como associações da capecitabina com antracíclicos. Os diferentes regimes proporcionaram taxas de resposta entre 80% e 100%, com taxas de resposta patológica completa de 10% a 22% (WARDLEY 2006). Um estudo de fase III comparou quatro ciclos de AC (doxorubicina/ciclofosfamida) com quatro ciclos de XD (capecitabina/docetaxel) e evidenciou um aumento da taxa de resposta (67% vs. 84%; $p=0,047$) e da taxa de resposta patológica completa (10% vs. 23%) com o braço XD (LEE et al. 2005). Por outro lado, o estudo GeparQuattro, que comparou docetaxel com a combinação capecitabina/docetaxel, de forma concomitante ou sequencial, mostrou que a adição da fluoropirimidina não melhorou nenhum dos desfechos de eficácia (VON MINCKWITZ et al. 2010). Diversos estudos de fase III que analisam com mais profundidade o papel da capecitabina na neoadjuvância estão em andamento.

1.2.2 Atividade Clínica No Câncer Colorretal

Dois estudos de fase III compararam capecitabina com o regime com 5-FU e leucovorin em bólus (Mayo Clinic) na terapia do câncer de cólon metastático (HOFF et al. 2001; VAN CUTSEM et al. 2001). A análise combinada dos dois estudos demonstra uma taxa de resposta significativamente superior no grupo de pacientes que recebeu a droga oral (25,7% versus 16,7%, $p<0,0002$). Além disso, a capecitabina mostrou-se mais bem tolerada que o regime em bólus, resultando em menor incidência de diarreia, estomatite, náusea, alopecia e neutropenia febril. O tempo mediano para progressão de doença, em torno de 4,2 meses, e a SG, de cerca de 13 meses, foram semelhantes entre os grupos (TWELVES et al. 2002). Uma análise do *Xeloda Colorectal Cancer Study Group* indica que o uso da capecitabina, em comparação com o regime da Mayo Clinic, resultou em economia de recursos médicos, na medida em que reduziu as visitas hospitalares, o uso de medicações intravenosas e o número de internações secundárias a complicações do tratamento (TWELVES et al. 2001).

Uma vez que a capecitabina demonstrou sua capacidade de substituir 5-FU/LV como um tratamento ativo e mais conveniente no câncer colorretal, surgiu um forte racional para investigar seu emprego em associação com outras drogas. Diversos estudos de fase III, compilados na Tabela 3, mostram que associações de capecitabina com oxaliplatina proporcionam taxa de resposta da ordem de 50% e tempo de SLP de 8 a 9 meses, sem diferença em relação às diferentes combinações de 5-FU infusional e oxaliplatina. Uma metanálise de seis estudos randomizados, envolvendo um total de 3.494 pacientes, confirmou a equivalência estatística em SLP (HR 1,05, IC 95% 0,96-1,12, $p=0,17$) e SG (HR 1,04, IC 95% 0,95-1,12, $p=0,41$)

entre os doentes tratados com regimes contendo capecitabina ou 5-FU infusional no câncer de cólon metastático. Por outro lado, a metanálise constatou uma taxa de resposta superior nos pacientes submetidos à terapia infusional (ARKENAU et al. 2008).

Considerando-se a eficácia, segurança e tolerabilidade da capecitabina, estudos têm verificado sua atividade em pacientes idosos. FELIU et al. (2005), em trabalho que incluiu apenas pacientes com mais de 70 anos considerados inelegíveis para quimioterapia com múltiplos agentes, encontraram uma taxa de resposta de 24%, similar à reportada em doentes mais jovens. O emprego da combinação de capecitabina e oxaliplatina também se mostrou factível em idosos, com taxas de resposta e dados de sobrevida favoráveis (TWELVES et al. 2005b).

Na terapia de primeira linha com o bevacizumabe, a associação capecitabina/oxaliplatina (XELOX-B) provou ser não-inferior a 5-FU infusional/LV/oxaliplatina (FOLFOX-B); os dados de SLP e SG foram semelhantes entre os braços, com maior toxicidade hematológica nos pacientes que receberam FOLFOX-B e maior incidência de diarreia e SMP no braço da capecitabina (CASSIDY et al. 2008; SALTZ et al. 2008). Oxaliplatina e capecitabina também parecem ser bem tolerados quando combinados com cetuximabe (HEINEMANN et al. 2007). Um estudo de fase III britânico, contudo, revelou toxicidade gastrointestinal excessiva quando cetuximabe é incorporado ao regime XELOX, e sugeriu uma redução da dose dos agentes citotóxicos quando do uso da combinação (ADAMS et al. 2009).

A combinação de capecitabina e irinotecano mostrou-se altamente ativa em modelos pré-clínicos, com ausência de resistência cruzada. Numerosos estudos de

fase II demonstraram o papel da associação no câncer colorretal metastático, com dados de eficácia satisfatórios. Deve-se destacar, contudo, a correlação entre a dose dos quimioterápicos e a incidência de diarreia severa (APRILE et al. 2009).

O estudo de fase III BICC-C comparou um regime com capecitabina e irinotecano (CapeIRI, também chamado de CAPIRI ou XELIRI, a depender da referência) com dois regimes padrão, um regime infusional com 5-FU e irinotecano (FOLFIRI) e um outro esquema com 5-FU em bólus e irinotecano (IFL modificado). A SLP foi significativamente superior no braço FOLFIRI em relação aos outros braços (Tabela 3). Ademais, CapeIRI foi associado a maior incidência de vômitos severos, diarreia e desidratação, de forma que teve de ser descontinuado na segunda fase do estudo, que analisou a incorporação de bevacizumabe à quimioterapia. Os autores concluíram que FOLFIRI deve ser o regime baseado em irinotecano de eleição na terapia de primeira linha do câncer colorretal metastático, em detrimento do esquema com capecitabina (FUCHS et al. 2007).

De forma semelhante, o estudo EORTC 40015 propôs-se a comparar a mesma combinação de capecitabina e irinotecano (CapeIRI) com FOLFIRI. Uma segunda randomização alocava os doentes entre tratamento com celecoxibe ou placebo. Após a inclusão de apenas 85 pacientes, de um total de 629 previstos, o estudo teve de ser encerrado devido à notificação de oito mortes não relacionadas à doença. Por causa disso, nenhuma conclusão definitiva pôde ser retirada do estudo; registrou-se, porém, uma menor SLP (5,9 vs. 9,6 meses) e menor SG (14,8 vs. 19,9) no braço com a droga oral. O evento adverso grave mais comum foi diarreia, a qual foi reportada com maior frequência no braço CapeIRI (35% vs. 10%) (KÖHNE et al. 2008).

Os resultados dos estudos BICC-C e EORTC 40015 contrastam com os do estudo CAIRO, que incluiu a maior coorte de pacientes tratados com o regime CapeIRI até o momento. Nesse estudo, diarreia de grau 3 ou 4 foi encontrada em 26% dos pacientes, o que está em conformidade com os dados advindos dos estudos de fase II, que encontraram incidência de 19% a 26% da toxicidade – menor, portanto, do que o registrado no EORTC 40015. A SLP mediana para o CapeIRI no estudo CAIRO foi de 7,8 meses, consistente com o desfecho dos regimes infusionais de primeira linha, como FOLFOX e FOLFIRI (KOOPMAN et al. 2007). CapeIRI e FOLFIRI também foram comparados como estratégias neoadjuvantes em estudo de fase II randomizado, sem diferenças significativas nos desfechos de eficácia e de segurança (SKOF et al. 2009). À luz desses dados, especialistas consideram que CapeIRI é uma opção segura e efetiva no manejo do câncer colorretal metastático; ressaltam, contudo, que pacientes em risco de maior toxicidade gastrointestinal poderiam ter a dose da capecitabina e do 5-FU reduzidos em cerca de 20% (PUNT e KOOPMAN 2008).

Tabela 3 - Estudos de Fase III com capecitabina em câncer colorretal metastático.

Autor	Linha	Regimes	N	Desfecho Primário	TR (%)	SLP ou TPP (meses)	SG (meses)
Diaz-Rubio et al. 2007	1 ^a	XELOX vs. FUOX	348	TPP	37 vs. 46	8,9 vs. 9,5	18,1 vs. 20,8
Porschen et al. 2007	1 ^a	CAPOX vs. FUFOX	474	SLP	48 vs. 54	7,1 vs. 8,0**	16,8 vs. 18,8
Bennouna et al. 2007	1 ^a	XELOX vs. FOLFOX	306	TR	42 vs. 46	9,3 vs. 9,7	19,9 vs. 18,4
Cassidy et al. 2008	1 ^a	XELOX ± B vs. FOLFOX ± B	2034	SLP	47 vs. 48	8,0 vs. 8,5	19,8 vs. 19,6
Hochster et al. 2008	1 ^a	FOLFOX vs. bFOL vs. XELOX	150	EA G3/4	41 vs. 20 vs. 27	8,7 vs. 6,9 vs. 5,9	19,2 vs. 17,9 vs. 17,2
Hochster et al. 2008	1 ^a	FOLFOX-B vs. bFOL-B vs. XELOX-B	213	EA G3/4	52 vs. 39 vs. 46	9,9 vs. 8,3 vs. 10,3	26,1 vs. 20,4 vs. 24,6
Comella et al. 2009	1 ^a	OXXEL vs. OXAFUFU	322	TR, SLP	34 vs. 33	6,6 vs. 6,5	16 vs. 17
Rothenberg et al. 2008	2 ^a	XELOX vs. FOLFOX	627	SLP	20 vs. 18	4,8 vs. 4,7	11,9 vs. 12,6
Fuchs et al. 2007	1 ^a	FOLFIRI vs. IFLm vs. CapeIRI	430	SLP	47 vs. 43 vs. 38	7,6* vs. 5,9 vs. 5,8	23,1* vs. 17,6 vs. 18,9

B, bevacizumabe; EA G3/4, eventos adversos de graus 3 e 4; SG, sobrevida global; SLP, sobrevida livre de progressão; TPP, tempo para progressão; TR, taxa de resposta. * $p < 0,05$.

**CAPOX não preencheu critérios de não-inferioridade em relação a FUFOX.

A combinação capecitabina/irinotecano também foi estudada em associação com agentes biológicos. CapeIRI com bevacizumabe mostrou-se bem tolerado e efetivo na terapia de primeira linha, quando comparado com CapeIRI isolado – embora, ressalte-se, não tenha havido diferença estatisticamente significativa nos desfechos de eficácia entre os regimes (MOEHLER et al. 2009). Estudo randomizado do *AIO CRC Study Group* mostrou que a associação de XELOX ou CapeIRI a cetuximabe é igualmente segura e efetiva; registre-se que as doses dos quimioterápicos no regime CapeIRI - capecitabina 1600 mg/m² D1-14 e irinotecano 200 mg/m² D1 - foram inferiores às utilizadas nos estudos de fase III, além de ter-se recomendado redução adicional de 20% da dose da capecitabina em pacientes com mais de 65 anos (HEINEMANN et al. 2007).

Quadro 2 - Esquemas de poliquimioterapia com capecitabina avaliados em estudos de fase III em câncer de cólon.

Regime	Dose
XELOX	Cap 2000 mg/m ² /dia D1-14 + Oxalip 130 mg/m ² D1, a cada 21 dias
CAPOX	Cap 2000 mg/m ² /dia D1-14 + Oxalip 70 mg/m ² D1 e D8, a cada 21 dias
OXXEL	Cap 2000 mg/m ² /dia D1-11 + Oxalip 100 mg/m ² D1, a cada 14 dias
CapeIRI*	Cap 2000 mg/m ² D1-15 e Irinot 250 mg/m ² D1, a cada 21 dias

Cap, capecitabina; Irinot, irinotecano; Oxalip, oxaliplatina; *Também chamado de CAPIRI ou XELIRI, a depender da referência.

À luz dos dados positivos com a fluoropirimidina na doença metastática, a necessidade por regimes mais convenientes e mais bem tolerados fez com que a capecitabina também fosse avaliada no tratamento adjuvante do câncer colorretal. O estudo X-ACT randomizou 1987 pacientes com tumores de cólon estágio clínico III

para terapia adjuvante com capecitabina ou 5-FU em bólus (Mayo Clinic) (TWELVES et al. 2005a). Evidenciou-se um aumento da sobrevida livre de recidiva no braço da droga oral, além de redução dos efeitos adversos de grau 3 ou 4; a sobrevida livre de doença e SG não foram diferentes entre os grupos. Em seguida, o estudo NO16968/XELOXA mostrou que a terapia adjuvante com o regime XELOX (capecitabina 2000 mg/m²/dia D1-14 e oxaliplatina 130 mg/m² D1) proporciona um ganho significativo de sobrevida livre de doença em 3 anos (71% vs. 67%) em relação a 5-FU/LV em bólus (regime Mayo Clinic ou Roswell Park) em pacientes com câncer colorretal estágio III (HALLER et al. 2009).

Um grande estudo multicêntrico brasileiro analisou o impacto da terapia com capecitabina na qualidade de vida de 1437 doentes com câncer colorretal metastático (SEGALLA et al. 2008). Documentou-se que o tratamento com a droga esteve associado a manutenção ou melhora dos parâmetros de qualidade de vida em 59% a 86% dos pacientes.

Vários estudos de fase I e II atestaram a eficácia e segurança do uso combinado de capecitabina e radioterapia no tratamento neoadjuvante de tumores de reto localmente avançados. O uso da fluoropirimidina oral simplifica a quimiorradiação e está associada a uma taxa relativamente baixa de efeitos adversos severos, o que faz da droga uma opção terapêutica conveniente (GLYNNE-JONES et al. 2006).

1.2.3 Atividade Clínica em Outras Neoplasias

A eficácia da capecitabina não se restringe a tumores colorretais e de mama. Numerosos estudos têm utilizado a fluoropirimidina em tumores de esôfago,

estômago, fígado, pâncreas, vias biliares e neoplasia de primário desconhecido, entre outros, com atividade satisfatória. Três estudos de fase III em tumores do trato digestivo destacam-se neste contexto. No tratamento do câncer de pâncreas, a adição de capecitabina a gencitabina mostrou aumentar a sobrevida do subgrupo de doentes com bom *performance status* em relação à monoterapia com gencitabina (HERRMANN et al. 2007). A associação capecitabina/cisplatina provou ser não-inferior ao regime de referência 5-FU/cisplatina na terapia do câncer gástrico avançado (KANG et al. 2009). De forma similar, em pacientes com câncer esôfago-gástrico metastático ou irresssecável, capecitabina mostrou ser tão eficaz quanto 5-FU infusional na associação com epirrubicina e um agente platinante (CUNNINGHAM et al. 2008).

Observando esses dados, conclui-se que a capecitabina é um quimioterápico de eficácia comprovada, com bom perfil de segurança, mesmo em pacientes idosos, e de administração cômoda, já que integra o seletivo grupo de drogas antineoplásicas de uso oral. Estes aspectos garantiram à capecitabina lugar de destaque no arsenal terapêutico do oncologista clínico, com indicações consagradas no tratamento de diversas neoplasias, especialmente os cânceres de mama e colorretal.

1.2.4 Fatores Preditores de Resposta à Capecitabina

Alguns pesquisadores têm investigado o papel preditivo de resposta à capecitabina de alguns marcadores clínicos e patológicos. Em câncer de mama, um grupo italiano identificou que a expressão de receptores de estrógeno e a ausência de metástases viscerais ao início do tratamento foram capazes de prever de forma independente um maior tempo para progressão da doença (ANDREETTA et al.

2009). De forma similar, análise retrospectiva de 102 pacientes japoneses mostrou que a expressão de receptores hormonais e a ausência de metástases hepáticas foram significativamente associadas a um maior tempo para progressão (OSAKO et al. 2009). A expressão de receptores de estrógeno também identificou um subgrupo de pacientes com maior taxa de controle de doença após a terapia com capecitabina em estudo escocês (51% vs. 25%; $p=0,03$). Não houve correlação entre nenhum outro marcador investigado (grau tumoral, subtipo histológico e status HER2) e o desfecho (SIVA et al. 2008). O estudo CALGB 94407, que comparou capecitabina a um braço de terapia convencional (AC ou CMF) na adjuvância, demonstrou que a ausência de expressão de receptores hormonais esteve claramente relacionada à inferioridade do braço com a fluoropirimidina ante o braço da terapia clássica (HR 3,04; IC 95% 2,0-4,6; $p<0,0001$) (MUSS et al. 2008). Somam-se evidências, portanto, que sugerem que a expressão de receptores de estrógeno ou progesterona é um fator preditivo de resposta à capecitabina. Somente estudos maiores, contudo, poderiam esclarecer se tal efeito se deve, de fato, a uma maior sensibilidade à droga ou se simplesmente traduz o melhor prognóstico das pacientes com tumores hormônio-sensíveis.

PRADO et al. (2009) identificaram que a sarcopenia, definida como a depleção severa da musculatura esquelética, foi capaz de predizer a toxicidade e a eficácia da capecitabina. A análise de área de musculatura em um corte transversal na região da terceira vértebra lombar foi analisada por tomografia computadorizada em 55 pacientes com câncer de mama; um quarto deles foi caracterizado como sarcopênico, de acordo com pontos de corte previamente definidos. O tempo para progressão foi menor em doentes com sarcopenia (173 vs. 101 dias, $p=0,05$) e

eventos adversos foram encontrados com maior frequência nesse grupo de doentes (20% vs. 50%, $p=0,03$).

Estudo retrospectivo com 94 pacientes sugeriu que a presença de eritrodisestesia palmo-plantar, evento adverso da terapia com capecitabina também conhecido como síndrome mão-pé (SMP), pode estar associado a um melhor resultado do tratamento com a droga. Observou-se uma tendência a aumento da SLP nos pacientes que desenvolveram a síndrome (4,3 vs. 7,1 meses; $p=0,058$), que atinge significância estatística quando se analisam os doentes com SMP grave (grau 3) (KURT et al. 2006).

A expressão da enzima TP e do RNAm de TP por imunoistoquímica e RT-PCR, respectivamente, no tumor primário de doentes tratados com docetaxel semanal e capecitabina foi correlacionada com a resposta clínica à droga. Observou-se um tempo para progressão significativamente maior nos doentes TP-positivo ($p=0,009$), o que corrobora a impressão de que TP também pode ser um marcador preditivo de resposta à droga (PUGLISI et al. 2008). Estudo retrospectivo do mesmo grupo analisou 61 pacientes submetidos a pelos menos três ciclos de capecitabina em monoterapia e determinou que o grupo de doentes cujos tumores primários expressam TP à imunoistoquímica e que foram pré-tratados com antracíclicos e taxanes teve um tempo para progressão significativamente superior ao do grupo que não foi tratado anteriormente com as drogas (7,5 vs. 3,3 meses; $p=0,01$), o que sugere que a hiperexpressão de TP induzida pela quimioterapia prévia, especialmente por taxanes, pode influenciar a sensibilidade à fluoropirimidina (ANDREETTA et al. 2009). Pesquisadores japoneses avaliaram de forma semiquantitativa a expressão de TP, TS e DPD à imunoistoquímica em 25 pacientes e, de forma análoga ao

anteriormente descrito, identificaram uma associação entre a relação TP/DPD e a eficácia da droga (HONDA et al. 2008).

Assim como no câncer de mama, procurou-se correlacionar a expressão tumoral de TP, TS e DPD com a resposta clínica à capecitabina no tumor colorretal. Um estudo piloto identificou que maiores níveis intra-tumorais de expressão de RNAm de DPD, mas não de TP ou TS, estão associados com resistência à capecitabina e a menor SLP (VALLBÖHMER et al. 2007). MEROPOL et al. (2006) por outro lado, identificaram que a imunomarcação de TP, mas não de TS ou DPD, em doentes tratados com a combinação CapeIRI, guarda relação com maior taxa de resposta (65 vs. 27%) e maior tempo para progressão (8,7 vs. 6,0 meses).

1.3 DOSE DA CAPECITABINA

Um passo primordial no desenvolvimento de qualquer droga é a definição da dose que será testada nos estudos de fase III e, subsequentemente, será recomendada em bula. No tratamento do câncer, em que a toxicidade da maior parte dos agentes aumenta abruptamente com a elevação da dose e, portanto, a janela terapêutica é reduzida, essa afirmação torna-se especialmente relevante. A dose de capecitabina utilizada em monoterapia nos estudos de fase II e III e recomendada na bula do medicamento é de 2500 mg/m²/dia, em duas tomadas diárias. Evidências sugerem, contudo, que não há uma dose universalmente aplicável da capecitabina e que diversos fatores, intrínsecos e extrínsecos à droga, têm potencial de proporcionar variações de exposição ao medicamento e, consequentemente, de resposta clínica e de toxicidade. O coeficiente de variabilidade entre pacientes tratados com a

capecitabina na concentração máxima de 5-FU e em sua AUC excede 85%, um nível muito superior ao do 5-FU parental (RATAIN 2002). Portanto, a adaptação da dose da capecitabina é um aspecto que merece ser analisado cuidadosamente. Muitos pesquisadores, em diversas partes do mundo, determinaram sua própria dose inicial da droga, baseando-se em suas experiências de eventos adversos em cada população específica (MIDGLEY e KERR 2009).

Dentre os fatores que interferem no metabolismo da capecitabina, destacam-se:

- Sexo – as mulheres têm um *clearance* de capecitabina 10 a 20% inferior ao dos homens e, portanto, maior concentração de 5-FU, o metabólito ativo da droga.
- Idade – um aumento de 20% na idade leva a um acréscimo de 15% na concentração de FBAL, o principal metabólito terminal do 5-FU.
- Peso corporal – dados sugerem haver uma maior toxicidade em pacientes com extremos de peso.
- Disfunção hepatorenal – reduções da função renal têm nítido impacto na toxicidade da capecitabina, de forma que diminuições da dose do quimioterápico são recomendadas em pacientes com ClCr inferior a 50 mL/min. As evidências sugerem, ainda que de forma inconclusiva, que disfunções hepáticas também interferem no metabolismo da droga (ver item 1.1, “Farmacologia da Capecitabina”).
- Farmacogenética – há crescentes evidências de que Polimorfismos de Nucleotídeos Únicos (SNP) em genes relacionados ao metabolismo da capecitabina podem influenciar o perfil farmacocinético da droga e,

consequentemente, sua toxicidade e eficácia. A maior parte das análises de SNP tem como foco os genes que codificam TS e DPD, enzimas fundamentais no metabolismo da capecitabina (Figura 3). Mutações de DPD, por sua vez, implicam permanência do 5-FU em sua forma ativa por tempo prolongado, o que leva a toxicidade desmedida. Alguns pacientes, por outro lado, apresentam hiperexpressão de DPD, o que reduz a exposição à droga e sua atividade. Tem-se sugerido, ainda, que um SNP na região promotora de TS, responsável pela elevação dos níveis intracelulares da enzima, pode estar associado a uma resposta pobre ao quimioterápico (MIDGLEY e KERR 2009). Dados preliminares indicam um risco aumentado de eventos adversos graves em pacientes homozigóticos para o alelo TS 3RG, quando comparados com pacientes heterozigóticos ou com pacientes que não dispõem do alelo (50% vs. 19% vs. 13%, respectivamente). De forma similar, foi descrita uma tendência a aumento da incidência de síndrome mão-pé e diarreia graves em pacientes com polimorfismos em CDD 943insC e CES 2 Exon3 6056 G/A (ZIELINSKI et al. 2010).

- Variações regionais – HALLER et al. (2006) descreveram um fenômeno interessante ao analisar de forma retrospectiva três estudos de fase III conduzidos em centros de diferentes países. Dois dos estudos, SO14796 e SO14695, compararam capecitabina com a combinação 5-FU/LV no manejo da doença metastática (HOFF et al. 2001; VAN CUTSEM et al. 2001); o terceiro artigo confrontou o regime XELOX com 5-FU/LV na terapia adjuvante do câncer colorretal (SCHMOLL et al. 2007). A comparação da incidência de eventos adversos de graus 3 e 4 em pacientes norte-americanos

versus não-norte-americanos nos três estudos mostrou um perfil de toxicidade claramente aumentado nos doentes tratados nos EUA, mesmo após ajuste de fatores como idade, sexo e *clearance* de creatinina. A toxicidade gastrointestinal e hematológica foi até 70% superior nos doentes norte-americanos, quando comparados a europeus e asiáticos. A frequência de reduções de dose da capecitabina também foi superior nos EUA (32,1% vs. 20,4%; $p<0,001$) (HALLER et al. 2006). Devido a esses aspectos, a maior parte dos oncologistas norte-americanos prescreve uma dose inicial de capecitabina de 2000 mg/m^2 – inferior, portanto, à preconizada em bula. Os europeus, por outro lado, comumente mantêm a dose originalmente recomendada.

Quando em combinação com outros agentes citotóxicos, a maior partes dos estudos de fase III utiliza uma dose de capecitabina de $2000 \text{ mg/m}^2/\text{dia}$, do D1 ao D14 – inferior, portanto, à dose validada em monoterapia (tabelas 3 e 5). Exceções a essa regra são dois estudos que analisaram a associação de docetaxel e capecitabina, os quais usaram a dose de $2500 \text{ mg/m}^2/\text{dia}$ da fluoropirimidina (O'SHAUGHNESSY et al. 2002; CHAN et al. 2009). As duas publicações identificaram maior incidência de eventos adversos graves e maior necessidade de redução de dose no braço que incluiu a droga oral.

A redução da dose da capecitabina durante o tratamento, a depender do perfil de toxicidade apresentado individualmente, é parte fundamental do manejo dos doentes em terapia com a droga. Diretrizes de ajustes da dose conforme a incidência e a severidade dos eventos adversos, publicadas pelo fabricante do produto, são amplamente adotadas internacionalmente e têm-se mostrado efetivas no controle dos

sintomas induzidos pelo tratamento (Quadro 7). A incidência dos eventos adversos mais comuns, como diarreia, SMP e estomatite, é marcadamente reduzida após o ajuste da dose do quimioterápico (BLUM et al. 2001b; CASSIDY et al. 2002).

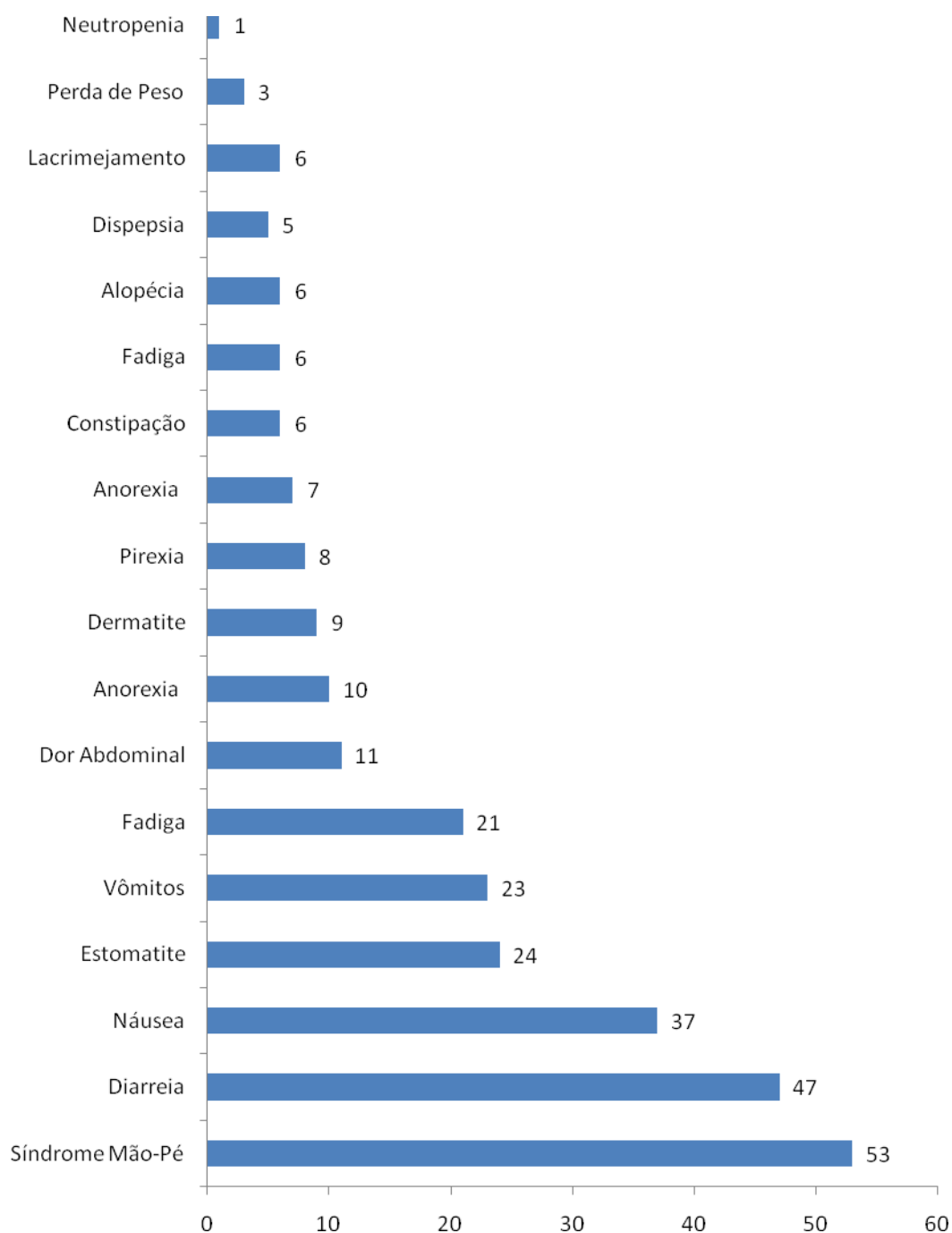
Conforme discutido anteriormente, várias instituições optam por iniciar o tratamento com a capecitabina na dose de 2000 mg/m²/dia, inferior à recomendada em bula, devido à incidência de eventos adversos com a dose padrão. Ademais, reduções da dose do quimioterápico durante o curso do tratamento são necessárias em um quarto a metade dos doentes tratados (ERSHLER 2006). A grande proporção de pacientes tratados com doses inferiores ao recomendado levanta a dúvida quanto à manutenção da atividade da droga em doses abaixo das convencionais.

Análises de diversos centros sugerem que a redução da dose da capecitabina, além de prevenir a recorrência dos sintomas, é capaz de manter a eficácia do tratamento (O'SHAUGHNESSY e BLUM 2000; CASSIDY et al. 2002; BAJETTA et al. 2005; HENNESSY et al. 2005). No entanto, o conceito da manutenção da atividade da fluoropirimidina em doses inferiores às convencionais tem sido criticada, por ter sido baseada em estudos retrospectivos, que não foram desenhados para definir a questão. Nenhum estudo prospectivo propôs-se a randomizar pacientes entre as doses convencional e reduzida do quimioterápico, de forma que tais dados podem ser considerados exploratórios e sujeitos a diversos vieses. Ademais, a dose convencional de capecitabina, 2500 mg/m²/dia, foi adotada em todos os estudos de fase III e é recomendada pelo fabricante do produto.

1.4 TOXICIDADE CLÍNICA DA CAPECITABINA

A Figura 4 sumariza os eventos adversos experimentados por 1207 pacientes com câncer colorretal incluídos em dois estudos de fase III. Todos os pacientes receberam a dose de 2500 mg/m²/dia por 14 dias, seguidos por 7 dias de descanso. Os eventos relatados em mais de 20% dos pacientes foram SMP, diarreia, náusea, estomatite, vômitos e fadiga. Dentre estes, as toxicidades de grau 3 mais frequentes foram SMP (17%) e diarreia (13%) (CASSIDY et al. 2002). Toxicidades graves menos frequentes incluíram dor abdominal, anorexia, constipação, íleo paralítico, desidratação e trombose venosa profunda (WALKO e LINDLEY 2005).

A capecitabina compartilha alguns efeitos adversos com 5-FU/LV, embora a incidência dos efeitos seja distinta entre os dois regimes. As seguintes reações foram significativamente mais frequentes nos pacientes tratados com 5-FU/LV: estomatite (24% vs. 61%), alopecia (6% vs. 20%), neutropenia com necessidade de intervenção (1% vs. 10%), diarreia (47% vs. 58%) e náusea (37% vs. 47%). A capecitabina, por outro lado, esteve associada a uma maior incidência de SMP (53% vs. 6%) (WALKO e LINDLEY 2005).



Fonte: Adaptado de CASSIDY et al. (2002).

Figura 4 - Eventos adversos mais frequentemente reportados na compilação de dois estudos de fase III com pacientes tratados com capecitabina em monoterapia.

1.5 SÍNDROME MÃO-PÉ

Em todos os estudos randomizados citados anteriormente, um efeito adverso foi significativamente mais frequente no braço que utilizou capecitabina do que no braço comparativo: a eritrodisestesia palmo-plantar. Também conhecida como SMP, síndrome de Burgdorf, eritema palmo-plantar ou eritema acral, esse evento é diagnosticado em cerca de 50% dos pacientes tratados com a fluoropirimidina oral, dos quais um quarto experimenta toxicidade severa (LASSERE e HOFF 2004), e representa o efeito adverso que mais comumente exige interrupção ou redução da dose da droga (CASSIDY et al. 2002).

O diagnóstico da SMP é baseado na história clínica e no exame físico do paciente. A síndrome é caracterizada pela presença de alterações de sensibilidade nas palmas das mãos e plantas dos pés, incluindo hipoestesia. Após três a quatro dias, edema, eritema, calor local e dor em queimação desenvolvem-se progressivamente nessas áreas, particularmente nas falanges distais, o que pode interferir nas atividades diárias normais do paciente. Se a condição progredir, as placas eritematosas endurecidas escurecem e surgem áreas centrais claras. Em seguida, pode haver a formação de bolhas e descamação. Os sintomas se resolvem até duas semanas após a interrupção do tratamento, mas costumam recorrer quando do reinício da droga, a menos que haja redução em sua dose (SCHEITHAUER e BLUM 2004). As mãos são habitualmente mais afetadas do que os pés.

O desenvolvimento da SMP em decorrência do tratamento antineoplásico foi originalmente descrito em 1974, como um evento adverso da quimioterapia com mitotano. Posteriormente, reconheceu-se que a síndrome pode ser precipitada por

uma ampla variedade de quimioterápicos, como as apresentações lipossomais da doxorubicina e da daunorrubicina, antracíclicos em infusão e, menos comumente, hidroxiureia, metotrexato, ciclofosfamida, vinorelbina e taxanes, entre outros; a alta incidência da complicação em doentes expostos ao 5-FU e seus derivados, contudo, fez das fluoropirimidinas os principais agentes causadores da SMP (JANUSCH et al. 2006). Novos agentes antineoplásicos, como os inibidores de tirosina-quinase sunitinibe e sorafenibe, também têm sido associados ao desenvolvimento da complicação.

O tempo mediano de aparecimento dos sintomas é de 79 dias, variando de 11 a 360 dias (GRESSETT et al. 2006). Publicação com relato da experiência do *M.D Anderson Cancer Center* com a capecitabina mostrou que 92,9% dos doentes desenvolvem a síndrome precocemente, nos primeiros dois ciclos de terapia (ABUSHULLAIH et al. 2002). De forma similar, Heo e cols. mostraram que 86,2% dos pacientes com SMP desenvolvem-na durante os primeiros três ciclos do tratamento (HEO et al. 2004).

A SMP é rara com a administração em bólus do 5-FU, mas torna-se uma toxicidade comum e dose-limitante quando a droga é aplicada em regime de infusão contínua (Anonymus 1998). A maior incidência de eventos adversos dermatológicos da capecitabina, em relação ao 5-FU, parece ser consequência do maior tempo de exposição à droga. Após a administração contínua (não-cíclica) de 5-FU 300 mg/m²/dia, a frequência de SMP observada foi semelhante ao descrito com a droga oral (MAUGHAN et al. 2002).

A graduação da SMP precipitada pela capecitabina é realizada através de parâmetros clínicos como a presença de dor, disestesia, bolhas e ulceração (Figuras 5

a 7). Diferentes sistemas clínicos de graduação têm sido utilizados, como o do *National Cancer Institute* (NCI) norte-americano, de três graus, e o da Organização Mundial de Saúde, de quatro níveis. A maior parte dos estudos clínicos sobre a capecitabina utiliza um sistema próprio, de três níveis; optou-se por adotar esta graduação nesta pesquisa (Quadro 3) (LASSERE e HOFF 2004; GRESSETT et al. 2006).

Ainda que raramente seja uma condição grave, a SMP pode evoluir de uma reação cutânea leve para uma condição extremamente debilitante, resultando em redução significativa na qualidade de vida do paciente (LASSERE e HOFF 2004).

Quadro 3 - Graduação da Síndrome Mão-Pé.

Grau	Definição (NCI)	Definição (OMS)	Estudos Clínicos
1	Alterações mínimas de pele (p. ex: eritema, descamação) com alteração da sensibilidade (p.ex: queimação, pontadas, dormência) sem interferência na vida diária	Disestesias; pontadas em mãos e pés	Formigamento, disestesia, pontada, edema ou eritema indolor; sem interferência na vida diária
2	Alterações de pele acompanhadas de dor com pequeno impacto na vida diária; superfície cutânea intacta	Desconforto ao segurar objetos e ao andar; edema indolor ou eritema	Eritema doloroso com edema; interferência na vida diária
3	Dermatite ulcerativa com dor severa que interfere na vida diária; lesão tecidual evidente (p.ex: bolhas, sangramento, edema, descamação)	Eritema doloroso e edema palmo-plantar; eritema periungueal	Descamação úmida, ulceração, bolhas, dor severa; incapaz de realizar as atividades da vida diária
4	NA	Descamação, ulceração, bolhas, dor severa	NA

NCI, *National Cancer Institute*; OMS, Organização Mundial da Saúde; NA, não aplicável.

Fonte: Adaptado de GRESSETT et al. (2006).



Figura 5 - Síndrome mão-pé grau 1 induzida por capecitabina. Edema e eritema indolor, sem interferência nas atividades da vida diária.



Figura 6 - Síndrome mão-pé grau 2 induzida por capecitabina. Eritema doloroso com edema, com interferência nas atividades da vida diária.

Algumas condições parecem predispor ao surgimento de SMP induzida pelas fluoropirimidinas. A incidência da síndrome em pacientes expostos ao 5-FU é maior em idosos e mulheres; curiosamente, não se observou a mesma predileção por idade e gênero com a capecitabina. O uso de docetaxel em combinação com a capecitabina mostrou estar associado a uma maior incidência de SMP, quando comparado à monoterapia com a fluoropirimidina. De forma similar, a ocorrência prévia de

estomatite relacionada à quimioterapia é um fator de risco para o surgimento de SMP (GRESSETT et al. 2006). A dose inicial da droga também parece se correlacionar com a incidência da SMP. Dentre 197 pacientes franceses tratados com a droga em sua dose convencional, 20% experimentaram SMP severa, enquanto apenas 2% dos doentes submetidos à terapia com dose reduzida apresentaram a reação (ERSHLER 2006).



Figura 7 - Síndrome mão-pé grau 3 induzida por capecitabina. **A)** Lesões descamativas úmidas. **B)** Bolha no hálux esquerdo.

Apesar de ser o efeito adverso mais comum de um quimioterápico utilizado de forma tão ampla, o mecanismo fisiopatogênico da SMP permanece pouco claro. As evidências sugerem que a síndrome é dose-dependente e provavelmente relacionada ao acúmulo da capecitabina na pele. Contudo, nenhuma característica comum dos agentes antineoplásicos que causam a SMP foi identificada, e a causa da síndrome permanece desconhecida (SCHEITHAUER e BLUM 2004).

A SMP é virtualmente inexistente em pacientes expostos à fluoropirimidina UFT, outra pró-droga do 5-FU; ademais, estudos farmacocinéticos evidenciam que

as concentrações séricas de 5-FU permanecem baixas após a administração de capecitabina. Essas evidências sugerem que metabólitos do 5-FU, e não o próprio, seriam os responsáveis pela toxicidade da droga (GRESSETT et al. 2006).

Uma possível justificativa para a SMP induzida por capecitabina são os níveis elevados de TP nos queratinócitos da pele, o que poderia levar ao acúmulo da droga na cútis (LASSERE e HOFF 2004). Uma vez que a reação costuma restringir-se às palmas e plantas dos pés, características próprias das regiões de extremidades, tais como gradientes de temperatura, anatomia vascular peculiar, epiderme de regeneração rápida e alta concentração de glândulas écrinas têm sido implicadas na sua patogênese (SCHEITHAUER e BLUM 2004).

Os achados histopatológicos da SMP são inespecíficos. Análises da pele de pacientes com eritrodisestesia palmo-plantar causada por diferentes quimioterápicos identificaram espongiose leve, queratinócitos necróticos e disqueratóticos e degeneração vacuolar da membrana basal. As alterações dérmicas incluem dilatações vasculares, edema, proliferação de pericitos e um infiltrado linfo-histiocítico perivascular superficial (Figuras 8 e 9) (NAGORE et al. 2000; JANUSCH et al. 2006). Biópsias cutâneas de dois pacientes com SMP induzida por doxorrubicina lipossomal evidenciaram áreas focais de degeneração vacuolar na camada basal da epiderme, assim como um leve infiltrado linfocítico da derme. A acentuada hiperqueratose, com numerosos queratinócitos apoptóticos, levanta a suspeita de que o efeito tóxico primário na SMP ocorra nos queratinócitos basais (GORDON et al. 1995). Biópsias por *punch* obtidas em três pacientes negros com SMP relacionada à capecitabina revelaram degeneração vacuolar da membrana basal da epiderme, espongiose, exocitose leve de pequenos linfócitos e marcada hiperqueratose, além de

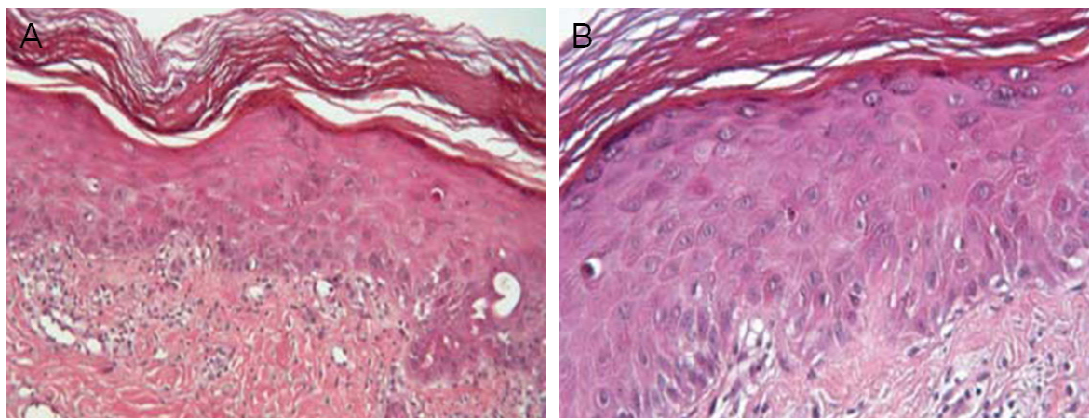
infiltrado linfocítico perivascular superficial leve na derme e redução da contagem de células de Langerhans (NARASIMHAN et al. 2004).

HUESO et al. (2008) realizaram biópsias cutâneas de doze pacientes com SMP por diversos quimioterápicos (nenhuma por capecitabina) e dividiram as alterações obtidas conforme a graduação clínica da síndrome (Quadro 4). Não foi identificado, contudo, um marcador patológico específico para a condição.

Quadro 4 - Achados histopatológicos na síndrome mão-pé induzida por diversos quimioterápicos, de acordo com a graduação clínica da síndrome.

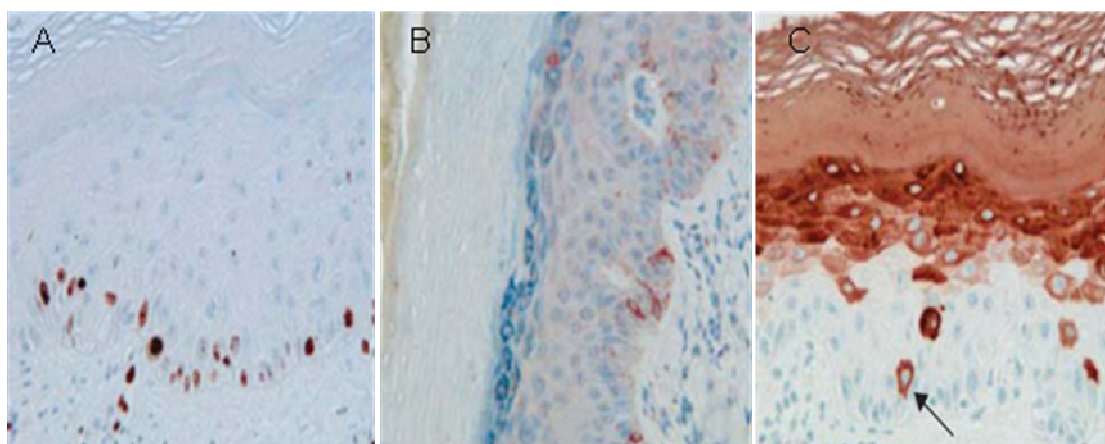
Grau	Achados Histopatológicos
1	Dilatação vascular em plexos vasculares superficiais Degeneração hidrópica focal Ausência de infiltrado inflamatório Siringometaplasia escamosa écrina
2	Dilatação vascular Edema da derme papilar Degeneração hidrópica focal Núcleos atípicos na membrana basal Queratinócitos necróticos isolados Infiltrado inflamatório discreto Siringometaplasia escamosa écrina
3 (sem bolhas)	Dermatite de interface com poucos linfócitos Degeneração hidrópica das células basais Edema da derme papilar Necrose de queratinócitos Siringometaplasia escamosa écrina
3 (com bolhas)	Necrose da epiderme Degeneração reticular na derme superficial

Fonte: Adaptado de HUESO et al. (2008).\



Fonte: Adaptado de JANUSCH et al. (2006).

Figura 8 - Microfotografias da pele de paciente com síndrome mão-pé induzida por 5-fluorouracil infusional. **A)** Epiderme hiperplásica com distúrbios da estratificação epidérmica e infiltrado perivascular esparso. **B)** À maior magnificação, identificam-se queratinócitos basais normais e necrobiose hialina de queratinócitos.



Fonte: Adaptado de JANUSCH et al. (2006).

Figura 9 - Achados imunoistoquímicos de pacientes com síndrome mão-pé induzida por 5-fluorouracil infusional. **A)** Marcação com Ki-67 mostra uma alta proliferação basal. **B)** Coloração com bcl-2 evidencia queratinócitos basais apoptóticos. **C)** Citoqueratina-10, um marcador de diferenciação queratinocítica que é habitualmente encontrado no estrato granuloso, pode ser evidenciado em células do estrato espinhoso (seta), um sinal de queratinização precoce.

Ultraestruturalmente, o distúrbio de diferenciação dos queratinócitos se apresenta com um aumento dos filamentos de queratina basais e suprabasais, com agregados perinucleares e degeneração vacuolar. Identificam-se queratinócitos basais multinucleares, assim como necrose das células. Ativação das células endoteliais e pericitos multinucleares podem ser reconhecidos na microvasculatura da derme superior. A lâmina basal está intacta (JANUSCH et al. 2006).

A principal enzima responsável pela detoxificação do 5-FU, DPD, parece ocupar papel importante na fisiopatogenia da SMP induzida pela capecitabina. Pacientes com deficiência da enzima, apesar de altamente suscetíveis a complicações graves da terapia com as fluoropirimidinas, incluindo mielossupressão severa e óbito, raramente desenvolvem a síndrome cutânea; quando a SMP está presente nesses doentes, pode manifestar-se de maneira incomum (SAIF et al. 2006). As terapias com fluoropirimidinas associadas a inibidores de DPD, como UFT e S-1, muito raramente induzem SMP grave. Têm-se acumulado evidências sugerindo que a SMP pode ser causada por produtos da degradação metabólica de 5-FU induzida pela DPD. A estratégia de combinar a capecitabina a um inibidor de DPD, com o intuito de reduzir a incidência de SMP, é atraente e tem sido pesquisada (YEN-REVOLLO et al. 2008).

Dois estudos se propuseram a correlacionar a expressão de TP e DPD, enzimas importantes no metabolismo da capecitabina, com o desenvolvimento de SMP. No primeiro estudo, realizado por um grupo italiano, biópsias da palma da mão foram pareadas com amostras da pele do dorso, utilizadas como grupo controle, em 12 voluntários sadios. As peças foram estudadas quanto à expressão imunoistoquímica de TP, DPD e Ki-67, um marcador de proliferação celular.

Identificou-se que os três marcadores estão significativamente mais expressos na pele da mão do que no dorso. Sugeriu-se que: (1) a maior taxa proliferativa das células epidérmicas basais palmares poderia torná-las mais sensíveis ao efeito citotóxico dos quimioterápicos; (2) a maior concentração de TP na pele palmar indicaria uma maior produção de 5-FU nas mãos do que no dorso; e (3) a maior expressão de DPD nas mãos poderia assinalar uma maior concentração de DFHU e FBAL, metabólitos do 5-FU, em detrimento da droga parental. Uma vez que a SMP parece ser decorrente da atividade dos metabólitos do 5-FU, e não do próprio, esse fato poderia justificar a maior sensibilidade das mãos em relação ao resto do corpo (MILANO et al. 2008). Ressalte-se que, ao contrário de FBAL, DFHU apresenta alguma atividade citotóxica direta, o que o aponta como candidato a enzima responsável pela SMP. Contudo, a exposição de células HaCaT, uma linhagem de queratinócitos humanos, a DFHU e FBAL não mostrou uma atividade citotóxica relevante (FISCHEL et al. 2004).

Os resultados do segundo estudo, conduzido na Universidade de Yale, nos EUA, vieram de encontro aos dados do grupo italiano. Os níveis de RNA mensageiro de TP e DPD, assim como a razão dos dois valores, foram obtidos em 33 pacientes com câncer de pâncreas submetidos a terapia com capecitabina. Não houve diferença significativa nos níveis de TP, DPD ou na razão TP/DPD entre os pacientes com presença vs. ausência de SMP (SAIF et al. 2007). Esses dados contraditórios reforçam a necessidade de estudos adicionais para elucidar o mecanismo da SMP induzida pela capecitabina.

O manejo da SMP precipitada pela capecitabina baseia-se na interrupção da medicação seguida, quando necessário, de redução da dose. A descontinuação da

droga geralmente leva à resolução dos sintomas ao longo de 7 a 14 dias, e as subsequentes reduções de dose previnem de maneira eficaz a recorrência da síndrome (GRESSETT et al. 2006). Existem algoritmos de tratamento que orientam o clínico a tomar decisões terapêuticas (Quadro 7).

O surgimento da SMP pode ser prevenido por mudanças no estilo de vida. Recomenda-se evitar extremos de temperatura, roupas e sapatos apertados, exercícios vigorosos e o uso de anestésicos tópicos e cremes contendo difenidramina. Algumas poucas medidas de suporte têm-se provado úteis no controle de sintomas iniciais da SMP, tais como o uso de emolientes e compressas frias e evitar fricção ou pressão exagerada nos locais afetados. Alguns estudos sugerem que um unguento contendo o antisséptico sulfato de hidroquinolina, o uso concomitante de amifostina endovenosa, o emprego de corticoterapia tópica ou sistêmica ou a aplicação local de ureia a 12,5% podem ser úteis no manejo da SMP induzida por quimioterápicos. O uso de adesivo de nicotina, cujo efeito vasoconstritor sobre a pele pode reduzir a oferta cutânea do 5-FU, mostrou-se útil em relato de caso (GRESSETT et al. 2006).

A intervenção anti-SMP com resultados mais consistentes na literatura parecia ser a utilização de piridoxina, em doses de 50 mg/dia a 300 mg/dia. Estudo japonês comparou a incidência de SMP em 38 pacientes tratados com a vitamina no momento do diagnóstico da síndrome com dados históricos de 40 doentes do mesmo centro, para os quais a piridoxina não foi oferecida. A incidência de SMP foi menor no grupo experimental (52% vs. 82%, $p<0,01$) (YOSHIMOTO et al. 2009). Estudo retrospectivo com 198 pacientes não identificou redução do risco de SMP com o uso preventivo de piridoxina; por outro lado, uma vez instalada a síndrome, uma maior proporção de pacientes que receberam a vitamina reportou redução dos sintomas

quando comparados aos que não utilizaram a droga (65% vs. 12%, $p<0,001$) (MORTIMER et al. 2003). Contudo, o papel da piridoxina foi definitivamente colocado sob suspeita com um estudo randomizado que incluiu 360 pacientes no qual se concluiu que o emprego da droga não reduziu a incidência de SMP e não foi capaz de minimizar os sintomas em doentes com a síndrome instalada (KANG et al. 2010).

Portanto, apesar de alguns estudos pequenos e não-controlados sugerirem benefício com medidas anti-SMP, os dados são pouco consistentes e as intervenções são insuficientes para aliviar os sintomas das reações severas, de forma que a interrupção do tratamento e as reduções de dose permanecem sendo o alicerce do manejo da síndrome (SCHEITHAUER e BLUM 2004).

Ao identificar que os sinais clássicos da inflamação – dor, rubor, edema e calor – estão presentes na SMP, Lin e cols. propuseram que a síndrome pudesse decorrer de um processo inflamatório, dependente da hiperexpressão da ciclo-oxigenase-2 (COX-2). Para testar a hipótese, investigaram retrospectivamente a incidência e severidade da SMP em 67 pacientes tratados com capecitabina com ou sem celecoxibe, um inibidor específico da COX-2. O grupo que recebeu a fluoropirimidina e o anti-inflamatório teve uma frequência significativamente menor de SMP $\geq$ grau 1 (12,5% vs. 34,3%, $p=0,037$) e uma redução expressiva, apesar de não significativa, na SMP $\geq$ grau 2 (3,1% vs. 17,1%, $p=0,11$) (LIN et al. 2002). Embora os resultados sugiram a participação do processo inflamatório na gênese da SMP, não há evidências que sustentem esta hipótese de forma definitiva (LASSERE e HOFF 2004).

1.6 ESTUDO DA SENSIBILIDADE

Como mencionado anteriormente, a graduação da SMP precipitada pela capecitabina é realizada através de parâmetros clínicos como a presença de dor, disestesia, bolhas e ulceração (Quadro 3). É uma forma de quantificar a síndrome que tem se mostrado útil; contudo, é uma avaliação subjetiva, sujeita a variabilidade interobservador, e que é pouco capaz de documentar a presença de pequenas alterações de sensibilidade. Esses aspectos limitam o emprego das escalas como forma de graduar a SMP e, especialmente, constituem-se em um obstáculo para a avaliação da eficácia de fármacos que venham a atenuar a ocorrência da síndrome.

Existem numerosas técnicas de avaliação nociceptiva úteis para refinar o estudo da dor. Ao quantificar a sensação dolorosa, tais métodos permitem medir de forma clara o impacto de intervenções farmacológicas antiálgicas. Pode-se avaliar a dor espontânea, através da delimitação da área de sensibilidade anormal e da graduação subjetiva, ou a dor evocada por diversos estímulos (Quadro 5) (JENSEN e BARON 2003).

A dor evocada por estímulo pontual é predominantemente mediada por pequenas fibras nervosas nociceptivas periféricas mielinizadas (fibras A δ), a partir de nociceptores e mecanorreceptores cutâneos de baixo limiar (ANGST et al. 2009). Um teste habitualmente utilizado para quantificar a dor evocada por estímulo pontual são os filamentos de von Frey, uma forma consagrada de avaliação nociceptiva. Consiste na utilização de vários monofilamentos de *nylon* de diferentes diâmetros que, quando aplicados na pele, exercem uma força constante, à proporção que o filamento se curva. Os filamentos são calibrados em escala logarítmica de 0,008 a

300 g. Os números em cada filamento, variando de 1,65 a 6,65, representam o logaritmo da força exercida, em miligramas (KEIZER et al. 2007).

Quadro 5 - Exemplos de avaliação de sintomas sensoriais positivos.

Sensação	Exame à Beira do Leito	Teste Laboratorial
Espontânea		
Parestesia	Grau (0-10)	Área em cm ² , grau (0-10)
Disestesia	Grau (0-10)	Área em cm ² , grau (0-10)
Paroxismos	Grau (0-10)	Limiar para evocação
Dor profunda	Grau (0-10)	Área em cm ² , grau (0-10)
Evocada		
Pelo Toque	Toque com escova	
Estática	Pressão mecânica	Dor evocada por pressão
Pontual	Picada	Filamentos de von Frey
Frio	Metal frio	Dor evocada pelo frio
Calor	Metal quente	Dor evocada pelo calor
Química	Capsaicina tópica	Capsaicina tópica

Fonte: Adaptado de JENSEN e BARON (2003).

Para determinar o limiar mecânico da dor (LMD) em humanos, inicialmente o filamento de menor diâmetro é aplicado de forma perpendicular à região da pele que se quer pesquisar. O indivíduo em estudo indica se o filamento proporciona sensação dolorosa; em caso negativo, o filamento imediatamente maior é utilizado, e assim sucessivamente até que seja documentada uma resposta positiva. O peso médio dos dois últimos filamentos estudados constitui o primeiro ponto de deflexão. Em seguida, o procedimento é realizado de forma reversa, utilizando filamentos de peso progressivamente menor, até que se registre uma sensação que não desperta dor; de forma similar, a média do peso dos dois últimos filamentos da sequência representa o segundo ponto de deflexão. As sequências ascendentes e descendentes são então

repetidas, até que sete pontos de deflexão sejam obtidos; a média dos valores representa o LMD do indivíduo (ANGST et al. 2009).

A metodologia convencional de von Frey tem sido criticada, contudo, devido à necessidade da realização de numerosos procedimentos para a obtenção do LMD e a problemas com a padronização dos filamentos. Uma adaptação dos filamentos de von Frey, denominada von Frey eletrônico, registra automaticamente o limiar de dor, em aferição única, além de minimizar as oscilações de registro devido a variações de umidade, comuns com a técnica clássica (VIVANCOS et al. 2004).

Em modelo pré-clínico com ratos, o método eletrônico de von Frey foi superior ao método convencional com filamentos na detecção da hipernocicepção induzida por carragenina e prostaglandina E_2 e da antinocicepção de analgésico não-esteroidais e dipirona (CUNHA et al. 2004). Um exemplo de aplicação prática do von Frey eletrônico em humanos é a avaliação do papel de anti-inflamatórios em modelos de hiperalgesia. Utilizando o método, CHASSAING et al. (2006) observaram que ibuprofeno, mas não paracetamol, é capaz de reverter o efeito hiperálgico promovido em modelo humano de injúria cutânea por congelamento.

2 JUSTIFICATIVA

A enorme incidência das neoplasias que constituem o principal alvo da capecitabina, os tumores de mama e colorretal, torna fundamental conhecer as características da droga, incluindo a dose ideal, os efeitos colaterais mais comuns e o manejo da toxicidade.

Está bem descrito uma variação geográfica do perfil de toxicidade da capecitabina – pacientes europeus parecem tolerar melhor a droga, ao passo que doentes norte-americanos são mais suscetíveis a eventos adversos graves do quimioterápico. Devido a isso, a dose habitualmente prescrita pelos oncologistas norte-americanos é inferior à recomendada em bula pelo fabricante. No Brasil, é habitual adotar a mesma redução de dose empregada pelos americanos, embora não haja publicações acerca do padrão de toxicidade da capecitabina em pacientes brasileiros.

O evento adverso mais comum da capecitabina, a síndrome mão-pé, é uma reação dermatológica pouco compreendida a qual, ainda que não seja fatal, resulta comumente em queda da qualidade de vida dos doentes. Apesar de acometer metade dos pacientes que utilizam a capecitabina e de ser a intercorrência que mais comumente exige a suspensão da droga, pouco se sabe sobre seu mecanismo fisiopatogênico. As evidências, até o momento, são inconclusivas, e nenhuma medida terapêutica – exceto a interrupção da medicação e a redução de sua dose – é capaz de controlar os sintomas satisfatoriamente. Ademais, ainda que se sugira que a

redução da dose da capecitabina seja capaz de manter a atividade da droga, existem dúvidas a esse respeito.

É possível que o estudo histopatológico de amostras de pele palmar ou plantar de pacientes com síndrome mão-pé induzida pela capecitabina indique a presença de marcadores teciduais característicos da condição, o que viria a trazer luz sobre o mecanismo de desenvolvimento da síndrome. A maior parte dos estudos afins publicados na literatura analisou doentes com SMP induzida por outras drogas, de forma que seria importante comparar os achados da síndrome precipitada pela fluoropirimidina oral com a decorrente do uso de outros quimioterápicos.

A graduação da SMP induzida pela capecitabina é realizada de forma subjetiva, a partir dos achados clínicos e das queixas do paciente em terapia. O emprego de um método objetivo de quantificação da hiperestesia precipitada pela droga pode ser útil como instrumento preditivo do desenvolvimento da síndrome ou como ferramenta na elaboração de fármacos que ajudem a controlar os sintomas.

A compreensão do mecanismo através do qual a SMP se desenvolve é importante para definir formas de prevenir e tratar a síndrome, evitando interrupções de tratamento e reduções de dose que podem interferir no resultado da terapêutica antineoplásica.

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO PRINCIPAL

Este estudo tem como objetivo primário avaliar prospectivamente a incidência, as características clínicas e patológicas e a hiperalgesia da síndrome mão-pé induzida por capecitabina em uma amostra de pacientes portadores de câncer de mama ou colorretal tratados com capecitabina em monoterapia.

3.2 OBJETIVOS SECUNDÁRIOS

1. Analisar o perfil de toxicidade da dose convencional de capecitabina nos pacientes do Hospital do Câncer do ICC;
2. Estimar a incidência de SMP, em seus diversos graus de severidade, nos pacientes da população incluída;
3. Avaliar de forma quantitativa a hiperalgesia precipitada pela capecitabina.
4. Estudar histologicamente as alterações cutâneas dos pacientes portadores de SMP severa;
5. Analisar a expressão de interleucina-1 (IL-1), fator de necrose tumoral (TNF)- α , óxido nítrico sintase induzida (iNOS), substância P e peptídeo relacionado ao gene da calcitonina (CGRP) à imunoistoquímica.

4 PACIENTES, MATERIAL E MÉTODOS

4.1 ELEGIBILIDADE

Critérios de inclusão:

- Pacientes com diagnóstico citológico ou histopatológico de câncer de mama ou colorretal, candidatos a tratamento com capecitabina
- *Performance Status*: ECOG entre 0 e 2 (Anexo 3)
- Expectativa de vida superior a 12 semanas
- Idade inferior a 75 anos
- Interesse voluntário em participar, confirmado pela assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Critérios de exclusão:

- Mais do que três linhas de quimioterapia prévias
- Diagnóstico de outra neoplasia em atividade (exceto carcinoma basocelular de pele)
- Doença sistêmica grave que possa interferir no andamento do tratamento e dos seus efeitos colaterais
- Alterações de sensibilidade pré-existentes
- Anormalidades cutâneas em mãos ou pés que dificultem a avaliação da toxicidade da capecitabina
- Insuficiência renal (*clearance* de creatinina <50 mL/min)

- Disfunção hepática (bilirrubina >2,0 mg/dL)
- Hipersensibilidade aos componentes do tratamento
- Mulheres com gestação ou aleitamento em curso

4.2 AVALIAÇÃO PRÉ-TRATAMENTO

Os pacientes elegíveis tiveram anamnese e exame físico colhidos pelo investigador no prazo de até duas semanas antes do início do tratamento. Foi dada ênfase à pesquisa de comorbidades cutâneas ou neurológicas e à realização de exame neurológico. A extensão da doença neoplásica foi avaliada pré-tratamento. Foram colhidos exames laboratoriais até sete dias antes do início do primeiro ciclo de quimioterapia, incluindo hemograma completo, creatinina e bilirrubina total e frações. Foi realizado um registro basal do limiar de dor mecânica (LMD) através de estímulos com um dispositivo eletrônico do tipo von Frey, conforme a metodologia descrita a seguir. Antes de cada ciclo foi realizado um hemograma completo.

4.3 PLANO DE TRATAMENTO

A dose utilizada de capecitabina no estudo foi a indicada em bula – 2500 mg/m²/dia, divididos em duas tomadas diárias, por 14 dias, seguidos por pausa de 7 dias. Recomendou-se que os comprimidos fossem ingeridos com água até 30 minutos após o fim de uma refeição. O Quadro 6 registra a dose diária da droga, conforme a superfície corpórea.

Mudanças na dose da capecitabina foram efetuadas de acordo com a presença de toxicidade clínica, em conformidade com as diretrizes internacionais (Quadro 7). Cada paciente foi orientado quanto ao uso de medidas de suporte para amenizar os efeitos cutâneos da capecitabina.

Quadro 6 - Dose de capecitabina, em miligramas, de acordo com a área de superfície corpórea.

Área de Superfície Corpórea (m ²)	Dose Por Administração (mg)
≤1,25	1500
1,26-1,37	1650
1,38-1,51	1800
1,52-1,65	2000
1,66-1,77	2150
1,78-1,91	2300
1,92-2,05	2500
2,06-2,17	2650
≥2,18	2800

Fonte: Adaptado da Xeloda (2002).

Os pacientes passaram em avaliação médica antes de cada ciclo, a cada três semanas, momento em que se realizava a análise da toxicidade do tratamento. Os eventos adversos foram graduados de acordo com o *Common Terminology Criteria for Adverse Events v3.0* (CTCAE), à exceção da SMP, que foi quantificada de acordo com o escore específico de SMP para estudos com capecitabina (Quadro 3). Novo ciclo de quimioterapia foi administrado para os pacientes com contagem de plaquetas >100.000/mm³ e neutrófilos >1500/mm³. Os doentes foram submetidos a avaliações de resposta à terapêutica, as quais foram documentadas de acordo com as diretrizes RECIST, a cada três ciclos de tratamento.

Quadro 7 - Ajustes de dose da capecitabina, conforme a toxicidade clínica.

Grau de Toxicidade (NCIC-CTC)	Durante um Curso de Terapia	Ajuste de Dose Para o Ciclo Seguinte (% da Dose Inicial)
Grau 1	Manter a dose	Manter a dose
Grau 2		
1º evento	Interromper até grau 0-1	100
2º evento	Interromper até grau 0-1	75
3º evento	Interromper até grau 0-1	50
4º evento	Suspender terapia	
Grau 3		
1º evento	Interromper até grau 0	75
2º evento	Interromper até grau 0	50
3º evento	Suspender terapia	
Grau 4		
1º evento	Avaliar individualmente	50

Fonte: Adaptado da Xeloda (2002)

4.4 AVALIAÇÃO QUANTITATIVA DA HIPERALGESIA

A quantificação da resposta hiperalgésica foi realizada através da aferição do LMD nas palmas das mãos antes do início do tratamento (registro basal) e em cada visita médica. Os valores do LMD foram determinados através de teste de sensibilidade cutânea, utilizando estímulos puntiformes com um dispositivo do tipo von Frey (analgesímetro) digital (Insight Equipamentos, Ribeirão Preto, Brasil). O dispositivo é posto em contato com a pele de forma perpendicular e aplica pressão crescente sobre o ponto de contato, em um sistema computadorizado; uma vez que o estímulo é caracterizado pelo paciente como doloroso, a avaliação é interrompida e a pressão exercida, medida em gramas, registrada (Figura 10).



Figura 10 - von Frey (analgesímetro) digital.

Foram efetuadas sete aferições em cada visita; o maior e o menor valor foram desprezados e a média aritmética das demais aferições constituiu o LMD de cada avaliação. Todos os testes foram realizados pelo mesmo investigador. Os resultados foram reportados como porcentagem de variação do LMD, tomando como referência o valor do registro basal pré-tratamento.

4.5 ESTUDOS HISTOLÓGICOS

Os pacientes que apresentaram SMP de grau 2 ou 3 foram submetidos a biópsia cutânea, realizada com *punch* (Figura 11). Foi realizada uma biópsia de 4 mm de diâmetro por paciente, na região palmar acometida.

As áreas da pele foram submetidas às medidas antissépticas pertinentes antes do procedimento e devidamente anestesiadas com lidocaína a 1%. Um pequeno

cilindro de pele foi removido. As peças foram submetidas a estudo histopatológico com a coloração hematoxilina-eosina. Para utilização como grupo controle, foram efetuadas biópsias de cadáveres chegados ao Serviço de Verificação de Óbitos do Ceará até seis horas após o falecimento, após a assinatura de Termo de Consentimento Livre e Esclarecido pelo familiar responsável (Anexo 2). O material foi inserido em solução de formol e, em seguida, incluído em parafina. Os cortes foram tratados com a coloração hematoxilina-eosina e examinados sob microscópio óptico.



Figura 11 - *Punch* metálico de 4 mm

O material foi submetido ainda à pesquisa da expressão de IL-1, TNF- α , iNOS, CGRP e SP por imunoistoquímica. As seções de tecido foram montadas em lâminas sialinizadas especiais (Probe on Plus-Thermo) para a técnica, a qual foi efetuada conforme a seguinte sequência: desparafinização e hidratação dos cortes; ativação imunogênica (98°C por 13 minutos); inibição da peroxidase endógena com peróxido de hidrogênio a 3% por 10 minutos; incubação com os devidos anticorpos primários policlonais (Santacruz Biotechnology); refrigeração noturna a 4°C; incubação com anticorpo biotinilado universal e, em seguida, com o complexo estreptoavidina-peroxidase (LSAB, Dako) durante 30 minutos; coloração pela adição de diaminobenzidina-peróxido; contra-coloração com hematoxilina de Mayer; e,

enfim, desidratação e montagem das lâminas. O material foi examinado ao microscópio Leica[®], e registros fotográficos dos achados mais significativos foram obtidos. As análises patológicas foram realizadas por examinador independente.

4.6 ANÁLISE ESTATÍSTICA

O cálculo do tamanho da amostra foi realizado a partir do número de aferições do limiar de dor necessário para detectar uma diferença de 15 pontos percentuais entre a variação do LMD dos grupos com SMP presente vs. SMP ausente. Considerando-se um nível de significância de 5%, um poder do teste de 80%, o desvio padrão, obtido a partir da análise das quarenta primeiras aferições da LMD, de 35, e a incidência de SMP de 50% dos doentes expostos à capecitabina, calculou-se que cada grupo deveria incluir 85 registros de sensibilidade, o que corresponde a um total de 170 aferições. Para tanto, prevendo, a partir dos dados publicados na literatura, um número mediano de 5 ciclos de quimioterapia por doente, foi estimada a necessidade de incluir 17 pacientes em cada grupo, ou 34 pacientes ao total. Uma vez que a incidência esperada de SMP de graus 2 e 3 é de cerca de 40%, planejou-se que um total de 14 doentes viriam a ser candidatos à realização de biópsia cutânea, um número que se considerou adequado para as pretensões do estudo de descrever qualitativamente as alterações histopatológicas induzidas pela capecitabina.

A sobrevida global foi definida como o tempo decorrido da assinatura do termo de consentimento até a data da morte por qualquer causa. Pacientes vivos no momento da conclusão do estudo foram censurados na data da última consulta de

seguimento. Definiu-se sobrevida livre de progressão como o tempo entre a inclusão na pesquisa e a documentação de progressão da doença ou morte por qualquer motivo. A variável foi censurada no momento da última consulta nos pacientes que se mantinham vivos e sem progressão. Chamou-se de benefício clínico (BC) a manutenção de resposta completa, resposta parcial ou doença estável por pelo menos 24 semanas desde o início da pesquisa. Foram utilizados os critérios RECIST para avaliação de resposta tumoral (THERASSE et al. 2000).

Sobrevida global e sobrevida livre de progressão foram analisados com o método de Kaplan-Meier, com uso do teste estatístico log-rank bicaudado para correlações entre os desfechos de sobrevida e o desenvolvimento de SMP ou a presença de BC. A correlação entre a presença de BC e o desenvolvimento de SMP ou o número de linhas de quimioterapia prévia foi estudada com o teste exato de Fisher, enquanto o estudo da significância estatística entre a variação do LMD e os desfechos foi efetuado com o teste *t* de Student. Para efeito de confirmação dos achados, efetuaram-se testes estatísticos adicionais, Tukey HSD e Bonferroni, para analisar a significância da associação entre o desenvolvimento de síndrome mão-pé e a variação do LMD.

Os exames histopatológicos de pacientes tratados com capecitabina foram comparados com as peças do grupo controle, e os resultados de cada variável analisado foram submetidos a tratamento estatístico com o teste exato de Fisher. Os achados imunoistoquímicos foram comparados com o teste de Mann-Whitney. A análise estatística foi realizada com o *software* “SPSS Statistics”, versão 17.0.

4.7 ÁREA DE INTERVENÇÃO GEOGRÁFICA

O estudo foi realizado no Hospital do Câncer do ICC, referência no tratamento de pacientes com câncer. A instituição possui 140 leitos. Conta com um andar dedicado à quimioterapia ambulatorial com enfermagem especializada e infraestrutura hospitalar para realização de exames laboratoriais e de imagem. Possui Unidade de Terapia Intensiva e equipe para acompanhamento domiciliar dos pacientes em cuidados paliativos. O Hospital conta com uma unidade de pesquisa clínica com equipe especializada e participa de protocolos multicêntricos de pesquisa clínica de nível internacional. É sede da Escola Cearense de Oncologia, instituição de ensino e pesquisa responsável por cursos de pós-graduação na área de Oncologia.

4.8 ASPECTOS ÉTICOS

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética do Hospital do Câncer do ICC. Os pacientes incluídos assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (Anexo 1), concordando espontaneamente em participar do estudo. As famílias dos pacientes identificados no Serviço de Verificação de Óbitos e biopsiados como grupo controle também assinaram um termo de consentimento específico (Anexo 2). Os procedimentos e testes utilizados são considerados de rotina na área médica. Este estudo seguiu os padrões de aconselhamento de pesquisas em seres humanos, em conformidade com as recomendações de Boas Práticas Clínicas.

4.9 IMPACTO PREVISTO

Acredita-se ser possível, uma vez estudados os aspectos patológicos da síndrome mão-pé induzida pela capecitabina, obter novas ferramentas terapêuticas para o manejo da complicação, tendo por meta prevenir a ocorrência da síndrome ou, caso ela já esteja instalada, evitar seu agravamento. Com isso, poderia-se dispensar a interrupção e a redução da dose do quimioterápico e oferecer ganho em qualidade de vida para os pacientes. Tem-se por plano, ainda, validar o método de quantificação da resposta hiperalgésica precipitada pela capecitabina através de estímulos com um dispositivo eletrônico do tipo von Frey, o que pode ser útil na identificação das alterações de sensibilidade e pode servir como ferramenta no desenvolvimento de abordagens de controle da SMP. Do ponto de vista clínico, planeja-se correlacionar a eficácia e a segurança da capecitabina em nosso meio com a atividade prevista da droga, de forma a obter evidência para sustentar o emprego do quimioterápico, nas indicações e dose sugeridas, em pacientes locais.

5 RESULTADOS

5.1 CARACTERÍSTICAS DOS PACIENTES

Foram incluídos 35 pacientes no estudo, que permitiram a realização das 170 aferições do LMD planejadas, ao longo do tratamento. Desse total de doentes, cinco foram excluídos da análise final de toxicidade devido a: perda de seguimento após o primeiro ciclo de terapia (dois pacientes); morte súbita por complicação tromboembólica antes do início da capecitabina (um paciente); tratar-se de paciente em início de terapia (um doente); ou devido à prescrição de dose inicial da capecitabina inferior à recomendada no estudo (um doente).

Do total de pacientes, incluíram-se 24 (69%) doentes com câncer de mama e 11 (31%) portadores de câncer colorretal. A população foi enriquecida de doentes com uma ou duas linhas de terapia prévia, conforme evidenciado nas Figuras 12 e 13. Houve 87% de pacientes com câncer de mama tratados anteriormente com antracíclicos, e 75% expostos tanto a antracíclico quanto a taxane (Figura 12). De forma similar, 91% dos doentes com câncer colorretal haviam sido submetidos a pelo menos uma linha de quimioterapia (Figura 13).

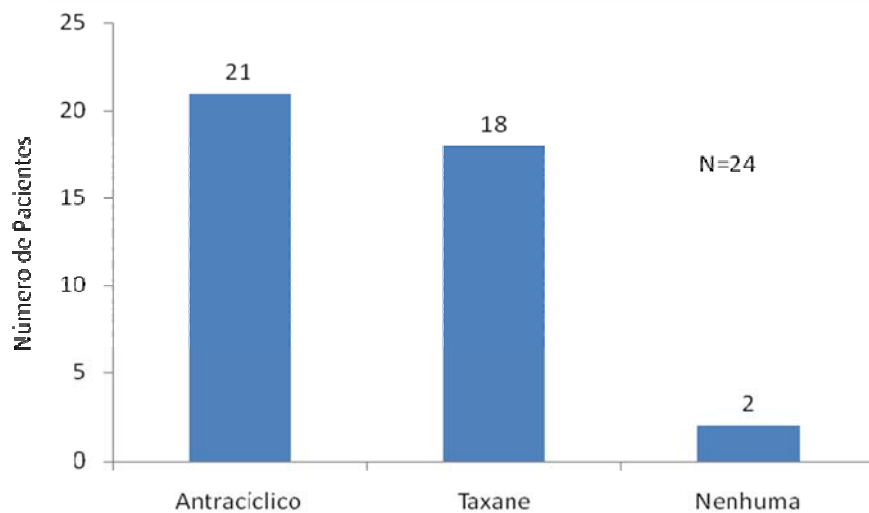


Figura 12 - Terapias anteriores das pacientes com câncer de mama incluídas.

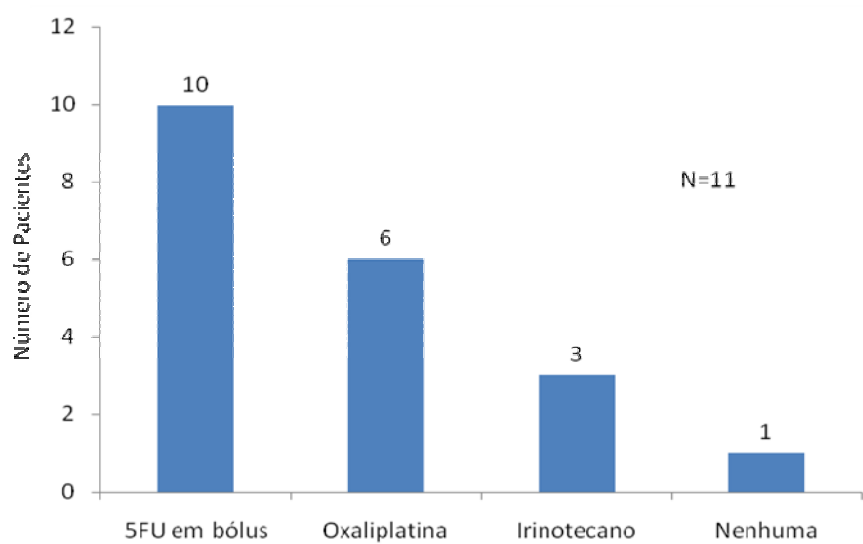


Figura 13 - Terapias anteriores dos pacientes com câncer colorretal incluídos.

5.2 TOXICIDADE CLÍNICA

Os pacientes analisados utilizaram entre um e nove ciclos de terapia, com uma mediana de 4 ciclos (Figura 14). Destaca-se que 30% dos doentes tiveram a quimioterapia suspensa após o primeiro ou segundo ciclo, o que refletiu a alta incidência de eventos adversos proibitivos, como encefalopatia grave, e de progressão precoce da doença, normalmente nos pacientes com *performance status* inicial (ECOG) 2.

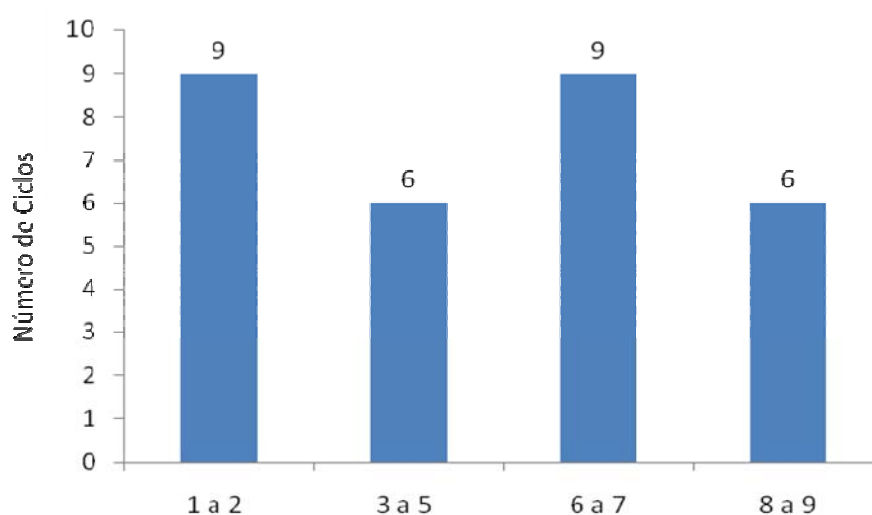


Figura 14 - Número de ciclos de capecitabina por paciente.

Os eventos adversos mais frequentes foram SMP (67%), diarreia (37%), náusea (37%), fadiga (30%), vômitos (23%), dispepsia (20%) e mucosite (20%). Foram identificados 17 pacientes com eventos adversos de graus 3 e 4, ou 56% do total de doentes. Identificamos, como mencionado, dois casos de encefalopatia de grau 3 secundária à capecitabina. Como consequência desses achados, 63% dos

doentes tiveram de ser submetidos a reduções de dose da capecitabina. Em 12% dos pacientes, a toxicidade exigiu a descontinuação da terapia.

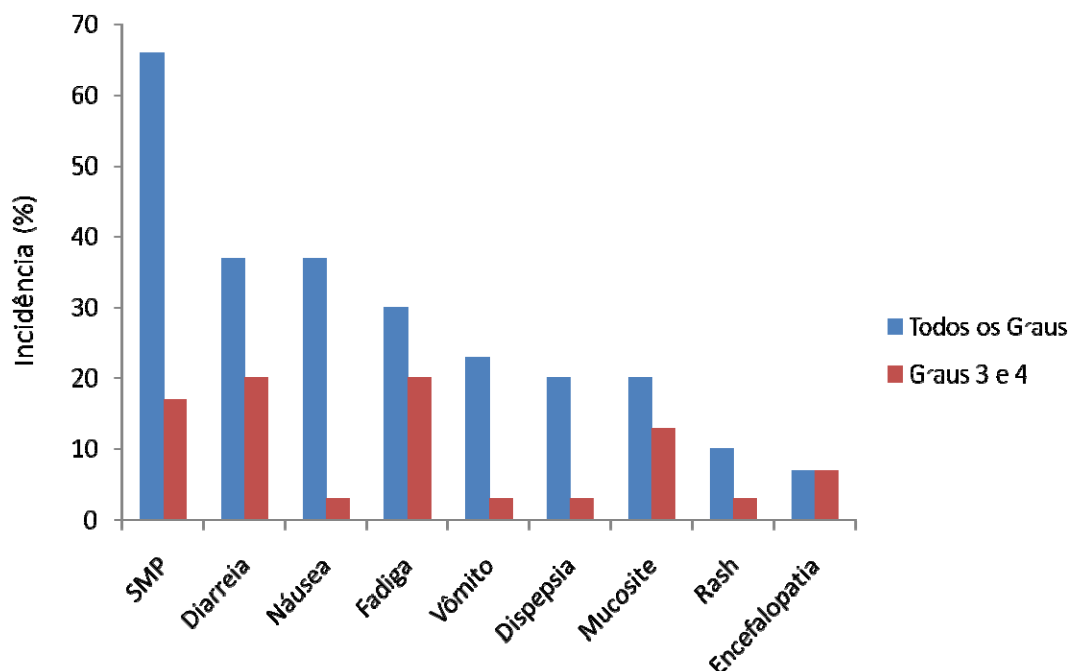


Figura 15 - Incidência de eventos adversos após o tratamento com capecitabina.

Na análise de todos os pacientes, por intenção de tratar, encontramos uma incidência de 67% de SMP, com 17% de eventos grau 3 (Figuras 15 e 16). Quando selecionamos os doentes que se submeteram a pelo menos dois ciclos de capecitabina, com o intuito de minimizar a influência dos pacientes que tiveram a quimioterapia interrompida precocemente, a incidência de SMP sobe para 77%.

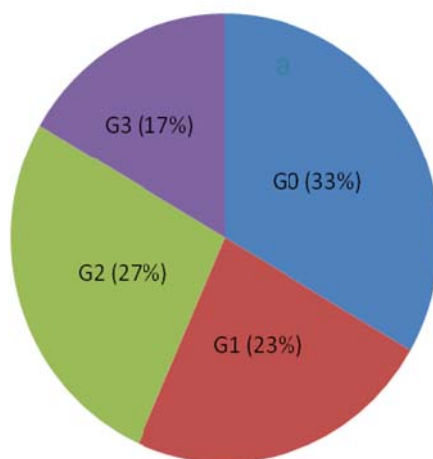


Figura 16 - Graduação da síndrome mão-pé em todos os pacientes.

O surgimento da SMP se deu rapidamente após o início da terapia, com uma mediana de um ciclo de quimioterapia até o diagnóstico (Figura 17).

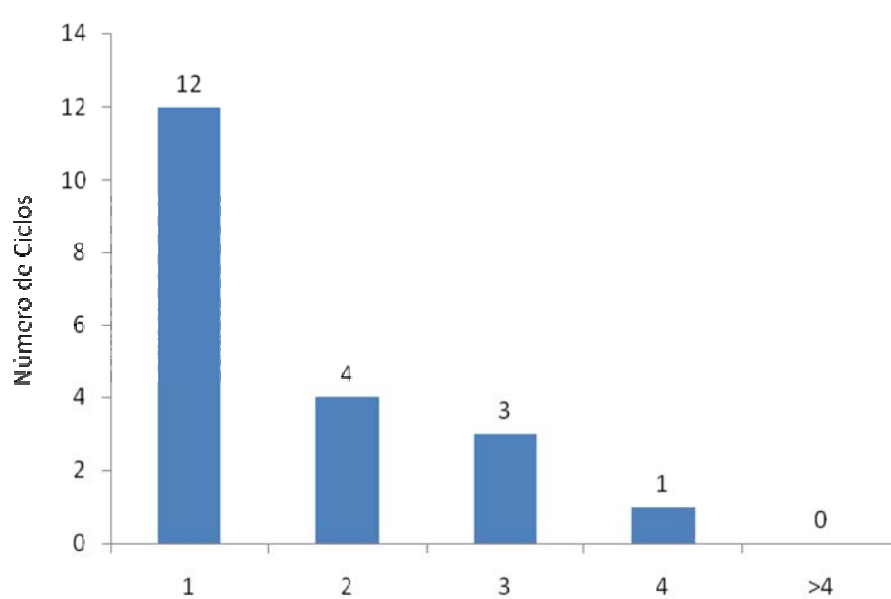


Figura 17 - Momento do diagnóstico da síndrome mão-pé, de acordo com o número de ciclos.

5.3 ESTUDO DA SENSIBILIDADE

Ao longo do tratamento dos 35 pacientes incluídos, foi efetuado um total de 170 aferições de sensibilidade com o dispositivo de von Frey. Os dados mostram que, nos pacientes nos quais se diagnostica SMP, existiu uma redução média do limiar mecânico de dor em relação ao basal de 17,8% ($p=0,014$, teste t de Student). Nos doentes sem alterações cutâneas, por outro lado, o LMD não sofreu modificação significativa (Figura 18).

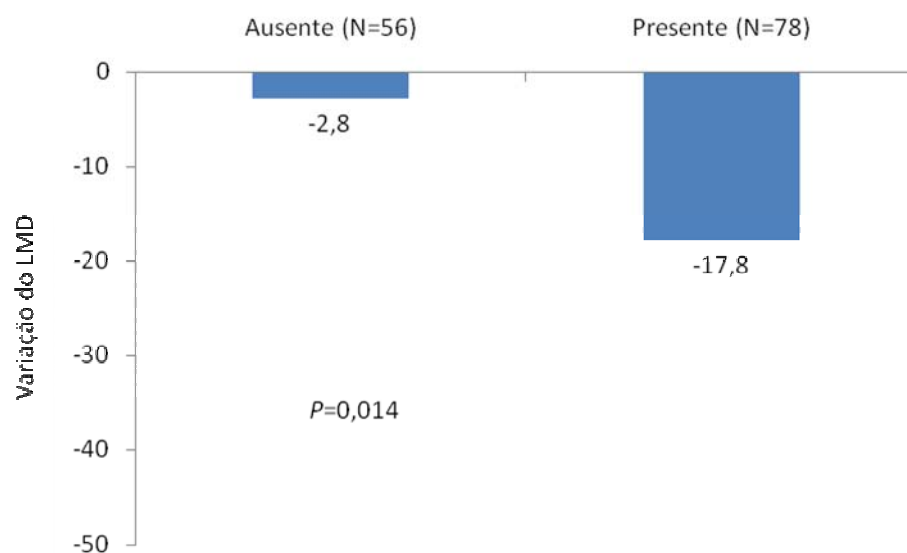


Figura 18 - Variação do limiar mecânico da dor, de acordo com a presença de síndrome mão-pé.

A alteração do LMD parece se correlacionar com a intensidade clínica da SMP (Figura 19). Nos pacientes com SMP grau 0, grau 1 e grau 2, observamos uma redução progressiva da LMD, que atinge significância estatística quando se comparam os grupos com SMP grau 0 vs. grau 2 ($p<0,001$) e grau 1 vs. grau 2

($p < 0,001$) (testes t de Student, Tukey HSD e Bonferroni). Nos pacientes com SMP grau 3, por outro lado, não houve uma maior modificação do LMD em relação aos doentes com SMP grau 2.

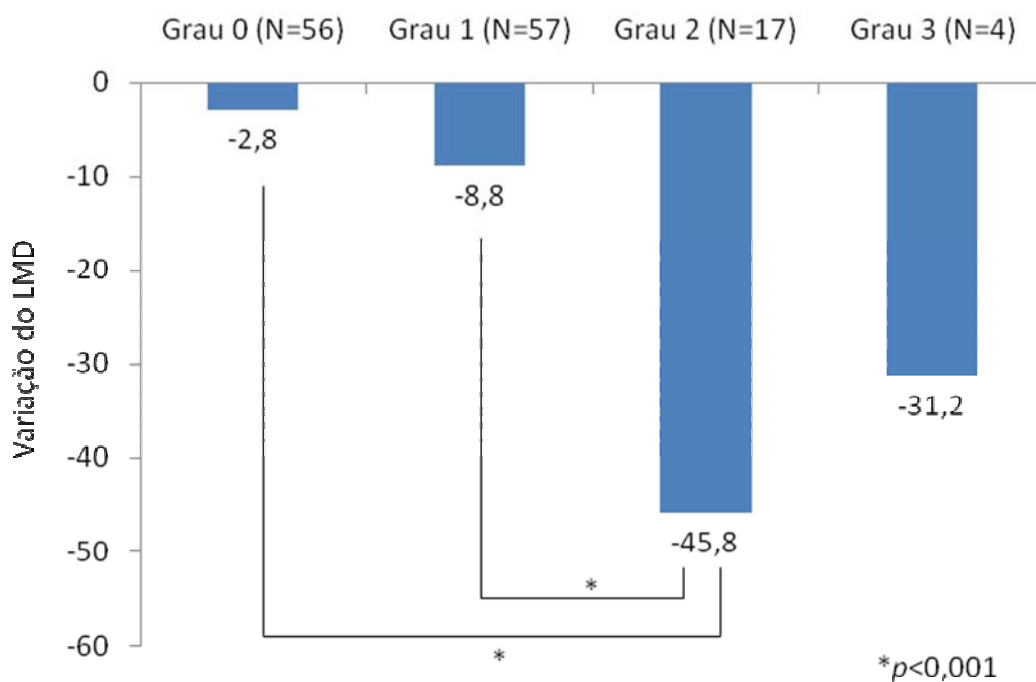


Figura 19 - Variação do limiar mecânico da dor, de acordo com a graduação da síndrome mão-pé. G, grau; LMD, Limiar Mecânico da Dor.

A resolução clínica da SMP está associada a um aumento não-significativo do LMD, conforme demonstrado na Figura 20 ($p=0,30$) (teste t de Student).

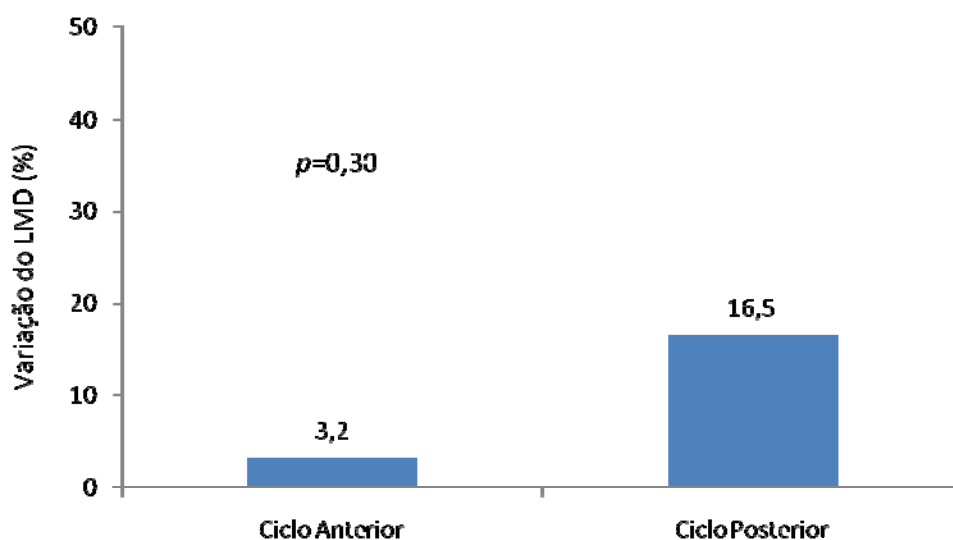


Figura 20 - Modificação do limiar mecânico da dor no ciclo da resolução da síndrome mão-pé em relação ao ciclo anterior.

Procurou-se definir, a partir dos dados do estudo da sensibilidade, mecanismos para identificar os pacientes mais suscetíveis ao desenvolvimento da SMP. O valor absoluto do LMD basal, medido em gramas, não foi capaz de predizer os pacientes que viriam a manifestar a síndrome; os dois grupos de doentes, os que desenvolveram e que não desenvolveram SMP, tiveram LMD basais semelhantes (Figura 21).

Outra análise de subgrupo avaliou se a variação do LMD entre a aferição basal e a medida após o primeiro ciclo é capaz de predizer os pacientes que virão a desenvolver SMP subsequentemente (Figura 22). Observamos uma redução na LMD entre os pacientes que viriam a desenvolver SMP em algum momento posterior do tratamento (-2% vs. -18%), que não atingiu significância estatística ($p=0,07$) (teste t de Student).

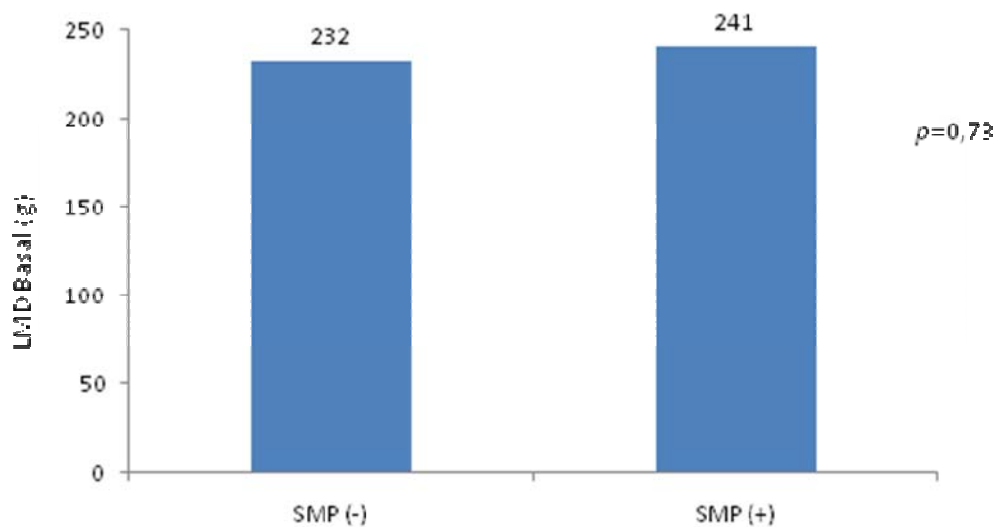


Figura 21 - Limiar mecânico da dor basal, de acordo com o desenvolvimento subsequente de SMP.

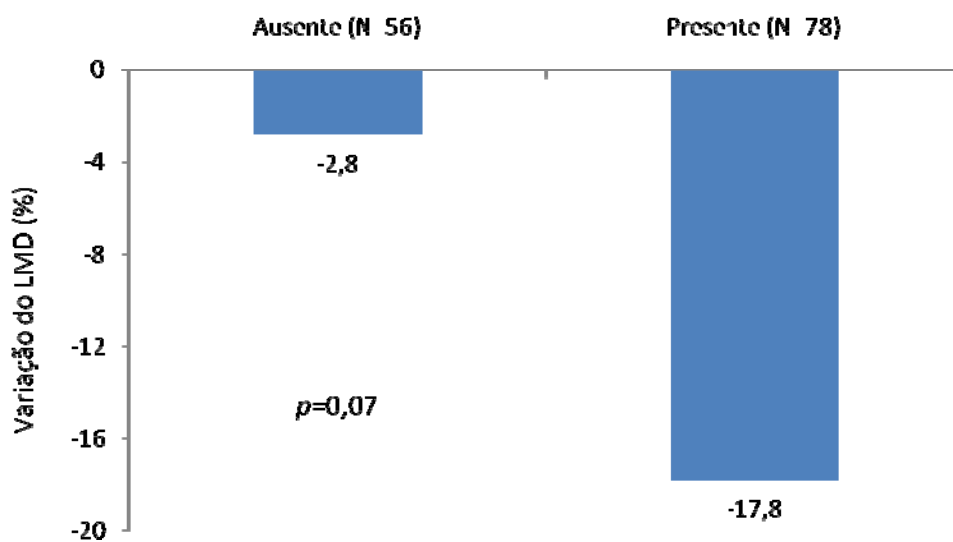


Figura 22 - Variação do limiar mecânico da dor entre o primeiro e o segundo ciclos de terapia, entre os pacientes sem síndrome mão-pé até então.

5.4 EFICÁCIA

Ainda que o objetivo primário do estudo tenha sido a análise da toxicidade da capecitabina e que os pacientes incluídos tenham constituído um grupo bastante heterogêneo, captaram-se dados de eficácia para análise.

Foi observada uma taxa de resposta de 17% entre os pacientes tratados (Figura 23). A taxa de benefício clínico (BC), definida como a proporção de pacientes com controle da doença por um período mínimo de 24 semanas, foi de 41%.

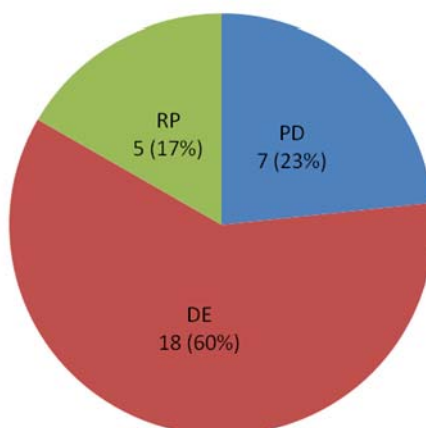


Figura 23 - Dados de eficácia da capecitabina. RP, Resposta Parcial; DE, doença estável; PD, Progressão de Doença.

A SLP mediana foi de 5,7 meses (Figura 24), enquanto a SG foi de 17 meses (Figura 25). Não houve diferença entre os pacientes com primário de câncer de mama e câncer colorretal, no que se refere a SLP ($p=0,27$) ou SG ($p=0,74$). Conforme previsto, a presença de BC correlacionou-se com maior SLP (10,2 vs. 3,7 meses, $p<0,001$ [teste log-rank]).

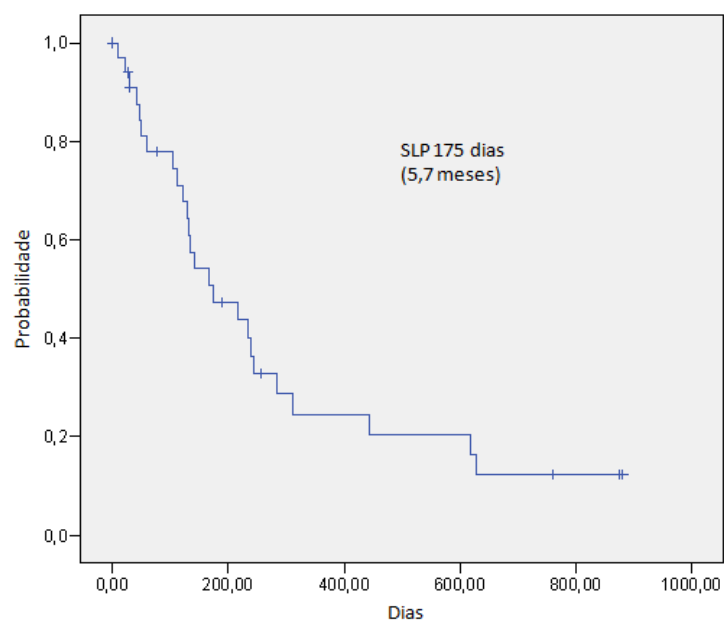


Figura 24 - Curva de Sobrevida Livre de Progressão (SLP).

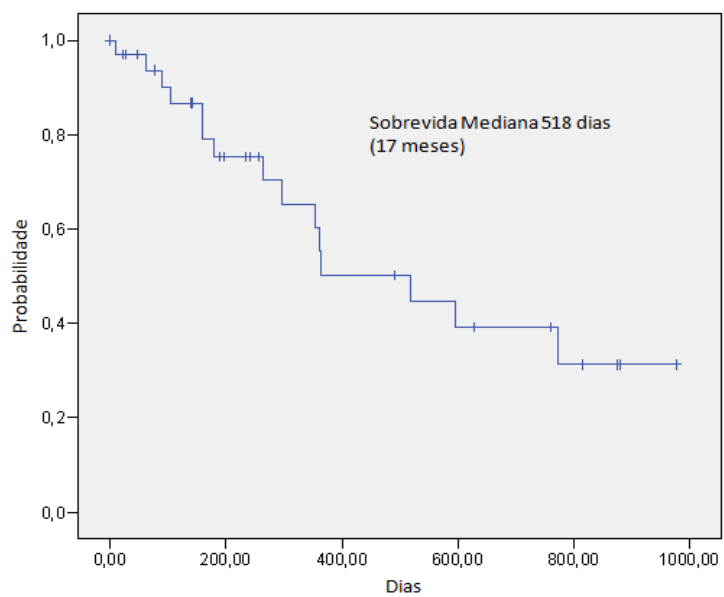


Figura 25 - Curva de Sobrevida Global.

Foi estudada a correlação entre BC e desenvolvimento de SMP (Figura 26). Observou-se que, dentre os pacientes com a presença da síndrome, 65% obtiveram BC. Por outro lado, nenhum dos pacientes sem SMP obteve benefício clínico com a quimioterapia ($p<0,001$; teste exato de Fisher). Sugere-se, portanto, que a presença de SMP é um fator preditivo de resposta à capecitabina.

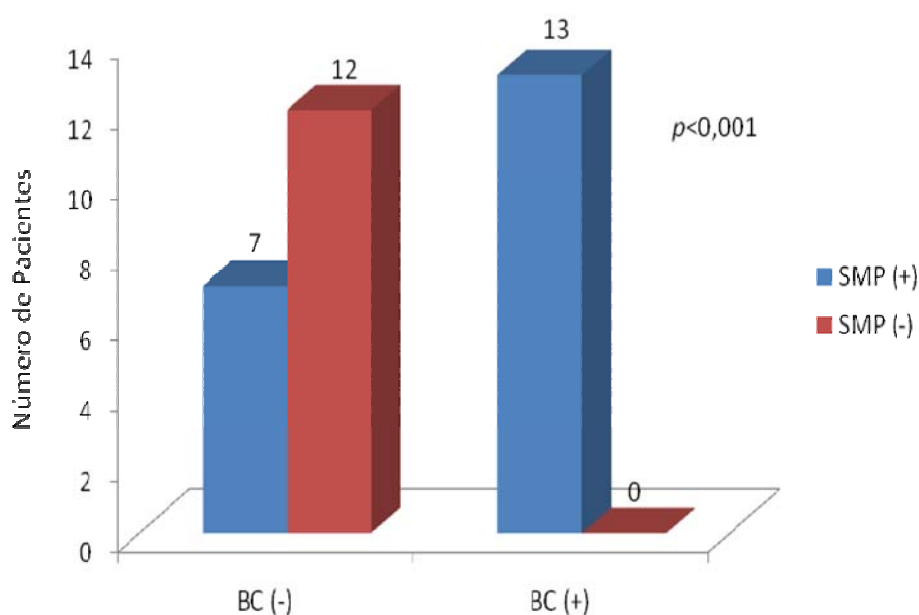


Figura 26 - Presença de benefício clínico (BC) com a terapia com capecitabina, de acordo com a presença de síndrome mão-pé (SMP).

De forma semelhante, observamos a SLP dos doentes, de acordo com a presença de SMP. Os pacientes com a síndrome tiveram uma SLP mediana de 235 dias (7,7 meses), contra 59 dias (1,9 mês) nos doentes que não desenvolveram SMP (Figura 27). A diferença foi estatisticamente significativa ($p=0,042$, teste log-rank).

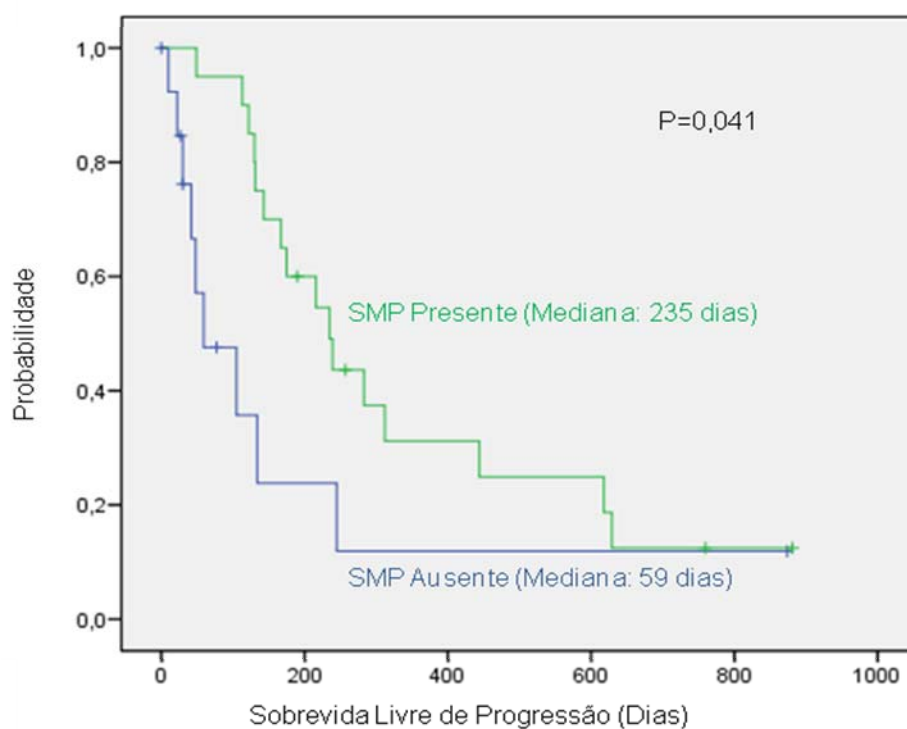


Figura 27 - Sobrevida Livre de Progressão, de acordo com a presença de síndrome mão-pé (SMP).

O cruzamento dos dados de BC com o número e o tipo de quimioterápicos utilizados previamente mostrou que, nas pacientes com câncer de mama tratadas anteriormente apenas com antracíclicos, a taxa de benefício clínico foi de 75%. Em contraste, as doentes submetidas a duas ou mais linhas de quimioterapia tiveram uma taxa de BC de apenas 37% (Figura 28). Esses dados estão de acordo com a previsão de redução da quimiossensibilidade em pacientes politratados; contudo, não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos ($p=0,25$; teste exato de Fisher), o que parece ser reflexo do pequeno número de pacientes incluídas nessa subanálise.

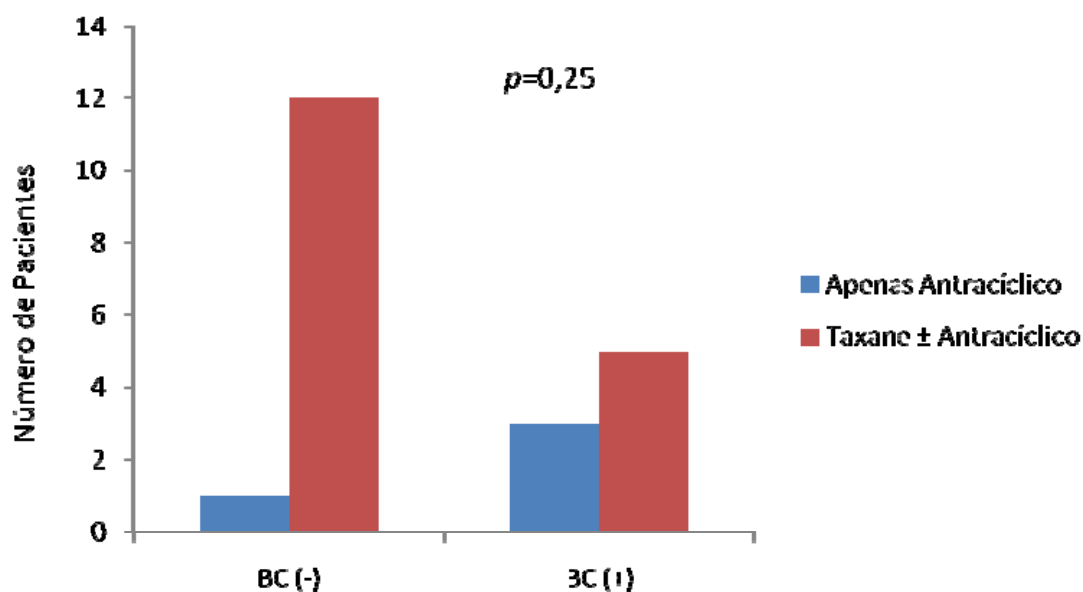


Figura 28 - Presença de benefício clínico com a terapia com capecitabina, de acordo com as terapias prévias, em pacientes com câncer de mama.

5.5 ESTUDO HISTOLÓGICO

Foi efetuado um total de nove biópsias da palma da mão de pacientes com síndrome mão-pé, das quais oito eram de pacientes com SMP grau 2 e uma de paciente com SMP grau 3. Os exames foram comparados com oito biópsias cutâneas de cadáveres, realizadas na mesma localização e com a mesma metodologia. A Tabela 4 resume os achados histológicos encontrados nos dois grupos. Os dados do grupo de pacientes expostos à quimioterapia e do grupo controle foram submetidos a análise estatística através do método exato de Fisher.

As peças de pacientes com SMP exibiram diversas anormalidades patológicas, enquanto as biópsias do grupo controle não apresentaram alterações relevantes. Já ao menor aumento, a comparação das amostras evidencia a diferença

entre os grupos, com presença de infiltrado inflamatório nos doentes expostos à capecitabina, mas não nos pacientes do grupo controle (Figura 29). Foram identificadas alterações inflamatórias nas peças, com infiltrado mononuclear leve a moderado em oito dos nove doentes com SMP ($p<0,01$), dilatação vascular em cinco deles ($p<0,01$), e edema da derme papilar em três ($p=0,29$) (Figuras 29 e 30). Dermatite de interface foi um achado frequente ($p<0,01$).

Foram documentados distúrbios da estratificação epidérmica nos pacientes com a síndrome. Houve perda de definição e queratinização inapropriada (disqueratose) do estrato granuloso ($p<0,01$), além de hiperplasia epidérmica ($p=0,08$) e de paraqueratose, definida como a retenção do núcleo celular no estrato córneo, normalmente anuclear ($p=0,47$) (Figuras 29 e 30).

Tabela 4 - Características histológicas encontradas nos pacientes com síndrome mão-pé e comparação com os pacientes do grupo controle.

Característica	Casos									Controles								p
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	1	2	3	4	5	6	7	8	
Graduação Clínica da Síndrome	2	2	2	2	2	2	2	2	3	0	0	0	0	0	0	0	0	NA
Dilatação vascular	+	+	+	+	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	0,02
Degeneração hidrópica focal	+	+	-	+	-	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	<0,01
Infiltrado inflamatório	+	+	+	-	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	<0,01
Siringometaplasia escamosa écrina	+	-	+	-	-	-	+	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	0,08
Edema de derme papilar	+	+	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,29
Núcleos atípicos na camada basal	+	+	+	-	+	+	+	+	+	-	-	-	+	-	-	-	-	<0,01
Necrose de queratinócitos	+	+	+	+	-	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	<0,01
Dermatite de interface com poucos linfócitos	+	+	+	+	-	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	<0,01
Necrose extensa da epiderme	-	-	-	+	-	-	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,20
Degeneração reticular na derme superficial	+	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,47
Espongiose	-	+	-	+	-	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	<0,01
Acantólise	-	+	-	+	-	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	<0,01
Disqueratose	-	-	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	<0,01
Queratinócitos apoptóticos	-	-	-	+	-	-	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	0,08
Paraqueratose	-	-	-	-	-	+	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,47
Incontinência pigmentar	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	1,00
Hiperplasia epidérmica	+	-	-	+	-	+	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	0,08

+, Presente; -, ausente; NA, Não Aplicável.

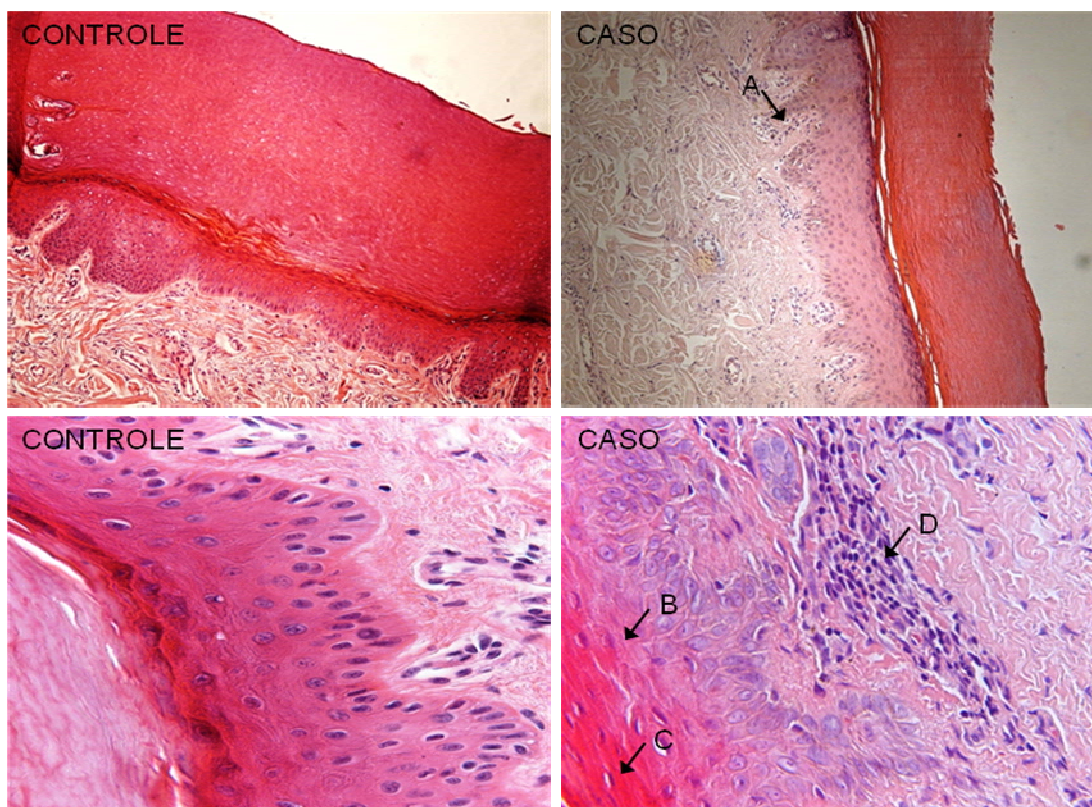


Figura 29 - Biópsia cutânea de pacientes com síndrome grau-pé grau 2 (à direita), em comparação com amostras do grupo controle (à esquerda). À menor magnificação (100 vezes), acima, observa-se o infiltrado mononuclear na derme papilar do paciente tratado com a capecitabina (A). À maior magnificação (400 vezes), abaixo, identifica-se distúrbio da estratificação epidérmica no paciente tratado, em comparação com a amostra do grupo controle. B) Perda e queratinização do estrato granuloso. C) Retenção do núcleo no estrato córneo (paraqueratose). D) Infiltrado inflamatório mononuclear.

Anormalidades nos queratinócitos foram comumente observadas. As peças dos pacientes tratados apresentaram necrose ($p<0,01$) e apoptose dos queratinócitos ($p=0,08$), além de núcleos atípicos no estrato basal (Figuras 30 e 31) ($p<0,01$).

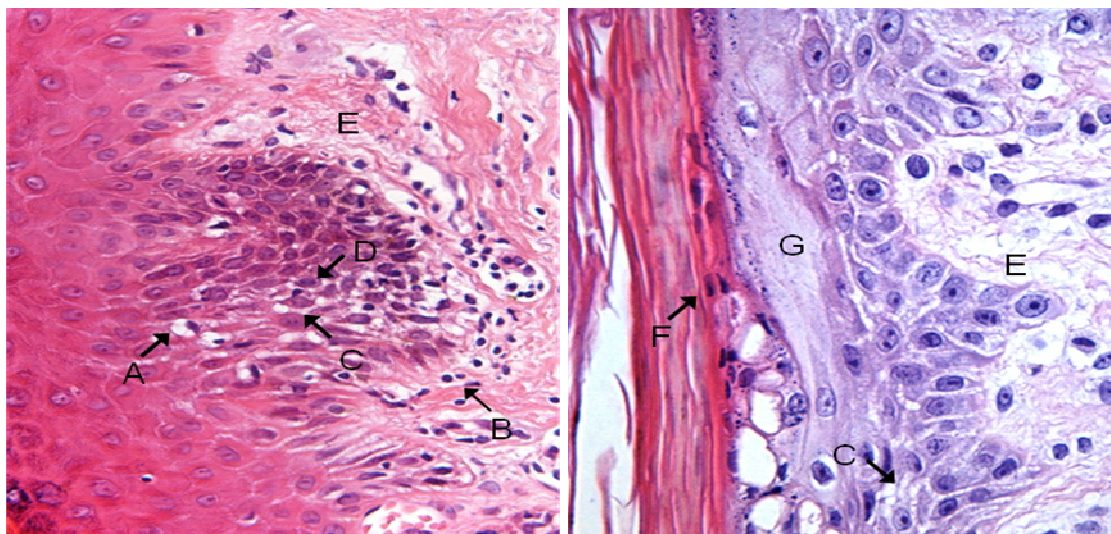


Figura 30 - Achados histológicos em paciente com síndrome mão-pé grau 2. A) Degeneração hidrópica focal. B) Infiltrado inflamatório mononuclear. C) Acanbólise e espongiose. D) Núcleo atípico na camada basal. E) Edema da derme papilar. F) Paraqueratose. G) Necrose do estrato granuloso.

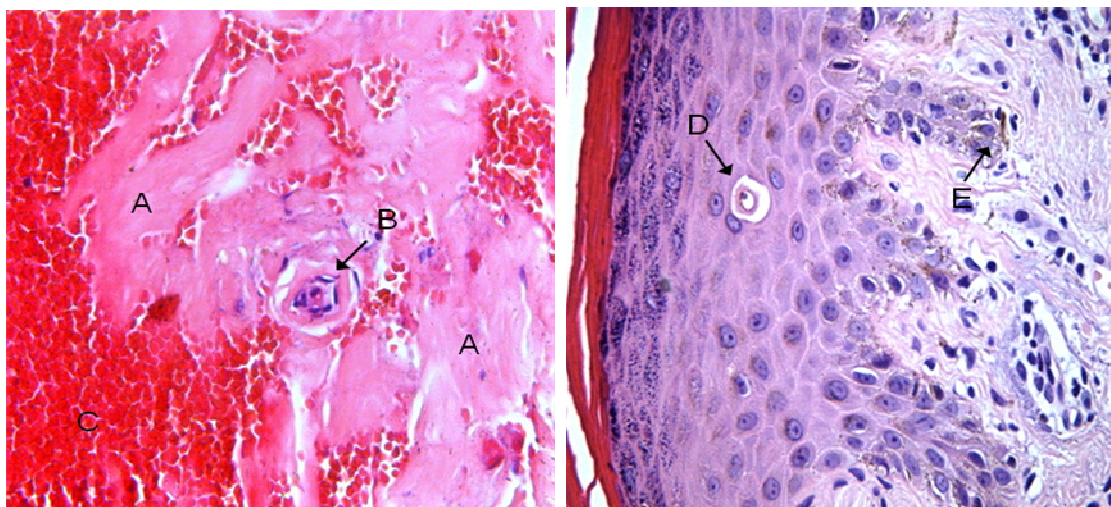


Figura 31 - Biópsias cutâneas de pacientes com síndrome mão-pé grau 2 (à esquerda) e grau 3 (à direita). A) Necrose extensa em derme. B) Siringometaplasia escamosa écrina. C) Sangramento. D) Célula apoptótica. E) Incontinência pigmentar.

Acantólise, definida pela perda das conexões entre os queratinócitos, espongiose, ou edema intercelular da epiderme, e degeneração hidrópica focal foram significativamente mais identificados nos pacientes do grupo exposto à quimioterapia ($p<0,01$) (Figura 30). Em quatro pacientes do grupo tratado, foi identificada a substituição do epitélio cilíndrico de grande parte das glândulas sudoríparas écrinas por epitélio pavimentoso (siringometaplasia escamosa écrina) ($p=0,08$) (Figura 31).

Em um dos pacientes incluídos no estudo, observou-se o desenvolvimento de *rash* difuso, especialmente em face, tronco e membros superiores, um evento adverso bem descrito com o uso das fluoropirimidinas. Este paciente foi submetido a biópsia pareada da mão e do braço, para comparação dos achados patológicos. Os achados microscópicos foram semelhantes entre si; no braço, assim como na mão, identificaram-se espongiose e degeneração hidrópica focal (Figura 32).

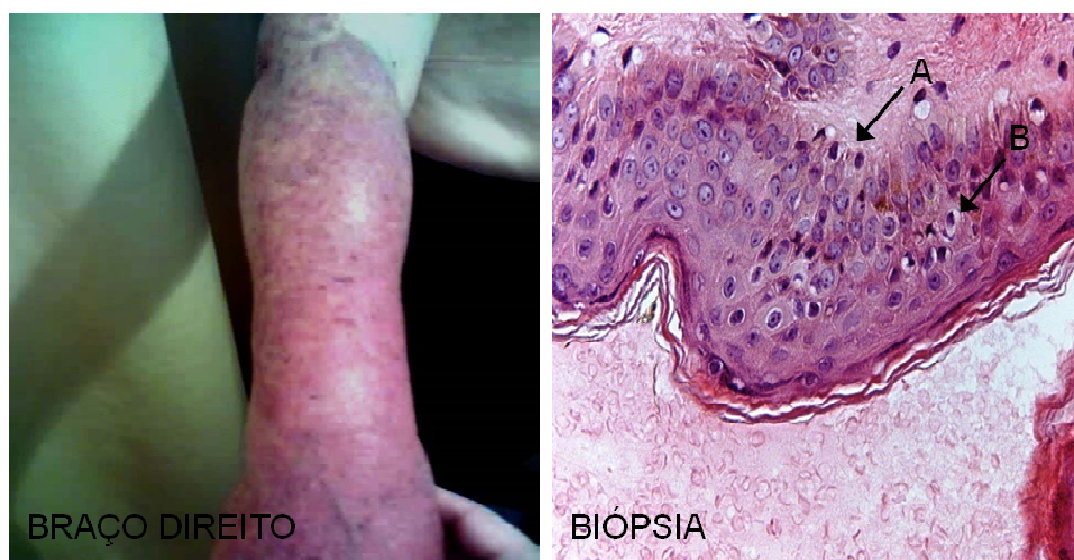


Figura 32 - À esquerda, braço de paciente com síndrome mão-pé e *rash* disseminado. À direita, biópsia cutânea da lesão no braço. A) Espongiose. B) Degeneração hidrópica focal.

O único paciente com SMP grau 3 analisado, além de diversas das alterações já citadas, apresentava também incontinência pigmentar ($p=1,0$) (Figura 31).

O estudo imunoistoquímico mostrou uma hiperexpressão de marcadores inflamatórios nas amostras de pacientes com SMP (Tabela 5). Observou-se uma marcação importante de TNF- α no epitélio dos doentes expostos à capecitabina, assim como uma marcação presente, mas menos expressiva, na derme (Figura 34). A expressão da citocina foi significativamente superior à do grupo controle em ambos os sítios ($p<0,01$). De forma similar, evidenciou-se expressão acentuada de IL-1 e iNOS no epitélio e no conjuntivo dos pacientes tratados; houve diferença estatisticamente significativa em relação ao grupo de amostras de cadáveres na derme ($p<0,01$), mas não na epiderme (Figura 34).

Tabela 5 - Expressão imunoistoquímica de marcadores inflamatórios na pele de pacientes com síndrome mão-pé induzida por capecitabina. A expressão foi graduada em níveis de 0 a 3, conforme a intensidade da marcação.

Marcador	Sítio	Expressão Mediana (Intervalo)		<i>p</i>
		Controles (N=8)	Casos (N=9)	
TNF- α	Epitélio	1 (1-2)	2 (1-3)	<0,01
	Conjuntivo	0 (0-1)	1 (0-2)	<0,01
IL-1	Epitélio	2 (1-3)	2,5 (2-3)	0,20
	Conjuntivo	2 (1-3)	3 (1-3)	<0,01
iNOS	Epitélio	3 (1-3)	2 (1-3)	0,24
	Conjuntivo	1 (0-2)	3 (1-3)	<0,01
Substância P	Epitélio	0 (0-1)	0 (0-1)	0,12
	Conjuntivo	0 (0-1)	0 (0-1)	1,0
CGRP	Epitélio	1,5 (1-2)	1 (0-1)	0,03
	Conjuntivo	0 (0-1)	0 (0-1)	0,08

Por outro lado, não houve aumento da expressão dos marcadores de inflamação neurogênica nos doentes expostos à quimioterapia; observou-se, na verdade, uma redução significativa da expressão de CGRP no epitélio do grupo tratado, em comparação com o grupo controle (Figura 33). Em nenhum dos grupos foi possível constatar expressão significativa de substância P.

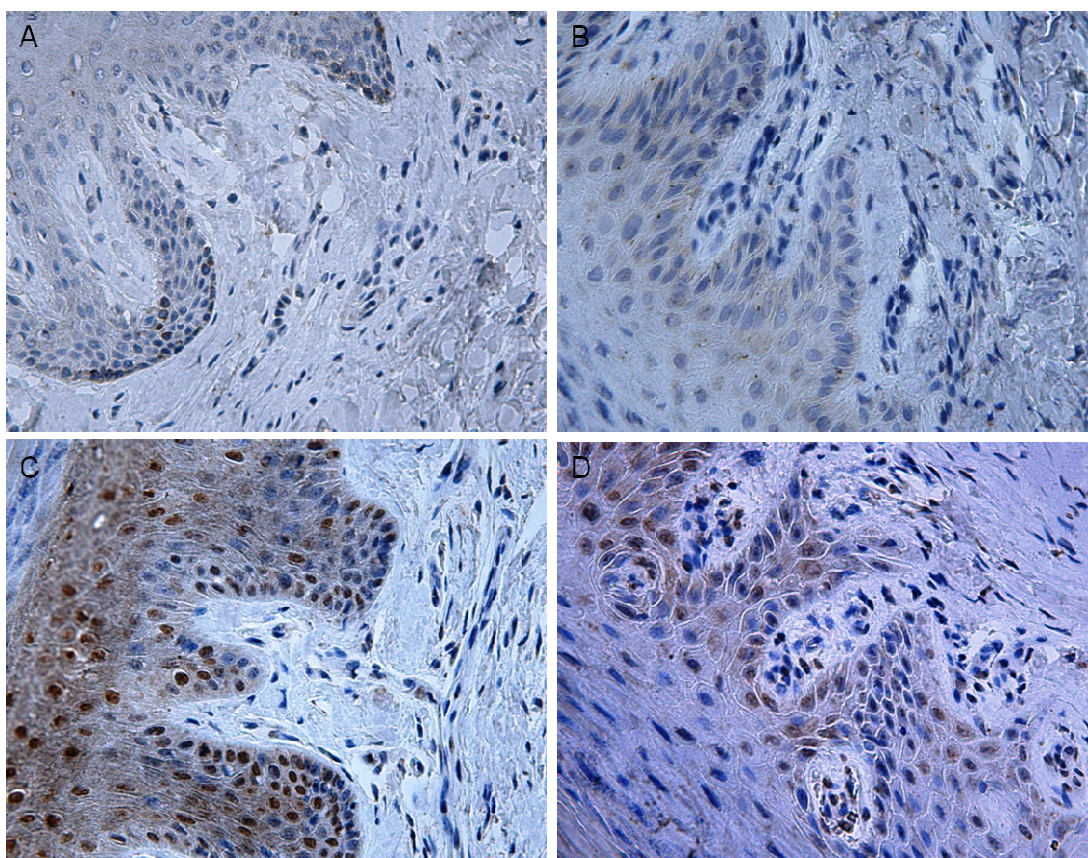


Figura 33 - Fotomicrografias da marcação imunoistoquímica de Substância P (A e B) e CGRP (C e D). Na coluna da esquerda, amostras do grupo controle; à direita, peças de pacientes tratados com capecitabina. Não há marcação expressiva de substância P em nenhuma das amostras (A e B). Observa-se uma expressão de CGRP na epiderme dos pacientes do grupo tratado (Figura D) menos intensa do que nas amostras do grupo controle (Figuras C).

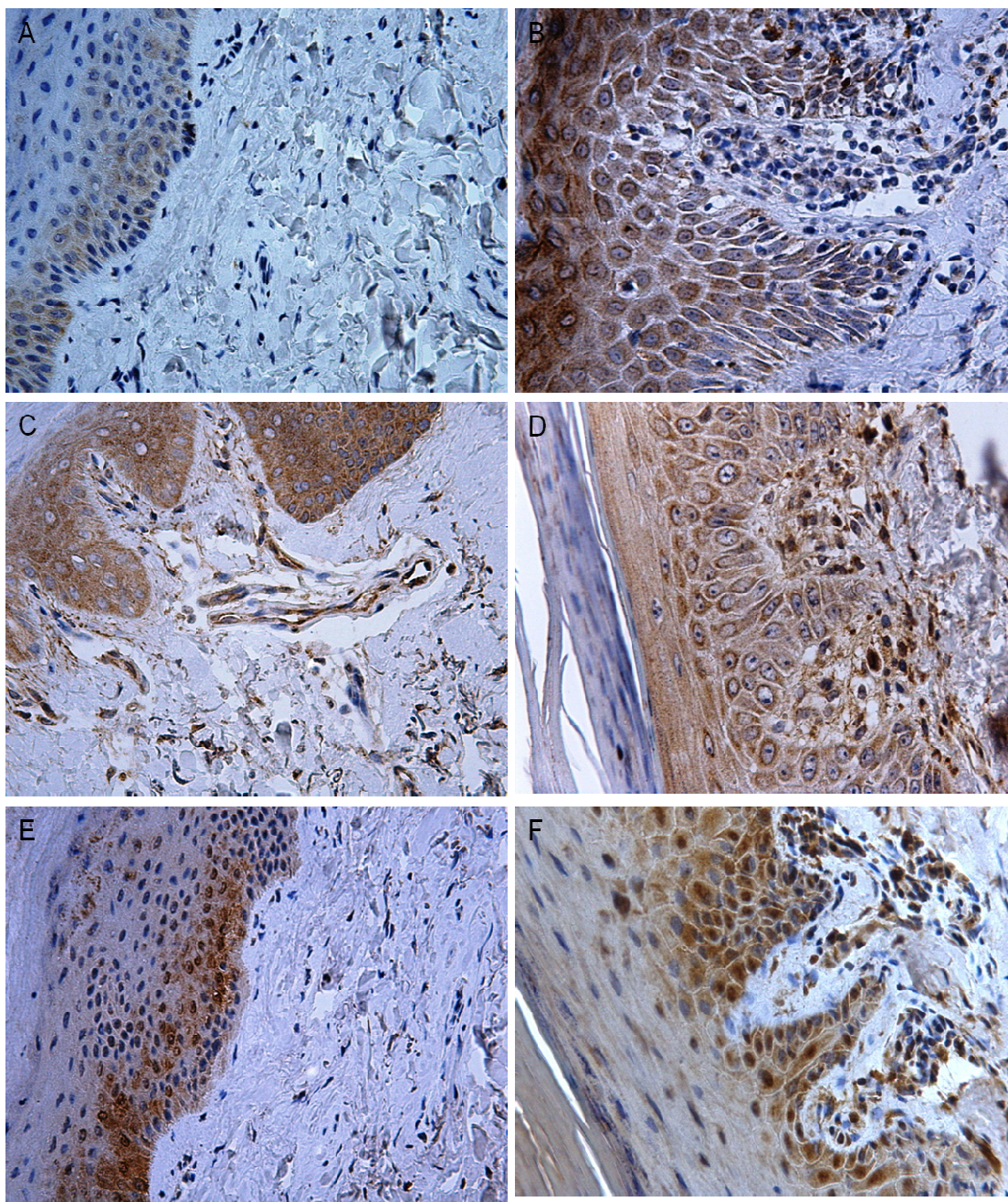


Figura 34 - Fotomicrografias da marcação imunoistoquímica de TNF- α (A e B), IL-1 (C e D) e iNOS (E e F). Na coluna da esquerda, amostras do grupo controle; à direita, peças de pacientes tratados com capecitabina. Observa-se a hiperexpressão relativa dos três marcadores na derme do grupo tratado com o quimioterápico, além do aumento da marcação por TNF- α na epiderme, em relação ao grupo controle.

6 DISCUSSÃO

Este estudo analisou uma pequena amostra de pacientes com câncer de mama e colorretal em tratamento com capecitabina em monoterapia, nas doses recomendadas em bula (2500 mg/m²/dia, por 14 dias, em ciclos de 21 dias). A população estudada compunha-se majoritariamente de doentes expostos a pelo menos uma terapia sistêmica previamente, cenário onde, na prática clínica, reside a mais comum indicação do emprego da capecitabina. Resumidamente, os objetivos foram efetuar o estudo histológico dos doentes com SMP, realizar um estudo quantitativo de sensibilidade dos pacientes em tratamento e coletar dados de toxicidade e eficácia que são úteis para compreender o papel da capecitabina em nosso meio.

Vários dos achados do estudo foram consistentes com os dados obtidos em revisão da literatura. A Tabela 6 compara os resultados desta pesquisa com os dados dos estudos de fase III com capecitabina em monoterapia publicados. Os eventos adversos mais frequentes foram os esperados com a terapia com a fluoropirimidina oral, com incidência global semelhante ao previamente descrito. Destaca-se, contudo, uma incidência anormalmente alta de eventos adversos de graus 3 e 4 na população estudada, especialmente quando comparado com estudos europeus. Tal diferença é explicada principalmente pela maior incidência de fadiga e de mucosite de grau 3 em nosso meio. Dois dos doentes desenvolveram encefalopatia grave secundária à droga, um evento raro que exigiu a pronta descontinuação da terapia. A incidência de SMP de grau 3 foi semelhante ao previsto.

Tabela 6 - Eventos adversos graves secundários à monoterapia com capecitabina em estudos de fase III, em comparação com os dados deste estudo.

Estudo	Região	EA G3/4 (%)	SMP (%)	SMP G3 (%)	Mucosite G3 (%)	Fadiga G3 (%)	Redução de Dose (%)	Descontinuação (%)
van Cutsem et al. 2001	Europa	37	48	16	1	NR	27	10
Hoff et al. 2001	EUA	43	59	18	3	<5	40	9
Twelves et al. 2005a	EUA/Europa	NR	60	17	2	1	42	NR
Miller et al. 2005	EUA	NR	NR	24	0,5	NR	65	12
Geyer et al. 2006	EUA/Europa	NR	49	11	2	3	NR	12
Thomas et al. 2007	EUA/Europa	NR	62	17	2	3	37	7
von Minckwitz et al. 2009	EUA	66	76	24	2	5	58	NR
Rocha Filho et al. 2010	Brasil	56	67	17	20	12	63	12

EA, Eventos Adversos; G, Grau; NR, Não Reportado; SMP, Síndrome Mão-Pé.

Um grande número de pacientes, 63% do total, teve de ser submetido a reduções da dose do quimioterápico. A proporção é superior à encontrada em estudos europeus, e assemelha-se ao padrão observado em trabalhos norte-americanos (Tabela 6). Quando incorporamos a esses dados as informações coletadas em estudo retrospectivo realizado em nosso centro, observamos, de forma análoga, que de um total de 98 pacientes tratados no ICC, 61% não conseguiram manter a dose inicialmente prescrita devido à toxicidade (ROCHA FILHO et al. 2009).

Diversos fatores podem ser apontados como responsáveis pela maior sensibilidade dos norte-americanos à capecitabina. Diferentes perfis de peso corpóreo, frequências distintas de certos SNP e variações no registro dos eventos adversos pelos pesquisadores podem ter seu papel. Fatores psicossociais, tais como uma possível “super-aderência” dos europeus e asiáticos à droga, apesar da presença de efeitos colaterais, ou diferenças quanto ao status educacional do paciente, também têm sido descritos como moduladores dos índices de reações graves reportadas (HALLER et al. 2006).

É possível transpor essas justificativas para a população brasileira. Como discutido anteriormente, extremos de peso parecem se correlacionar com uma maior toxicidade à capecitabina. É comum identificar pacientes com baixo peso entre os doentes incluídos neste estudo, na mesma proporção em que o sobrepeso costuma ser habitual entre norte-americanos. Fatores psicossociais e culturais dos doentes pesquisados também podem influenciar os resultados; não é raro deparar com pacientes que permanecem em terapia com a capecitabina durante os quatorze dias previstos em cada ciclo mesmo sob efeito de toxicidade importante, apesar de devidamente orientados a suspender o tratamento em tal circunstância. Pode-se especular, ainda, que um perfil farmacogenético particular, que poderia predispor os

doentes a eventos adversos graves, pode ser encontrado na população cearense. Polimorfismos dos genes que codificam TS e DPD seriam candidatos a explicar tais diferenças regionais.

A ingesta dietética de folato parece exercer papel de destaque dentre os mecanismos candidatos a justificar as diferenças regionais de toxicidade da capecitabina. Conforme mencionado previamente, a presença da forma reduzida do folato na célula é fundamental para que um dos metabólitos ativos do 5-FU, FdUMP, promova a inativação de TS e, subsequentemente, dano ao DNA (Figura 2). Diversas evidências sugerem uma correlação direta entre a ingesta de folato e a atividade das fluoropirimidinas (LOKICH 2004; SHARMA et al. 2006). Os EUA possuem uma política agressiva de suplementação de diversos alimentos, como farinha, arroz e outros grãos, com ácido fólico. Medidas similares são incomuns na Europa; pode-se especular, portanto, que o alto consumo de folato na dieta pode estar relacionado com a maior toxicidade da capecitabina entre os norte-americanos (MIDGLEY e KERR 2009). Não há dados que avaliem os estoques de folato da população brasileira. Contudo, diante da imposição da suplementação de ácido fólico em toda a farinha de trigo e de milho produzida no país, determinada pela resolução RDC Nº 344, da Agência Nacional de Vigilância Sanitária, de 13 de dezembro de 2002, pode-se imaginar que altas reservas da vitamina sejam habituais no nosso meio, o que pode estar associado à elevada toxicidade da capecitabina encontrada no estudo.

Por outro lado, o índice de descontinuação da capecitabina devido aos eventos adversos do tratamento, de 12%, foi idêntico ao determinado na literatura, independente da população estudada. Esse dado corrobora a impressão de que a redução da dose do quimioterápico é suficiente para controlar a toxicidade da droga, um achado comum a diversos estudos (BLUM et al. 2001b; CASSIDY et al. 2002).

A alta incidência de reduções na dose inicial de 2500 mg/m²/dia devido à toxicidade e a constatação de que tal medida é suficiente para controlar os eventos adversos do tratamento na maior parte dos pacientes levam ao questionamento sobre a eficácia da droga em doses iniciais inferiores à convencional. Numerosos estudos retrospectivos propuseram-se a analisar essa questão.

Estudo italiano analisou o tratamento de 73 pacientes com mais de 65 anos, dos quais 93% não haviam sido expostos a quimioterapia anteriormente, com capecitabina em monoterapia. Os primeiros 30 pacientes receberam a dose convencional da droga; após duas mortes resultantes de desidratação, contudo, optou-se por reduzir a dose para 2000 mg/m²/dia nos 43 doentes seguintes. A atividade do quimioterápico foi similar nas duas coortes – taxa de resposta de 35% e 37% e tempo para progressão de 4,1 meses e 3,9 meses nos grupos de dose convencional e reduzida, respectivamente. A sobrevida mediana, por outro lado, favoreceu o grupo com dose reduzida – 10 vs. 16 meses. Além disso, a toxicidade foi mais bem manejada nos doentes submetidos à menor dose. Esses achados sugerem que capecitabina na dose de 2000 mg/m²/dia é uma terapia de primeira linha eficaz e segura em pacientes idosos, com possível superioridade sobre a dose de 2500 mg/m² (BAJETTA et al. 2005).

Na mesma linha, um estudo norte-americano analisou retrospectivamente 141 pacientes consecutivos tratados com três níveis diferentes de dose de capecitabina em um centro oncológico. Avaliando-se os eventos adversos de graus 3 e 4, identificou-se que, comparada à dose convencional, a dose de 2000 mg/m²/dia esteve associada a uma menor incidência de SMP (33% vs. 20%), diarreia (13% vs. 3%) e estomatite (8% vs. 3%). Ademais, houve menos reduções de dose nos pacientes tratados com a dose inferior (40% vs. 28%). De forma mais importante, os pacientes que utilizaram

a dose inicial reduzida não tiveram pior taxa de resposta ou menor tempo para progressão. Concluiu-se haver suporte para uma dose inicial de 2000 mg/m²/dia, devido ao seu índice terapêutico superior (HENNESSY et al. 2005).

O impacto da redução de dose na eficácia da capecitabina foi avaliado retrospectivamente a partir dos dados de quatro estudos de fase II que utilizaram a dose inicial de 2510 mg/m²/dia, em um total de 321 pacientes. Os doentes submetidos a reduções de dose (N=131) foram comparados com os pacientes que mantiveram a dose inicial (N=190). Os resultados mostraram que a modificação da dose não teve impacto na taxa de resposta, duração da resposta, tempo para falha do tratamento ou sobrevida. Esses dados reforçam a sugestão de que a dose da capecitabina pode ser reduzida sem impacto na atividade da droga (O'SHAUGHNESSY e BLUM 2000).

A compilação dos dados de dois estudos de fase III, SO14796 e SO14695, confere as informações mais consistentes acerca do impacto da redução da dose na eficácia da capecitabina. De um total de 1189 pacientes incluídos nos dois estudos, 33,9% submeteram-se a pelo menos uma redução da dose da droga. Não houve associação entre a modificação da dose e o risco de progressão da doença ou morte (HR 0,97; IC 95% 0,80-1,18). Mesmo dentre os pacientes que se submeteram a duas reduções de dose – tratados, assim, com metade da dose inicial –, não se constatou um aumento significativo do risco de progressão (HR 1,06; IC 95% 0,80-1,42) (CASSIDY et al. 2002).

Existem evidências sólidas, portanto, que sustentam o emprego da capecitabina na dose inicial de 2000 mg/m²/dia. Apesar de sujeitos a críticas, devido à sua natureza retrospectiva, os estudos sugerem que esta dose é capaz de manter a eficácia da capecitabina, com perfil de segurança superior. À luz dos dados de

toxicidade obtidos com a população tratada no ICC com a dose convencional, é razoável acreditar que poderia ser recomendada a redução da dose inicial do quimioterápico de 2500 mg/m²/dia para 2000 mg/m²/dia em nosso meio.

O conjunto desses dados levantam dúvidas sobre o motivo pelo qual a dose da capecitabina aprovada para uso clínico em monoterapia é 2500 mg/m²/dia, e não uma dose inferior. A dose presente em bula foi determinada em um estudo clássico de escalonamento, no qual as toxicidades dose-limitantes foram SMP e efeitos gastrointestinais, predominantemente diarreia. O regime foi então comparado com outros dois esquemas em um estudo randomizado de fase II. O regime clássico, intermitente (administração do dia 1 ao dia 14, a cada 21 dias), foi selecionado em detrimento do regime contínuo e do esquema em associação com ácido folínico, por ter sido associado a maior duração de tratamento e a maior intensidade de dose. Entretanto, é importante reconhecer que este estudo foi conduzido com um número relativamente pequeno de pacientes e predominantemente na Europa, onde a tolerância à fluoropirimidina é reconhecidamente melhor (ZIELINSKI et al. 2010).

A literatura aponta que a SMP é um evento precoce após o início do tratamento com capecitabina, com uma mediana de 79 dias de terapia até o diagnóstico da síndrome (GRESSETT et al. 2006). Na presente pesquisa, 60% dos pacientes apresentaram a síndrome ainda durante o primeiro ciclo de quimioterapia, e 84% desenvolveram-na até o fim do segundo ciclo. O dado sugere que a toxicidade em nosso meio, além de mais pronunciada do que o previsto, ocorre também de forma mais precoce.

O dispositivo de von Frey mostrou-se útil para analisar a sensibilidade dos pacientes tratados com a capecitabina. Observou-se uma redução significativa do LMD em relação ao basal entre os pacientes que desenvolveram SMP (-17,8%), em

contraste com os doentes que não apresentaram a síndrome (-2,8%, $p=0,014$). Foi constatada uma redução progressiva do LMD entre os doentes sem SMP, com SMP grau 1 e com SMP grau 2 (-2,8%, -8,8% e -45,8%, respectivamente), que atinge significância estatística quando se compara o grupo com SMP grau 2 com os demais. Destaca-se o fato de os doentes com SMP grau 3 terem uma redução do limiar menos expressiva do que os pacientes com síndrome grau 2. Isso poderia ser explicado pelo notável espessamento cutâneo identificado em alguns doentes com síndrome grave, o que parece, paradoxalmente, reduzir a sensibilidade cutânea dos pacientes. Ademais, apenas um pequeno grupo de doentes desenvolveu SMP grau 3 ($N=4$), o que reduz o valor estatístico do achado.

Foram efetuadas algumas análises exploratórias dos dados obtidos com o analgesímetro de Von Frey. Procurou-se estudar o efeito da resolução da síndrome clínica na variação do LMD. Identificou-se um aumento do LMD nos pacientes avaliados no ciclo imediatamente subsequente à resolução da SMP, em comparação com o ciclo anterior (+16,5% vs. +3,2%, respectivamente), o que parece reforçar a impressão de que o estudo da sensibilidade com o dispositivo de Von Frey é útil para acompanhar as variações do LMD impostas pela terapia. Não se obteve, contudo, significância estatística no achado, o que pode ser explicado pelo fato de apenas sete pacientes terem sido submetidos à análise do LMD após a resolução da síndrome, uma vez que a maior parte dos doentes que desenvolveu SMP permaneceu com os sintomas até o fim do período de estudo.

Não foi possível identificar, através do estudo do LMD, algum fator preditivo de desenvolvimento da SMP. O valor absoluto basal do LMD foi semelhante entre os grupos com vs. sem síndrome. A variação do LMD entre a aferição basal e a medida ao cabo do primeiro ciclo de tratamento também não teve poder preditivo. Para

realizar esta análise, os pacientes que permaneciam sem SMP após o primeiro ciclo foram estudados antes de iniciado o ciclo seguinte. Neste momento, os doentes que não vieram a desenvolver SMP subsequentemente tiveram uma redução de 2% no LMD, ao passo que aqueles que vieram a apresentar a síndrome sofreram uma redução de 18% ($p=0,07$). O fato de 60% dos pacientes com a síndrome manifestá-la ainda no primeiro ciclo de terapia interferiu no poder desta análise, já que apenas os doentes sem SMP ao início do segundo ciclo – treze, ao todo – foram incluídos na avaliação. Pode-se supor que, com uma amostragem maior, essa avaliação poderia atingir significância estatística.

O tipo de estímulo mecânico induzido com a técnica de von Frey possui algumas limitações. A repetição do estímulo mecânico pode modificar a sensibilidade da parte estimulada do corpo, e há um nível de variabilidade entre as aferições que não é negligenciável (LE BARS et al. 2001). Foi observado que, em alguns doentes, uma redução inicial do LMD foi sucedida por uma normalização do exame, apesar da acentuação dos achados clínicos da SMP. Este achado parece ser decorrente do grande espessamento cutâneo identificado em alguns pacientes com síndrome grave, que, como citado, parece aumentar de forma paradoxal o limiar da dor.

Em resumo, houve uma correlação da variação do LMD com o desenvolvimento da SMP. Grosso modo, a alteração do limiar foi tão maior quanto mais intensa a síndrome clínica, à exceção da reação grau 3. Não foi possível, contudo, identificar alguma variação precoce do limiar que fosse capaz de predizer o surgimento da síndrome. Da mesma forma, os valores basais não foram capazes de identificar os doentes mais sensíveis às reações cutâneas da quimioterapia.

O tamanho da população do estudo é pouco propício para análises de eficácia, que não constituem o objetivo primário do trabalho. Ainda assim, encontraram-se desfechos muito semelhantes aos previstos na literatura, em uma população com múltiplas linhas prévias de tratamento. A análise em conjunto dos pacientes com câncer de mama e colorretal, útil na análise de toxicidade, constitui óbvia limitação ao estudo de eficácia. A comparação de SLP e SG entre os dois grupos de tumores, contudo, não mostrou diferença estatisticamente significativa. De fato, os dados de resposta, SLP e SG entre as duas doenças, ao se compararem dados de fases II e III publicados, são semelhantes, o que motivou a realização desta análise combinada. Foi observada uma taxa de resposta de 17% e uma taxa de benefício clínico de 41%, em conformidade com os dados de estudos de fase II em mama e cólon. A sobrevida livre de progressão mediana, de 5,7 meses, e a sobrevida global, de 17 meses, foram bastante satisfatórios, considerando-se o cenário de exposição prévia a múltiplos quimioterápicos.

Destacou-se, no estudo realizado, o papel da SMP como um marcador preditivo de resposta à capecitabina. Houve uma nítida correlação entre o desenvolvimento da síndrome e a obtenção de benefício clínico ($p<0,001$), assim como com uma maior SLP ($p=0,042$). KURT et al. (2006) em estudo retrospectivo com 94 pacientes, também sugerem que a presença de SMP pode estar associada a um melhor resultado do tratamento com a droga. Observou-se, nessa publicação, uma tendência a aumento da SLP nos pacientes que desenvolveram a síndrome (4,3 vs. 7,1 meses; $p=0,058$), que atinge significância estatística quando se analisam os doentes com SMP grave (grau 3). Esta correlação entre SMP e eficácia não é citada nos estudos de fase III e constitui um achado relevante da presente investigação.

O estudo patológico foi realizado em nove doentes do grupo tratado com o quimioterápico, com o intuito de descrever os achados de forma qualitativa. As biópsias cutâneas foram comparadas com oito peças de cadáveres, ressecadas com a mesma metodologia.

A pele recobre a superfície do corpo e é constituída por uma porção epitelial de origem neuroectodérmica, a epiderme, e uma porção conjuntiva de origem mesodérmica, a derme. Sua função primária é proteger os tecidos subjacentes de danos ambientais, como a perda de água por evaporação, a radiação ultravioleta e o atrito; ademais, tem importância na termorregulação do organismo e na excreção de numerosas substâncias e desempenha atividade imunológica de destaque (JUNQUEIRA e CARNEIRO 1995).

Os queratinócitos formam um epitélio pavimentoso estratificado que representa cerca de 95% das células epidérmicas. Além da função protetora, têm a propriedade de modular o sistema imune. Secretam citocinas inibitórias, como IL-4 e Fator de Crescimento Tumoral (TGF)- β em situação de repouso; quando estimuladas, por outro lado, induzem inflamação cutânea e a ativação das células de Langerhans via secreção de TNF- α e IL-1 α . Em adição a essas células, outros três grupos celulares constituem a epiderme: os melanócitos, as células de Langerhans e as células de Merkel.

A epiderme é dividida em vários estratos. O estrato basal, constituído por células cuboides que repousam sobre a membrana basal que separa a epiderme da derme, apresenta intensa atividade mitótica e é responsável pela constante renovação epidérmica. O estrato espinhoso, formado por células com pequenas expansões citoplasmáticas que se mantêm unidas por meio dos desmossomos, tem o papel de manter coesa a epiderme. As células da camada granulosa, caracterizadas pela forma

poligonal achatada com núcleo central, apresentam em seu citoplasma grânulos de querato-hialina que contribuem para a constituição do material interfilamentar da camada córnea, além de grânulos de substância fosfolipídica associada a glicosaminoglicanas que, expelidos, formam camada intercelular de vedação, responsável por impedir a passagem de compostos, como a água. O estrato córneo é constituído por células mortas e sem núcleo, ricas em uma escleroproteína filamentosa, a queratina. Uma quinta estrutura, a camada lúcida, pode ser observada entre as camadas córnea e granulosa em sítios onde o epitélio tem maior complexidade, como na palmas das mãos e plantas dos pés (JUNQUEIRA e CARNEIRO 1995).

O exame da pele dos pacientes expostos à quimioterapia com capecitabina mostrou alterações numerosas e inequivocamente distintas do grupo controle. Os achados de dilatação vascular, degeneração hidrópica focal, infiltrado inflamatório, núcleos atípicos na camada basal, necrose de queratinócitos, dermatite de interface, espongiose, acantólise e disqueratose foram, de forma estatisticamente significativa, mais presentes no grupo tratado. À comparação dos grupos, observou-se ainda associação entre a exposição ao quimioterápico e a presença de siringometaplasia escamosa écrina (44% vs. 0%), edema de derme papilar (33% vs. 0%), necrose extensa da epiderme (33% vs. 0%), queratinócitos apoptóticos (44% vs. 0%), paraqueratose (33% vs. 0%) e hiperplasia epidérmica (44% vs. 0%), ainda que sem significância estatística – por certo devido ao pequeno número de amostras.

Os achados histológicos são inespecíficos. Numerosas publicações sobre o estudo patológico da SMP induzida por diversas drogas mostram alterações semelhantes (GORDON et al. 1995; NARASIMHAN et al. 2004; JANUSCH et al.

2006; HUESO et al. 2008) não parece haver um marcador patológico próprio da lesão associada à capecitabina.

Os mecanismos precisos que levam ao desenvolvimento da SMP são obscuros, mas as evidências sugerem que o evento patogênico básico consista na toxicidade direta aos queratinócitos basais. A alta proliferação dessas células parece lhes conferir maior suscetibilidade aos efeitos danosos da quimioterapia. Foram observados neste estudo distúrbios da estratificação da epiderme, com queratinização do estrato granuloso, além de necrose e apoptose de queratinócitos, paraqueratose e incontinência pigmentar; tais dados reforçam a impressão de toxicidade aos queratinócitos. Ademais, a presença de siringometaplasia escamosa écrina sugere que a eliminação do quimioterápico pelas glândulas sudoríparas pode deixá-las especialmente expostas à toxicidade da droga.

O motivo pelo qual as alterações patológicas são observadas primariamente nas mãos e pés permanece incerto. Possivelmente, uma maior taxa de proliferação queratinocítica nas extremidades esteja relacionada com a localização preferencial. Esta hipótese é reforçada pela constatação da alta expressão de Ki-67, um marcador de proliferação celular, nos queratinócitos basais (JANUSCH et al. 2006). A hiperexpressão queratinocítica de TP, a enzima responsável pela síntese de 5-FU, também poderia justificar o achado (LASSERE e HOFF 2004). Diante da sugestão de que a SMP seja produto da atividade dos metabólitos do 5-FU, e não da ação direta da droga, e de que fluoropirimidinas associadas a inibidores de DPD apenas raramente induzem SMP, é razoável imaginar que DPD pode contribuir na patogênese da síndrome (YEN-REVOLLO et al. 2008). De fato, provou-se que a expressão desta enzima é maior na pele das mãos do que no dorso (MILANO et al. 2008). Diferenças no padrão de vascularização, gradientes de temperatura e alta

frequência de glândulas écrinas também têm sido apontados como responsáveis pela distribuição preferencial da lesão cutânea induzida pela capecitabina na região palmo-plantar. A presença de espongiose e degeneração hidrópica focal na pele do braço de paciente com rash difuso secundário à capecitabina deixa claro, contudo, que as alterações patológicas induzidas pela droga em mãos e pés também podem ser observadas em outras topografias.

TNF- α é uma citocina pró-inflamatória multifuncional envolvida na regulação da homeostase tecidual e em respostas imunes locais. A citocina é capaz de induzir inflamação, levar a morte celular por apoptose, inibir tumorigênese e conter replicação viral. Funciona como um potente agente quimiotático para neutrófilos, e facilita a ligação destas células ao endotélio durante o processo de migração (LOCKSLEY et al. 2001; BACCI et al. 2006). Os principais produtores de TNF- α são os macrófagos, mas uma ampla variedade de células, incluindo linfócitos, mastócitos, células endoteliais, miócitos cardíacos, fibroblastos, adipócitos e queratinócitos, também pode secretar a citocina.

Queratinócitos humanos estimulados por endotoxina, radiação ultravioleta ou sensibilizantes químicos sintetizam e liberam TNF- α . A citocina regula genes envolvidos na resposta imune e na inflamação, incluindo aqueles associados com motilidade celular, alterações do citoesqueleto e remodelação da matriz extracelular, na pele e em outros sítios (KRISTENSEN et al. 1993; CORDIALI-FEI et al. 2003; BASHIR et al. 2009). Como resultado de suas atividades imunomodulatórias sobre os queratinócitos, tem-se proposto que TNF- α tenha papel importante na patogênese de condições inflamatórias da pele, como a dermatite de contato e a psoríase.

O aumento da expressão de TNF- α na pele tem sido utilizado como marcador da presença de atividade inflamatória em vários modelos experimentais. Tem-se

demonstrado que a resposta à radiação ultravioleta, a alérgenos, ao teste da tuberculina, à exposição tópica a mostarda nitrogenada e a diferentes estímulos mecânicos traumáticos desencadeia uma reação inflamatória cutânea mediada pela citocina (GRELLNER 2002; ARROYO et al. 2004; BASHIR et al. 2009; EBERLE et al. 2010). De forma similar, pacientes com eritema multiforme secundário a medicamentos têm hiperexpressão de TNF- α documentada por imunoistoquímica na pele (KOKUBA et al. 1999).

Estudos da distribuição de TNF- α na pele normal têm produzido resultados conflitantes. Em alguns relatos, a citocina não pôde ser detectada na pele (TREFZER et al. 1991). Por outro lado, estudos imunoistoquímicos mostram expressão discreta (marcação em menos de 10% das células) de TNF- α na pele normal; a positividade se resume às camadas basais da epiderme e às seções secretoras das glândulas sudoríparas (KRISTENSEN et al. 1993; GRELLNER 2002). Em contraste, em sítios onde a inflamação está presente, a marcação é intensa, especialmente nos estratos basal e granuloso. Em menor intensidade, pode-se observar também expressão da citocina na derme (GRELLNER 2002).

A interleucina (IL)-1 é uma citocina que desempenha importante papel como mediador pró-inflamatório, além de apresentar várias funções relacionadas aos mecanismos de defesa, regulando o sistema imune e áreas do sistema nervoso e endócrino. É o protótipo de citocina multifuncional; interfere no funcionamento de numerosos tipos celulares, normalmente em conjunto com outros mediadores, em especial TNF- α . É produzida por vários tipos de células, incluindo macrófagos, células dendríticas, linfócitos e queratinócitos. Consiste em duas espécies moleculares, IL-1 α e IL-1 β , as quais apresentam atividades biológicas semelhantes, ainda que não completamente sobreponíveis (DINARELLO 2006).

A epiderme normal contém grandes quantidades pré-formadas de IL-1, a qual permanece intracelular até que ocorra dano à célula. Acredita-se que, na presença de um estímulo inflamatório, essa reserva de IL-1 constitua um iniciador imediato do processo inflamatório e de reparo. Uma vez liberada, a IL-1 derivada de queratinócitos estimula células epidérmicas adjacentes (células de Langerhans, melanócitos e outros queratinócitos) e atravessa a membrana basal para ativar células na derme (fibroblastos e células epiteliais). Esse evento induz uma variedade de respostas secundárias, incluindo a indução de citocinas adicionais, como IL-6 e GM-CSF, a síntese de proteases e o aumento da mobilidade queratinocítica (GROVES et al. 1996). Em um modelo animal, a liberação de IL-1 pelos queratinócitos levou a um estado de inflamação cutânea caracterizada por hiperplasia da epiderme, edema intraepitelial e intenso infiltrado inflamatório dérmico (GROVES et al. 1996).

O estudo imunoistoquímico de amostras de pele normal mostra expressão discreta de IL-1; quando detectada, tanto a marcação citossólica quanto a intercelular são mais significativas no estrato basal, embora também possam estar presentes nos outros estratos da epiderme (ANTTILA et al. 1990; GROVES et al. 1996). Células subepidérmicas e capilares expressam IL-1 de forma moderada, ao passo que os ductos mantêm-se uniformemente negativos. Em modelos de inflamação cutânea, em contraste, observa-se expressiva reatividade epidérmica, tanto celular quanto intersticial, situada em zonas dos estratos basal, espinhoso e granuloso (GRELLNER 2002).

O óxido nítrico é um biomodulador multifuncional, envolvido em atividades citotóxicas, proliferativas, imunorregulatórias e de diferenciação. É um potente vasodilatador sintetizado a partir da L-arginina por uma família de óxido-nítrico sintases (NOS). As formas constitutivas de NOS são responsáveis pela produção de

níveis de óxido nítrico suficientes para a manutenção da homeostase; por outro lado, a óxido-nítrico sintase induzida (iNOS) gera níveis mais altos da substância e é produzida em condições inflamatórias fisiológicas ou patológicas, como a asma e a psoríase (DI GIUNTA et al. 2009).

Assim como TNF- α e IL-1, a expressão de iNOS tem sido investigada como um marcador da atividade inflamatória cutânea em modelos experimentais. Têm-se registrado a expressão de iNOS e a produção de óxido nítrico em culturas de queratinócitos expostos ao soro de pacientes com pênfigo, nas quais pôde-se documentar a indução de apoptose (RODRIGUES et al. 2009). Em doentes com pitiríase liquenoide, observou-se a presença de expressão significativa de iNOS na derme e epiderme. A marcação epidérmica foi mais intensa nos queratinócitos terminalmente diferenciados e foi basicamente citoplasmática, ainda que algumas amostras também tenham exibido expressão nuclear fraca. A marcação dérmica foi observada em fibroblastos, células dendríticas, glândulas sudoríparas ecrinas e na unidade microvascular. No grupo controle do estudo, composto por amostras de pele normal, a maior parte das amostras exibiu apenas algumas poucas células positivas na epiderme e derme superficial (DI GIUNTA et al. 2009).

A exposição à radiação ultravioleta induziu uma expressão de iNOS restrita aos estratos superficiais da epiderme em pacientes normais, enquanto pacientes com lúpus eritematoso sistêmico apresentaram marcação epidérmica intensa e difusa, porém mais pronunciada no estrato basal (TSUKAZAKI et al. 2002). De forma similar, a expressão de iNOS foi detectada nos queratinócitos basais de doentes com urticária e necrólise epidérmica tóxica, ao passo que, na pele saudável, não houve detecção da proteína (BÉCHEREL et al. 1997). A marcação da epiderme por iNOS

também foi descrita na hanseníase, na leishmaniose tegumentar e em lesões herpéticas (DI GIUNTA et al. 2009).

Nesta pesquisa, o estudo imunoistoquímico de pacientes com síndrome mão-pé induzida por capecitabina confirmou a hiperexpressão de TNF- α , IL-1 e iNOS na pele acometida (Tabela 5). O achado foi consistente com o observado em diversas publicações prévias, que registram a associação entre estados inflamatórios cutâneos e a marcação difusa das citocinas na pele. Corroborar-se, assim, a impressão de que a síndrome mão-pé é um fenômeno de natureza inflamatória, mediado por citocinas imunoestimuladoras.

A presença de componente inflamatório na fisiopatogenia da SMP havia sido sugerida anteriormente pela observação de achados compatíveis ao exame histopatológico e pela constatação do efeito protetor de agente anti-inflamatório sobre o desenvolvimento da síndrome (LIN et al. 2002; JANUSCH, 2006). Por outro lado, até onde se pôde documentar pela revisão da literatura pertinente, a correlação entre expressão de citocinas inflamatórias e SMP é um achado que não havia sido descrito.

A confirmação da presença de atividade inflamatória e a inibição da SMP pelo celecoxibe fazem supor que COX-2 também pode estar hiperexpresso na pele dos doentes com a síndrome, algo que não foi estudado na presente pesquisa. É possível que TNF- α e IL-1 ajam estimulando a síntese de COX-2, um evento já demonstrado em modelos experimentais de cistite hemorrágica e de mucosite oral (LIMA 2004; MACEDO et al. 2008).

A síntese de óxido nítrico mediada por iNOS leva à formação de radicais livres, entre os quais o mais importante é o peroxinitrito. Estes compostos reativos são responsáveis por injúria celular e podem estar implicados nas alterações teciduais

da eritrodisestesia palmo-plantar. Em diversos modelos pré-clínicos, têm-se verificado que a expressão de TNF- α e IL-1 induz a síntese de óxido nítrico, o qual, por sua vez, participa de forma determinante no desenvolvimento de eventos inflamatórios (RIBEIRO et al. 2002; MEDEIROS et al. 2010).

O padrão de distribuição de TNF- α seguiu o observado pela maior parte dos estudos, com depósito preferencial na epiderme, além de uma marcação de menor expressão no conjuntivo (KRISTENSEN et al. 1993; GRELLNER 2002). Em ambos os sítios, houve uma expressão significativamente maior nas amostras dos pacientes tratados do que nas peças do grupo controle. De forma análoga, observou-se imunomarcacão expressiva de IL-1 e iNOS na epiderme e na derme afetada; em relação ao grupo controle, houve um aumento estatisticamente significativo da marcação na derme, mas não na epiderme.

Em comparação com os dados publicados em literatura, observou-se uma expressão de TNF- α e, especialmente, IL-1 e iNOS no grupo controle maior do que o previsto. De forma geral, tem-se descrito uma imunomarcacão discreta em epiderme e derme superficial das três substâncias na pele normal, ao passo que, neste estudo, foi observada marcação mediana de 2+ a 3+ de IL-1 e iNOS. Este achado pode ser explicado pelas alterações que se processam no corpo após a morte, já que as amostras do grupo controle foram retiradas entre uma e seis horas após o falecimento. De fato, GRELLNER et al. (2000) observaram que os níveis de IL-1 e TNF- α na pele removida em ato cirúrgico apresentaram aumento relacionado com o tempo decorrido do procedimento, e que a alteração pode se processar precocemente. Ainda assim, a intensidade da expressão de TNF- α , IL-1 e iNOS nas amostras de pacientes tratados com capecitabina é significativamente superior àquelas do grupo controle.

Chama-se de inflamação neurogênica o processo caracterizado pela liberação local de neuropeptídeos inflamatórios, tais como a substância P (SP) e o peptídeo relacionado ao gene da calcitonina (CGRP), por neurônios aferentes e vários outros tipos celulares, incluindo fibroblastos, mastócitos e queratinócitos. Tem função relevante na patogênese de numerosas afecções, incluindo asma, eczema, rosácea, enxaqueca e psoríase. Clinicamente, a atividade dos neuropeptídeos na pele pode ser observada na forma de eritema, edema, hipertermia ou prurido. Acredita-se que SP e CGRP tenham papel de destaque na regulação precisa da resposta inflamatória cutânea e nos processos que permitem reparar ou preservar o tecido agredido (CHIN et al. 2009). A associação dos neuropeptídeos inflamatórios com a inflamação cutânea foi o motivo pelo qual foi efetuada a pesquisa de sua expressão na pele dos pacientes com SMP induzida por capecitabina.

O primeiro neuropeptídeo a ser identificado foi SP. Pertencente à família da taquicininas, é sintetizado por ribossomos e distribui-se por todas as terminações nervosas do corpo humano, especialmente nas zonas de relevância imunológica, como a pele. Têm-se identificado receptores de SP nas células da musculatura lisa, nas células endoteliais, nos fibroblastos, em diversas células imunológicas circulantes e nos queratinócitos, além dos neurônios centrais e periféricos (PONS 2007).

A liberação de SP está relacionada a uma série de eventos inflamatórios. Funciona como potente vasodilatador, devido a seu efeito indutor da liberação de óxido nítrico em células arteriolares. É importante também na ativação de monócitos e linfócitos B e T, o que leva à síntese e liberação de imunoglobulinas, histamina, leucotrienos e citocinas inflamatórias. Promove o aumento da proliferação de queratinócitos e de fibroblastos, um evento aparentemente mediado pela indução da

liberação de IL-1. Na pele, a liberação de SP também estimula as células apresentadoras de antígenos e favorece sua interação com linfócitos T (PONS 2007; CHIN et al. 2009).

Outro neuropeptídeo bem descrito é CGRP. A síntese dessa molécula de 37 aminoácidos se dá a partir de um transcrito do RNAm que codifica a calcitonina, o que rendeu o nome ao peptídeo. É sintetizado no corpo celular neuronal e tem papel como neurotransmissor na condução de estímulos periféricos para o sistema nervoso central. Determinados estímulos cutâneos desencadeiam um reflexo axonal, ou seja, impulsos da pele são transmitidos ortodromicamente para a medula espinhal e, de forma simultânea, para ramificações do mesmo neurônio antidromicamente, levando à liberação de CGRP por terminações nervosas na pele (TSUCHIYA et al. 1996). Após um estímulo agressor, CGRP media o processo inflamatório neurogênico ao promover degranulação de mastócitos, vasodilatação e extravasamento. Age através do relaxamento das arteríolas para aumentar o fluxo sanguíneo local, além de reduzir o tônus vascular em grandes vasos, incluindo as coronárias. À semelhança de SP, a liberação de CGRP induz a proliferação de queratinócitos humanos, embora a atividade sobre fibroblastos seja menos evidente (PONS 2007).

A expressão de SP e CGRP na pele é encontrada, de forma similar, em queratinócitos basais e suprabasais, nos folículos pilosos e em fibras nervosas. Observa-se uma expressão discreta de SP na pele normal; por outro lado, tem-se descrito uma imunoexpressão cutânea importante de CGRP (MEYRONET et al. 2003).

Em estudo com camundongos expostos a tratamento com oxaliplatina, um quimioterápico neurotóxico, pôde-se constatar a presença de inflamação neurogênica na pele. A alteração foi confirmada pelo aumento da imunomarcagem de SP, um

achado especialmente evidente na derme subepidérmica, mas também detectado na epiderme, e de CGRP, cuja marcação foi observada na epiderme e, em menor escala, na derme (PONTES 2009). Esse perfil de distribuição da marcação por neuropeptídeos em condições associadas a inflamação neurogênica é consistente com o descrito em publicações anteriores (AXELSSON et al. 2009; CHIN et al. 2009).

Nesta pesquisa, não foi possível observar aumento da imunomarcação de SP ou de CGRP na pele dos doentes expostos à capecitabina, quando comparados ao grupo controle, o que sugere que o processo inflamatório induzido pelo quimioterápico não tenha origem neurogênica. Constatou-se, na verdade, uma pequena, mas significativa, redução da expressão de CGRP no epitélio das amostras do grupo tratado. O achado é compatível com as alterações descritas por MEYRONET et al. (2003) que examinaram o couro cabeludo de pacientes com alopecia areata e identificaram uma redução da marcação imunoistoquímica de CGRP na pele afetada em relação à pele sã. Especulou-se que a vasoconstricção decorrente da menor quantidade de CGRP no couro cabeludo poderia estar relacionada com a perda capilar característica da doença. Outra hipótese seria a eliminação de um possível efeito imunomodulatório negativo exercido por CGRP, que implicaria a destruição de folículos pilosos mediada por auto-imunidade.

Algumas questões permanecem sem resposta clara. A associação sugerida entre SMP e inflamação poderia ser mais bem caracterizada através de estudos que definam quais células e mediadores são responsáveis pela condição. É possível aprofundar-se na pesquisa dos mecanismos relacionados ao desenvolvimento da síndrome através do estudo do papel de enzimas envolvidas no metabolismo da capecitabina, como TP, TS e DPD. Poderia ser proposto um estudo de correlação entre os níveis séricos de ácido fólico e o risco de desenvolvimento da SMP, para

testar a hipótese de que altas reservas da vitamina estariam associadas a uma maior propensão para a SMP. Uma ampliação do número de pacientes poderia avaliar de forma mais precisa o papel da SMP como fator preditivo de benefício clínico da quimioterapia com capecitabina. De forma análoga, seria possível, com a inclusão de um maior número de pacientes, definir se a pesquisa do limiar mecânico de dor pode, de fato, funcionar como um marcador de risco para o aparecimento da síndrome, algo que foi apenas sugerido neste trabalho.

8 CONCLUSÕES

1. Observou-se uma frequência alta de eventos adversos graves e de reduções de dose secundárias à toxicidade da capecitabina na dose de 2500 mg/m²/dia em pacientes tratados no Hospital do Câncer do ICC.
2. A SMP é o evento adverso mais comum da capecitabina, manifesta-se de forma precoce e parece correlacionar-se com a eficácia do tratamento.
3. O surgimento de SMP clínica acompanha-se de reduções no LMD obtido através do método de von Frey. A redução do limiar é tanto maior quanto mais intensa a SMP clínica, à exceção da síndrome grau 3.
4. A análise do LMD através do método de von Frey é uma estratégia útil e reproduzível no estudo da sensibilidade de pacientes tratados com capecitabina.
5. O estudo microscópico da pele dos doentes tratados com capecitabina demonstra a presença de numerosas alterações histológicas induzidas pela droga, compatíveis com toxicidade aos queratinócitos e com alterações inflamatórias.
6. O exame imunoistoquímico das amostras cutâneas evidenciou o aumento da expressão dos marcadores inflamatórios TNF- α , IL-1 e iNOS, mas não de SP ou CGRP, na pele dos doentes tratados com a capecitabina, o que sugere que atividade inflamatória convencional, mas não inflamação neurogênica, exerça papel de destaque na fisiopatogenia da síndrome.

9 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Abushullaih S, Saad ED, Munsell M, et al. Incidence and severity of hand-foot syndrome in colorectal cancer patients treated with capecitabine: a single-institution experience. **Cancer Invest** 2002; 20:3-10.

Adams RA, Meade AM, Madi A, et al. Toxicity associated with combination oxaliplatin plus fluoropyrimidine with or without cetuximab in the MRC COIN trial experience. **Br J Cancer** 2009; 100:251-8.

American Cancer Society. **Cancer facts e figures 2009**. Atlanta: American Cancer Society; 2009.

[Anonymus] Efficacy of intravenous continuous infusion of fluorouracil compared with bolus administration in advanced colorectal cancer: Meta-analysis Group in Cancer. **J Clin Oncol** 1998; 16:301-308.

Andreetta C, Puppin C, Minisini A, et al. Thymidine phosphorylase expression and benefit from capecitabine in patients with advanced breast cancer. **Ann Oncol** 2009; 20:265-71.

Angst MS, Tingle M, Phillips NG, et al. Determining heat and mechanical pain threshold in inflamed skin of human subjects. **J Vis Exp** 2009; 23 pii:1092.

Anttila HS, Reitamo S, Erkkö P, et al. Membrane and cytosolic interleukin-1 alpha and beta in normal human epidermal cells: variability of epitope exposure in immunohistochemistry. **J Invest Dermatol** 1990; 95:31-8.

Aprile G, Mazzer M, Moroso S, et al. Pharmacology and therapeutic efficacy of capecitabine: focus on breast and colorectal cancer. **Anticancer Drugs** 2009; 20: 217-29.

Arkenau HT, Arnold D, Cassidy J. Efficacy of oxaliplatin plus capecitabine or infusional fluorouracil/leucovorin in patients with metastatic colorectal cancer: a pooled analysis of randomized trials. **J Clin Oncol** 2008; 26:5910-17.

Arroyo CM, Burman DL, Kahler DW, et al. TNF-alpha expression patterns as potential molecular biomarker for human skin cells exposed to vesicant chemical warfare agents: sulfur mustard (HD) and Lewisite (L). **Cell Biol Toxicol** 2004; 20:345-59.

Axelsson HE, Minde JK, Sonesson A, et al. Transient receptor potential vanilloid 1, vanilloid 2 and melastatin 8 immunoreactive nerve fibers in human skin from individuals with and without norrbottnian congenital insensitivity to pain. **Neuroscience** 2009; 162:1322-32.

Bacci S, Romagnoli P, Norelli GA, et al. Early increase in TNF-alpha-containing mast cells in skin lesions. **Int J Legal Med** 2006; 120:138-42.

Bajetta E, Procopio G, Celio L, et al. Safety and efficacy of two different doses of capecitabine in the treatment of advanced breast cancer in older women. **J Clin Oncol** 2005; 23:2155–61.

Baran R, Dupere W, Susan M, et al. Clinical and economic outcomes associated with metastatic breast cancer in managed care populations: capecitabine (Xeloda) versus comparison therapies [abstracts]. **Proc Am Soc Clin Oncol** 2002; 21: 33b.

Bashir MM, Sharma MR, Werth VP. UVB and proinflammatory cytokines synergistically activate TNF-alpha production in keratinocytes through enhanced gene transcription. **J Invest Dermatol** 2009; 129:994-1001.

Batista N, Perez-Manga G, Constenla M et al. Phase II study of capecitabine in combination with paclitaxel in patients with anthracycline-pretreated advanced/metastatic breast cancer. **Br J Cancer** 2004; 90:1740-6.

Bécherel PA, Chosidow O, Le Goff L, et al. Inducible nitric oxide synthase and proinflammatory cytokine expression by human keratinocytes during acute urticaria. **Mol Med** 1997; 3:686-94.

Bennouna J, Ducreux M, Hebbar M, et al. Preliminary efficacy findings from a randomized phase III study of capecitabine + oxaliplatin (XELOX) vs. infusional 5-FU/LV + oxaliplatin (FOLFOX-6) as first line treatment for metastatic colorectal cancer (MCRC). **Gastrointestinal Cancers Symposium** 2007; 220:272.

Blum JL, Jones SE, Buzdar AU, et al. Multicenter phase II study of capecitabine in paclitaxel refractory metastatic breast cancer. **J Clin Oncol** 1999; 17:485-93.

Blum JL, Dieras V, Lo Russo PM, et al. Multicenter, Phase II study of capecitabine in taxane pretreated metastatic breast carcinoma patients. **Cancer** 2001a; 92:1759-68.

Blum J, Jones S, Buzdar A. Capecitabine (Xeloda) in 162 patients with paclitaxel-pretreated metastatic breast cancer: updated results and analysis of dose modification. **Eur J Cancer** 2001b; 37(suppl 6):S190a

Budman DR, Meropol NJ, Reigner B, et al. Preliminary studies of a novel oral fluoropyrimidine carbamate: capecitabine. **J Clin Oncol** 1998; 16:1795-802.

Cassidy J, Twelves C, Van Cutsem E, et al. First-line oral capecitabine therapy in metastatic colorectal cancer: A favorable safety profile compared with IV 5-fluorouracil/leucovorin. Capecitabine CRC Study Group. **Ann Oncol** 2002; 13:566-75.

Cassidy J, Clarke S, Díaz-Rubio E, et al. Randomized phase III study of capecitabine plus oxaliplatin compared with fluorouracil/folinic acid plus oxaliplatin as first-line therapy for metastatic colorectal cancer. **J Clin Oncol** 2008; 26:2006-12.

Chan S, Romieu G, Huober J, et al. Phase III study of gemcitabine plus docetaxel compared with capecitabine plus docetaxel for anthracycline-pretreated patients with metastatic breast cancer. **J Clin Oncol** 2009; 27:1753-60.

Chassaing C, Schmidt J, Eschalier A, et al. Hyperalgesia induced by cutaneous freeze injury for testing analgesics in healthy volunteers. **Br J Clin Pharmacol** 2006; 61:389-97.

Chia SK, Speers CH, D'yachkova Y, et al. The impact of new chemotherapeutic and hormone agents on survival in a population-based cohort of women with metastatic breast cancer. **Cancer** 2007; 110:973-9.

Chin MS, Lancerotto L, Helm DL, et al. Analysis of neuropeptides in stretched skin. **Plast Reconstr Surg** 2009; 124:102-13.

Comella P, Massidda B, Filippelli G, et al. Randomised trial comparing biweekly oxaliplatin plus oral capecitabine versus oxaliplatin plus i.v. bolus fluorouracil/leucovorin in metastatic colorectal cancer patients: results of the Southern Italy Cooperative Oncology study 0401. **J Cancer Res Clin Oncol** 2009; 135:217-26.

Cordiali-Fei P, Trento E, D'Agosto G, et al. Effective therapy with anti-TNF-alpha in patients with psoriatic arthritis is associated with decreased levels of metalloproteinases and angiogenic cytokines in the sera and skin lesions. **Ann N Y Acad Sci** 2007; 1110:578-89.

Cunha TM, Verri WA Jr, Vivancos GG, et al. An electronic pressure-meter nociception paw test for mice. **Braz J Med Biol Res** 2004; 37:401-7.

Cunningham D, Starling N, Rao S, et al. Capecitabine and oxaliplatin for advanced esophagogastric cancer. **N Engl J Med** 2008; 358:36-46.

de Gramont A, Bosset J-F, Milan C, et al. Randomized trial comparing monthly low-dose leucovorin and fluorouracil bolus with bimonthly high-dose leucovorin and fluorouracil bolus plus continuous infusion for advanced colorectal cancer: A French intergroup study. **J Clin Oncol** 1997; 15:808-15.

Di Giunta G, da Silva AM, Sotto MN. Inducible nitric oxide synthase in pityriasis lichenoides lesions. **J Cutan Pathol** 2009; 36:325-30.

Diaz-Rubio E, Tabernero J, Gomez-Espana A, et al. Phase III study of capecitabine plus oxaliplatin versus continuous infusion fluorouracil plus oxaliplatin as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: final report of the Spanish Cooperative Group for the Treatment of Digestive Tumors trial. **J Clin Oncol** 2007; 25:4224-30.

Dinarello CA. Biologic basis for interleukin-1 in disease. **Blood** 1996; 87:2095-147.

Eberle T, Doganci B, Krämer H, et al. Mechanical but not painful electrical stimuli trigger TNF alpha release in human skin. **Exp Neurol** 2010; 221:246-50.

Ershler WB. Capecitabine monotherapy: safe and effective treatment for metastatic breast cancer. **Oncologist** 2006; 11:325-35.

Feliu J, Escudero P, Llosa F, et al. Capecitabine as first-line treatment for patients older than 70 years with metastatic colorectal cancer: an oncopaz cooperative group study. **J Clin Oncol** 2005; 23:3104-11.

Fischel J, Formento P, Ciccolini J, et al. Lack of contribution of dihydrofluorouracil and alpha-fluoro-beta-alanine to the cytotoxicity of 5'-deoxy-5-fluorouridine on human keratinocytes. **Anticancer Drugs** 2004; 15:969-74.

Fuchs CS, Marshall J, Mitchell E, et al. Randomized, controlled trial of irinotecan plus infusional, bolus, or oral fluoropyrimidines in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: results from the BICC-C Study. **J Clin Oncol** 2007; 25:4779-86.

Fumoleau P, Largillier R, Clippe C, et al. Multicentre, phase II study evaluating capecitabine monotherapy in patients with anthracycline and taxane pretreated metastatic breast cancer. **Eur J Cancer** 2004; 40:536-42.

Geyer CE, Forster J, Lindquist D, et al. Lapatinib plus capecitabine for HER2-positive advanced breast cancer. **N Engl J Med** 2006; 355:2733-43.

Ghosn M, Farhat F, Kattan J, et al. Final results of a phase II study of vinorelbine in combination with capecitabine as first line chemotherapy for metastatic breast cancer [abstracts]. **Proc Am Soc Clin Oncol** 2003; 22:A270.

Gieschke R, Burger HU, Reigner B, et al. Population pharmacokinetics and concentration-effect relationships of capecitabine metabolites in colorectal cancer patients. **Br J Clin Pharmacol** 2003; 55:252-63.

Glynne-Jones R, Dunst J, Sebag-Montefiore D. The integration of oral capecitabine into chemoradiation regimens for locally advanced rectal cancer: how successful have we been? **Ann Oncol** 2006; 17:361-71.

Gordon KB, Tajuddin A, Guitart J et al. Hand-foot syndrome associated with liposome-encapsulated doxorubicin therapy. **Cancer** 1995; 75:2169-73.

Gradishar WJ, Meza LA, Amin B et al. Capecitabine plus paclitaxel as front-line combination therapy for metastatic breast cancer: a multicenter phase II study. **J Clin Oncol** 2004; 22:2321-27.

Grellner W, Georg T, Wilske J. Quantitative analysis of proinflammatory cytokines (IL-1beta, IL-6, TNF-alpha) in human skin wounds. **Forensic Sci Int** 2000; 113: 251-64.

Grellner W. Time-dependent immunohistochemical detection of proinflammatory cytokines (IL-1beta, IL-6, TNF-alpha) in human skin wounds. **Forensic Sci Int** 2002; 130:90-6.

Gressett SM, Stanford BL, Hardwicke F. Management of hand-foot syndrome induced by capecitabine. **J Oncol Pharm Pract** 2006; 12:131-41.

Griffiths L, Dachs GU, Bicknell R, et al. The influence of oxygen tension and pH on the expression of platelet-derived endothelial cell growth factor/thymidine phosphorylase in human breast tumor cells grown in vitro and in vivo. **Cancer Res** 1997; 57:570-72.

Groves RW, Rauschmayr T, Nakamura K, et al. Inflammatory and hyperproliferative skin disease in mice that express elevated levels of the IL-1 receptor (type I) on epidermal keratinocytes. Evidence that IL-1-inducible secondary cytokines produced by keratinocytes in vivo can cause skin disease. **J Clin Invest** 1996; 98:336-44.

Haller DG, Cassidy J, Clarke S, et al. Tolerability of fluoropyrimidines appears to differ by region [abstracts]. **J Clin Oncol** 2006; 24:(18 Suppl). [Presented at 2006 ASCO Annual Meeting Proceedings; 2006 Jun 2-6; Atlanta, Georgia].

Haller D, Tabernero J, Maroun J, et al. First efficacy findings from a randomized phase III trial of capecitabine + oxaliplatin vs. bolus 5-FU/LV for stage III colon cancer (NO16968/XELOXA study). **Eur J Cancer** 2009; 7:5LBA.

Heinemann V, Moosmann N, Vehling-Kaiser U. XELIRI plus cetuximab versus XELOX plus cetuximab for first-line therapy of metastatic colorectal cancer (CRC):

a randomized trial of the AIO CRC study group. In: **2007 Gastrointestinal Cancers Symposium**; 2007 Jan 19 - 21, 2007; Orlando, Florida. 2007. Abst 278.

Hennessy BT, Gauthier AM, Michaud LB, et al. Lower dose capecitabine has a more favorable therapeutic index in metastatic breast cancer: retrospective analysis of patients treated at M. D. Anderson Cancer Center and a review of capecitabine toxicity in the literature. **Ann Oncol** 2005; 16:1289-96.

Heo YS, Chang HM, Kim TW, et al. Hand-foot syndrome in patients treated with capecitabine-containing combination chemotherapy. **J Clin Pharmacol** 2004; 44: 1166-72.

Herrmann R, Bodoky G, Ruhstaller T, et al. Gemcitabine plus capecitabine compared with gemcitabine alone in advanced pancreatic cancer: a randomized, multicenter, phase III trial of the Swiss Group for Clinical Cancer Research and the Central European Cooperative Oncology Group. **J Clin Oncol** 2007; 25:2212-7.

Hochster HS, Hart LL, Ramanathan RK et al. Safety and efficacy of oxaliplatin and fluoropyrimidine regimens with or without bevacizumab as first-line treatment of metastatic colorectal cancer: results of the TREE Study. **J Clin Oncol** 2008; 26:3523-3529.

Hoff PM, Ansari R, Batist G, et al. Comparison of oral capecitabine versus intravenous fluorouracil plus leucovorin as first-line treatment in 605 patients with metastatic colorectal cancer: results of a randomized phase III study. **J Clin Oncol** 2001; 19:2282-92.

Honda J, Sasa M, Moriya T, et al. Thymidine phosphorylase and dihydropyrimidine dehydrogenase are predictive factors of therapeutic efficacy of capecitabine monotherapy for breast cancer-preliminary results. **J Med Invest** 2008; 55:54-60.

Hueso L, Sanmartín O, Nagore E, et al. Chemotherapy-induced acral erythema: a clinical and histopathologic study of 44 cases. **Acta Dermosifiliogr** 2008; 99:281-90.

Janusch M, Fischer M, Marsch WCh, et al. The hand-foot syndrome-a frequent secondary manifestation in antineoplastic chemotherapy. **Eur J Dermatol** 2006; 16:494-9.

Jensen TS, Baron R. Translation of symptoms and signs into mechanisms in neuropathic pain. **Pain** 2003; 102:1-8.

Joensuu H, Kellokumpu-Lehtinen PL, Huovinen R, et al. Adjuvant capecitabine in combination with docetaxel and cyclophosphamide plus epirubicin for breast cancer: an open-label, randomised controlled trial. **Lancet Oncol** 2009; 10:1145-51.

Junqueira LC e Carneiro J. **Histologia básica**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1995. Pele e anexos; p.301-12.

Kang YK, Kang WK, Shin DB, et al. Capecitabine/cisplatin versus 5-fluorouracil/cisplatin as first-line therapy in patients with advanced gastric cancer: a randomised phase III noninferiority trial. **Ann Oncol** 2009; 20:666-73.

Kang YK, Lee SS, Yoon DH, et al. Pyridoxine is not effective to prevent hand-foot syndrome associated with capecitabine therapy: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled study. **J Clin Oncol** 2010; 28:3824-9.

Keizer D, van Wijhe M, Post WJ, et al. Assessment of the clinical relevance of quantitative sensory testing with Von Frey monofilaments in patients with allodynia and neuropathic pain: a pilot study. **Eur J Anaesthesiol** 2007; 24:658-63.

Köhne CH, De Greve J, Hartmann JT, et al. Irinotecan combined with infusional 5-fluorouracil/folinic acid or capecitabine plus celecoxib or placebo in the first-line

treatment of patients with metastatic colorectal cancer. EORTC study 40015. **Ann Oncol** 2008; 19:920-6.

Kokuba H, Aurelian L, Burnett J. Herpes simplex virus associated erythema multiforme (HAEM) is mechanistically distinct from drug-induced erythema multiforme: interferon-gamma is expressed in HAEM lesions and tumor necrosis factor-alpha in drug-induced erythema multiforme lesions. **J Invest Dermatol** 1999; 113:808-15.

Koopman M, Antonini NF, Douma J, et al. Sequential versus combination chemotherapy with capecitabine, irinotecan, and oxaliplatin in advanced colorectal cancer (CAIRO): a phase III randomised controlled trial. **Lancet** 2007; 370:135-142.

Kurt M, Aksoy S, Guler N. Could the hand-foot syndrome after capecitabine treatment be associated with better outcome in metastatic breast cancer patients? **Acta Oncol** 2006; 45:625-6.

Kristensen M, Chu CQ, Eedy DJ, et al. Localization of tumour necrosis factor-alpha (TNF-alpha) and its receptors in normal and psoriatic skin: epidermal cells express the 55-kD but not the 75-kD TNF receptor. **Clin Exp Immunol** 1993; 94:354-62.

Lassere Y, Hoff P. Management of hand-foot syndrome in patients treated with capecitabine (Xeloda). **Eur J Oncol Nurs** 2004; 8 Suppl 1:S31-40.

Le Bars D, Gozariu M, Cadden SW. Animal models of nociception. **Pharmacol Rev** 2001; 53:597-652.

Lee KS, Lee ES, Kwon YM, et al. Mature results from a randomized phase III trial of docetaxel/capecitabine (TX) vs. doxorubicin/cyclophosphamide (AC) as primary chemotherapy for patients (pts) with stage II/III breast cancer (BC). **Breast Cancer Res Treat** 2005; 94(suppl 1):S224.

Lima V. **Evidências da participação de TNF- α e COX-2 nas mucosites oral e intestinal induzidas por 5-fluorouracil e metotrexato em animais.** Fortaleza; 2004. [Tese de Doutorado-Universidade Federal do Ceará].

Lin E, Morris JS, Ayers GD. Effect of celecoxib on capecitabine-induced hand-foot syndrome and antitumor activity. **Oncology (Williston Park)** 2002; 16:31-7.

Locksley RM, Killeen N, Lenardo MJ. The TNF and TNF receptor superfamilies: integrating mammalian biology. **Cell** 2001; 104:487-501.

Lokich J. Capecitabine: fixed daily dose and continuous (noncyclic) dosing schedule. **Cancer Invest** 2004; 22:713-7.

Longley DB, Harkin DP, Johnston PG. 5-fluorouracil: mechanisms of action and clinical strategies. **Nat Rev Cancer** 2003; 3:330-8.

Lueck H, Von Minckwitz G, Du Bois A, et al. Epirubicin/paclitaxel (EP) vs. capecitabine/paclitaxel (XP) in first-line metastatic breast cancer (MBC): a prospective, randomized, multicentre phase III study of the AGO breast cancer study group. **J Clin Oncol** 2006; 24:s517.

Macedo FY, Baltazar F, Almeida PR, et al. Cyclooxygenase-2 expression on ifosfamide-induced hemorrhagic cystitis in rats. **J Cancer Res Clin Oncol** 2008; 134:19-27.

Maughan TS, James RD, Kerr DJ, et al. Comparison of survival, palliation, and quality of life with three chemotherapy regimens in metastatic colorectal cancer: a multicentre randomised trial. **Lancet** 2002; 359:1555-63.

Mavroudis D, Papakotoulas P, Ardavanis A, et al. Randomized phase III trial comparing docetaxel plus epirubicin versus docetaxel plus capecitabine as first-line treatment in women with advanced breast cancer. **Ann Oncol** 2010; 21:48-54.

Medeiros CA, Leitão RF, Macedo RN, et al. Effect of atorvastatin on 5-fluorouracil-induced experimental oral mucositis. **Cancer Chemother Pharmacol** 2010; Jul 27. [Epub ahead of print]

Meropol NJ, Gold PJ, Diasio RB, et al. Thymidine phosphorylase expression is associated with response to capecitabine plus irinotecan in patients with metastatic colorectal cancer. **J Clin Oncol** 2006; 24:4069-77.

Meyerhardt JA, Mayer RJ. Systemic therapy for colorectal cancer. **N Engl J Med** 2005; 352:476-87.

Meyronet D, Jaber K, Gentil-Perret A, et al. Decreased CGRP staining in alopecia areata. **Br J Dermatol** 2003; 149:422-4.

Midgley R, Kerr D. Capecitabine: have we got the right dose? **Nat Clin Pract Oncol** 2009; 6:17-24.

Milano G, Etienne-Grimaldi MC, Mari M, et al. Candidate mechanisms for capecitabine-related hand-foot syndrome. **Br J Clin Pharmacol** 2008; 66:88-95.

Miles D, Vukelja S, Moiseyenko V, et al. Survival benefit with capecitabine/docetaxel versus docetaxel alone: analysis of therapy in a randomized phase III trial. **Clin Breast Cancer** 2004; 5:273-8.

Miller KD, Chap LI, Holmes FA, et al. Randomized phase III trial of capecitabine compared with bevacizumab plus capecitabine in patients with previously treated metastatic breast cancer. **J Clin Oncol** 2005; 23:792-9.

Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer. **Estimativas/2010: incidência de câncer no Brasil**. Rio de Janeiro: INCA; 2010.

Miwa M, Ura M, Nishida M et al. Design of a novel oral fluoropyrimidine carbamate, capecitabine, which generates 5-fluorouracil selectively in tumours by enzymes concentrated in human liver and cancer tissue. **Eur J Cancer** 1998; 34:1274-81.

Moehler M, Sprinzl MF, Abdelfattah M et al. Capecitabine and irinotecan with and without bevacizumab for advanced colorectal cancer patients. **World J Gastroenterol** 2009; 15:449-56.

Mortimer JE, Lauman MK, Tan B, et al. Pyridoxine treatment and prevention of hand-and-foot syndrome in patients receiving capecitabine. **J Oncol Pharm Pract** 2003; 9:161-6.

Muss HB, Berry DL, Cirrincione C et al. Standard chemotherapy (CMF or AC) versus capecitabine in early stage breast cancer (BC) patients aged 65 and older: results of CALGB/CTSU 49907. **J Clin Oncol** 2008; 26:s507.

Nagore E, Insa A, Sanmartin O. Antineoplastic therapy-induced palmar plantar erythrodysesthesia ('hand-foot') syndrome. Incidence, recognition and management. **Am J Clin Dermatol** 2000; 1:225-34.

Narasimhan P, Narasimhan S, Hitti IF, et al. Serious hand-and-foot syndrome in black patients treated with capecitabine: report of 3 cases and review of the literature. **Cutis** 2004; 73:101-6.

Osako T, Ito Y, Ushijima M, et al. Predictive factors for efficacy of capecitabine in heavily pretreated patients with metastatic breast cancer. **Cancer Chemother Pharmacol** 2009; 63:865-71.

O'Shaughnessy J, Blum J. A retrospective evaluation of the impact of dose reduction in patients treated with Xeloda (capecitabine) [abstracts]. **Proc Am Soc Clin Oncol** 2000; 19:104A.

O'Shaughnessy J, Blum J, Moiseyenko V, et al. Randomized, open-label, phase II trial of oral capecitabine (Xeloda) vs. a reference arm of intravenous CMF (cyclophosphamide, methotrexate and 5-fluorouracil) as first-line therapy for advanced/metastatic breast cancer. **Ann Oncol** 2001; 12:1247-54.

O'Shaughnessy J, Miles D, Vukelja S, et al. Superior survival with capecitabine plus docetaxel combination therapy in anthracycline-pretreated patients with advanced breast cancer: phase III trial results. **J Clin Oncol** 2002; 20:2812-23.

Parmigiani RB, Camargo AA. O genoma humano e o câncer. In: Ferreira CG, Rocha JC, editores. **Oncologia molecular**. São Paulo, Ateneu, 2004. p.3-11.

Pons T. Papel fisiológico de los neuropéptidos cutâneos: presencia y actividades de SP y CGRP. Actualidad Científica. **Cosmética Al Día** 2007; 26:122-5.

Pontes RB. **Desenvolvimento de modelo experimental de neuropatia sensitiva periférica induzida pelo agente antineoplásico oxaliplatina em camundongos**. Fortaleza; 2009. [Dissertação de Mestrado-Universidade Federal do Ceará].

Poole C, Gardiner J, Twelves C, et al. Effect of renal impairment on the pharmacokinetics and tolerability of capecitabine (Xeloda) in cancer patients. **Cancer Chemother Pharmacol** 2002; 49:225-34.

Porschen R, Arkenau HT, Kubicka S, et al. Capecitabine plus oxaliplatin versus 5-fluorouracil/leucovorin plus oxaliplatin: a randomized comparison in metastatic colorectal cancer. **J Clin Oncol** 2007; 25:4217-23.

Puglisi F, Cardellino GG, Crivellari D, et al. Thymidine phosphorylase expression is associated with time to progression in patients receiving low-dose, docetaxel-modulated capecitabine for metastatic breast cancer. **Ann Oncol** 2008; 19:1541-6.

Prado CMM, Baracos VE, McCargar LJ, et al. Sarcopenia as a determinant of chemotherapy toxicity and time to tumor progression in metastatic breast cancer Patients Receiving Capecitabine Treatment. **Clin Cancer Res** 2009; 15: 2920-26.

Punt CJA, Koopman M. Capecitabine and Irinotecan As first-line treatment of advanced colorectal cancer. **J Clin Oncol** 2008; 26: 1907-8.

Ratain MJ. Dear doctor: we really are not sure what dose of capecitabine you should prescribe for your patient. **J Clin Oncol** 2002; 20:1434-5.

Reichardt P, Von Minckwitz G, Thuss-Patience PC et al. Multicenter phase II study of oral capecitabine (Xeloda) in patients with metastatic breast cancer relapsing after treatment with a taxane containing therapy. **Ann Oncol** 2003; 14:1227-33.

Reigner B, Watanabe T, Schüller J. Pharmacokinetics of capecitabine (Xeloda) in Japanese and caucasian patients with breast cancer. **Cancer Chemother Pharmacol** 2003; 52:193-201.

Ribeiro RA, Freitas HC, Campos MC, et al. Tumor necrosis factor-alpha and interleukin-1beta mediate the production of nitric oxide involved in the pathogenesis of ifosfamide induced hemorrhagic cystitis in mice. **J Urol** 2002; 167:2229-34.

Rocha Filho DR, Mont'alverne LA, Ribeiro RA. Toxicidade proibitiva à capecitabina na dose de 2500 mg/m²/dia: deve-se recomendar redução da dose inicial em pacientes brasileiros?. In: **Anais do XVI Congresso Brasileiro de Oncologia Clínica**; 2009; Fortaleza; 2009. p.64.

Rodrigues DB, Pereira SA, dos Reis MA, et al. In situ detection of inflammatory cytokines and apoptosis in pemphigus foliaceus patients. **Arch Pathol Lab Med** 2009; 133:97-100.

Rothenberg ML, Cox JV, Butts C, et al. Capecitabine plus oxaliplatin (XELOX) versus 5-fluorouracil/folinic acid plus oxaliplatin (FOLFOX4) as second-line therapy in metastatic colorectal cancer: a randomized phase III noninferiority study. **Ann Oncol** 2008; 19:1720-6.

Saif MW, Elfiky A, Diasio R. Hand-foot syndrome variant in a dihydropyrimidine dehydrogenase-deficient patient treated with capecitabine. **Clin Colorectal Cancer** 2006; 6:219-23.

Saif MW, Juneja V, Black G, et al. Palmar-plantar erythrodysesthesia in patients receiving capecitabine and intratumor thymidine phosphorylase and dihydropyrimidine dehydrogenase: is there a pharmacologic explanation? **Support Cancer Ther** 2007; 4:211-8.

Saltz LB, Clarke S, Diaz-Rubio E, et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin-based chemotherapy as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: a randomized phase III study. **J Clin Oncol** 2008; 26:2013-19.

Sandler A, Gray R, Perry MC et al. Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. **N Engl J Med** 2006; 355:2542-50.

Scheithauer W, Blum J. Coming to grips with hand-foot syndrome. Insights from clinical trials evaluating capecitabine. **Oncology (Williston Park)** 2004; 8:1161-8.

Schmoll HJ, Cartwright T, Tabernero J, et al. phase III trial of capecitabine plus oxaliplatin as adjuvant therapy for stage III colon cancer: a planned safety analysis in 1,864 patients. **J Clin Oncol** 2007; 25:102-9.

Segalla JGM, Oliveira CT, Lago S, et al. Effect of capecitabine (X) on quality of life (QoL) in patients (pts) with metastatic breast cancer (MBC) [abstracts]. **J Clin Oncol** 2004; 22:(14 Suppl):761. [Presented at 2004 ASCO Annual Meeting Proceedings; 2004].

Segalla JG, Van Eyll B, Federico MH, et al. Evaluation of quality of life in patients with metastatic colorectal cancer treated with capecitabine. **Clin Colorectal Cancer** 2008; 7:126-33.

Sharma R, Rivory L, Beale P, et al. A phase II study of fixed-dose capecitabine and assessment of predictors of toxicity in patients with advanced/metastatic colorectal cancer. **Br J Cancer** 2006; 94:964-8.

Siva M, Correa P, Skaria S, et al. Capecitabine in advanced breast cancer: predictive factors of response [abstracts]. **J Clin Oncol** 2008; 26:(15 Suppl):1126. [Presented at 2008 ASCO Annual Meeting Proceedings; 2008].

Skof E, Rebersek M, Hlebanja Z, et al. Capecitabine plus Irinotecan (XELIRI regimen) compared to 5-FU/LV plus Irinotecan (FOLFIRI regimen) as neoadjuvant treatment for patients with unresectable liver-only metastases of metastatic colorectal cancer: a randomised prospective phase II trial. **BMC Cancer** 2009; 9:120.

Stockler M, Sourjina T, Grimson P, et al. A randomized trial of capecitabine (C) given intermittently (IC) rather than continuously (CC) compared to classical CMF as first-line chemotherapy for advanced breast cancer (ABC) [abstracts]. **J Clin Oncol** 2007; 25:(18 Suppl):1031. [Presented at 2007 ASCO Annual Meeting Proceedings; 2007 Jun 1-5; Chicago, Illinois].

Talbot DC, Moiseyenko V, Van Belle S, et al. Randomised, phase II trial comparing oral capecitabine (Xeloda) with paclitaxel in patients with metastatic/advanced breast cancer pretreated with anthracyclines. **Br J Cancer** 2002; 86:1367-72.

Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada. **J Natl Cancer Inst** 2000; 92:205-16.

Thomas ES, Gomez HL, Li RK, et al. Ixabepilone plus capecitabine for metastatic breast cancer progressing after anthracycline and taxane treatment. **J Clin Oncol** 2007; 25:5210-17.

Trefzer U, Brockhaus M, Loetscher H, et al. 55-kD tumor necrosis factor receptor is expressed by human keratinocytes and plays a pivotal role in regulation of human keratinocyte ICAM-1 expression. **J Invest Dermatol** 1991; 97:911-6.

Tsuchiya T, Kishimoto J, Granstein RD, et al. Quantitative analysis of cutaneous calcitonin gene-related peptide content in response to acute cutaneous mechanical or thermal stimuli and immobilization-induced stress in rats. **Neuropeptides** 1996; 30:149-57.

Tsukazaki N, Watanabe M, Shimizu K, et al. Photoprovocation test and immunohistochemical analysis of inducible nitric oxide synthase expression in patients with Sjögren's syndrome associated with photosensitivity. **Br J Dermatol** 2002; 147:1102-8.

Twelves C, Glynne-Jones R, Cassidy J, et al. Effect of hepatic dysfunction due to liver metastases on the pharmacokinetics of capecitabine and its metabolites. **Clin Cancer Res** 1999; 5:1696-702.

Twelves C, Boyer M, Findlay M, et al. Capecitabine (Xeloda) improves medical resource use compared with 5-fluorouracil plus leucovorin in a phase III trial conducted in patients with advanced colorectal carcinoma. **Eur J Cancer** 2001; 37:597-604.

Twelves C. Capecitabine as first-line treatment in colorectal cancer. Pooled data from two large, phase III trials. **Eur J Cancer** 2002; 38:S15-S20.

Twelves C, Wong A, Nowacki MP, et al. Capecitabine as adjuvant treatment for stage III colon cancer. **N Engl J Med** 2005a; 352:2696-704.

Twelves C, Butts CA, Cassidy J, et al. Capecitabine/oxaliplatin, a safe and active first-line regimen for older patients with metastatic colorectal cancer: post hoc analysis of a large phase II study. **Clin Colorectal Cancer** 2005b; 5:101-7.

Vallböhmer D, Yang DY, Kuramochi H, et al. DPD is a molecular determinant of capecitabine efficacy in colorectal cancer. **Int J Oncol** 2007; 31:413-8.

van Cutsem E, Twelves C, Cassidy J, et al. Oral capecitabine compared with intravenous fluorouracil plus leucovorin in patients with metastatic colorectal cancer: results of a large phase III study. **J Clin Oncol** 2001; 19:4097-106.

Vivancos GG, Verri WA Jr, Cunha TM, et al. An electronic pressure-meter nociception paw test for rats. **Braz J Med Biol Res** 2004; 37:391-9.

von Minckwitz G, du Bois A, Schmidt M, et al. Trastuzumab beyond progression in human epidermal growth factor receptor 2-positive advanced breast cancer: a german breast group 26/breast international group 03-05 study. **J Clin Oncol** 2009; 27:1999-2006.

von Minckwitz G, Rezai M, Loibl S, et al. Capecitabine in addition to anthracycline- and taxane-based neoadjuvant treatment in patients with primary breast cancer: phase III GeparQuattro study. **J Clin Oncol** 2010; 28:2015-23.

Walko CM, Lindley C. Capecitabine: a review. **Clin Ther** 2005; 27:23-44.

Wardley A. Capecitabine: expanding options for the treatment of patients with early or locally advanced breast cancer. **Oncologist** 2006; 11:20-6.

Wist EA, Sommer HH, Ostenstad B, et al. Oral capecitabine in anthracycline- and taxane-pretreated advanced/metastatic breast cancer. **Acta Oncol** 2004; 43:186-9.

Xeloda [Monografia do Produto]. Mississauga, Ontario: Hoffman-La Roche Limited; 2002.

Xeloda: capecitabina. São Paulo: Roche; 2010. Bula do medicamento.

Yen-Revollo JL, Goldberg RM, McLeod HL. Can inhibiting dihydropyrimidine dehydrogenase limit hand-foot syndrome caused by fluoropyrimidines? **Clin Cancer Res** 2008; 14:8-13.

Yoshimoto N, Yamashita T, Fujita T, et al. Impact of prophylactic pyridoxine on occurrence of hand-foot syndrome in patients receiving capecitabine for advanced or metastatic breast cancer. **Breast Cancer** 2010; 17:298-302.

Zielinski C, Gralow J, Martin M. Optimising the dose of capecitabine in metastatic breast cancer: confused, clarified or confirmed? **Ann Oncol** 2010; 21:2145-52.

Anexo 1 - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Neste momento, você receberá um tratamento com um remédio oral pra combater as células do tumor. O remédio prescrito pelo seu médico, a capecitabina, é o mais indicado no atual momento para o combate à doença. Entretanto, esta medicação pode produzir alguns efeitos colaterais, como formigamento, dormência, sensação de queimação, vermelhidão e edema nas mãos e pés, aftas, dor ao engolir e diarreia, além de diminuir o número de glóbulos brancos, células responsáveis pela defesa do seu organismo, muitas vezes prejudicando o andamento do tratamento e a sua eficácia.

O Hospital do Câncer do Instituto do Câncer do Ceará promove uma pesquisa que pretende estudar os efeitos indesejáveis deste medicamento. Você é nosso convidado a participar de um estudo sobre as alterações de pele provocadas pela quimioterapia com capecitabina. Os dados obtidos pelo estudo servirão para que se possa diminuir futuramente estes efeitos indesejáveis.

Para tanto, você deverá comparecer ao hospital em consultas a cada três semanas, nos dias determinados, para realizar uma avaliação médica. Será aplicado um questionário simples sobre alterações da pele desenvolvidas durante o tratamento, além de exame físico pertinente. Um teste eletrônico de sensibilidade será aplicado em cada consulta.

Uma biópsia da palma da mão será programada caso se observem lesões severas na pele. Este exame é realizado com o objetivo de estudar as alterações microscópicas surgidas em decorrência do tratamento.

É importante que você saiba que a biópsia não é realizada de rotina nesta situação, sendo um procedimento estabelecido pela pesquisa com o propósito de melhor estudar as lesões da pele. Trata-se de um procedimento simples, no qual retira-se uma pequena amostra de pele, respeitando-se rigorosamente todos os cuidados de segurança e anestesia. Nos pacientes selecionados, será realizado um exame de sangue antes da biópsia. O material retirado será encaminhado para uma série de análises que permitirão compreender melhor as alterações de pele induzidas pela quimioterapia.

Sua identidade será mantida em sigilo. A divulgação dos resultados dos exames será totalmente proibida a terceiros, ficando restrita à discussão em ambiente acadêmico com propósito científico. Não será possível a identificação dos pacientes por outros componentes da equipe de saúde, exceto pelos responsáveis diretos por seu tratamento.

A sua participação deverá ser voluntária e consciente. Você não receberá qualquer pagamento por sua participação neste estudo. Entretanto, será reembolsado pelos custos razoáveis de alimentação e transporte.

Em qualquer momento, você terá o direito de desistir da pesquisa sem necessidade de dar explicações. A eventual desistência não acarretará prejuízo ou discriminação quanto à manutenção do seu tratamento

EU CONCORDO LIVREMENTE EM PARTICIPAR DESTA PESQUISA

NOME DO SUJEITO DA PESQUISA	DATA	ASSINATURA
INVESTIGADOR	DATA	ASSINATURA
TESTEMUNHA	DATA	ASSINATURA

Anexo 2 - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (2)

Muitos pacientes com câncer utilizam um quimioterápico oral denominado capecitabina. Apesar de efetiva contra vários tipos de tumor, um efeito colateral é muito frequente nos doentes que se tratam com esta droga: uma reação nas mãos e pés caracterizada por dor, descamação, escurecimento da pele e bolhas. Infelizmente, a causa desta alteração não é bem conhecida, e não existe tratamento eficiente para combatê-la.

Para esclarecer as causas das alterações cutâneas induzidas pelas capecitabina, o Instituto do Câncer do Ceará está conduzindo um estudo clínico com pacientes com câncer. Os pacientes que recebem a droga têm sido acompanhados e, nos casos em que surge alguma reação grave na pele, submetidos a biópsias de pele.

Para podermos comparar as alterações da pele de pacientes que usam a capecitabina com a pele de pacientes normais, propomo-nos a realizar a biópsia de pacientes falecidos. O procedimento consiste em pequena ressecção da pele da palma da mão do cadáver, de 4 mm de diâmetro, através de um dispositivo chamado “punch”.

É importante que você saiba que a biópsia não é realizada de rotina nesta situação, sendo um procedimento estabelecido pela pesquisa com o propósito de melhor estudar as lesões da pele. Trata-se de um procedimento simples, no qual se retira uma pequena amostra de pele, observando-se respeito ao falecido e a sua família. O material retirado será encaminhado para uma série de análises que permitirão compreender melhor as alterações de pele induzidas pela quimioterapia. Os dados obtidos pelo estudo servirão para que se possa diminuir futuramente estes efeitos indesejáveis em doentes com câncer.

Sua identidade será mantida em sigilo. A divulgação dos resultados dos exames será totalmente proibida a terceiros, ficando restrita à discussão em ambiente acadêmico com propósito científico. Não será possível a identificação dos pacientes por outros componentes da equipe de saúde, exceto pelos responsáveis diretos por seu tratamento.

Em qualquer momento, você terá o direito de desistir da pesquisa sem necessidade de dar explicações. A eventual desistência não acarretará prejuízo ou discriminação quanto à manutenção do seu tratamento

EU CONCORDO LIVREMENTE EM AUTORIZAR A PARTICIPAÇÃO
NESTE ESTUDO

_____	_____	_____
NOME DO RESPONSÁVEL	DATA	ASSINATURA
_____	_____	_____
INVESTIGADOR	DATA	ASSINATURA
_____	_____	_____
TESTEMUNHA	DATA	ASSINATURA

Anexo 3 - Escala de *Performance Status* (ECOG)

ECOG	Características
0	Completamente ativo; capaz de realizar todas as suas atividades sem restrição
1	Restrição a atividades físicas rigorosas; é capaz de trabalhos leves e de natureza sedentária
2	Capaz de realizar todos os cuidados pessoais, mas incapaz de realizar qualquer atividade de trabalho; em pé aproximadamente 50% das horas em que o paciente está acordado
3	Capaz de realizar somente cuidados pessoais limitados; confinado ao leito ou cadeira mais de 50% das horas em que o paciente está acordado
4	Completamente incapaz de realizar cuidados pessoais básicos; totalmente confinado ao leito ou à cadeira