



B1

ISSN: 2595-1661

ARTIGO ORIGINAL

Listas de conteúdos disponíveis em [Portal de Periódicos CAPES](https://portaldeperiodicos.capes.gov.br)

Revista JRG de Estudos Acadêmicos

Página da revista:

<https://revistajrg.com/index.php/jrg>

ISSN: 2595-1661

Revista JRG de
Estudos Acadêmicos

Frequência e perfil da mielotoxicidade induzida por quimioterápicos em pacientes oncológicos em um hospital público do Distrito Federal

Frequency and profile of myelotoxicity induced by chemotherapy in oncology patients at a public hospital in the Federal District

DOI: 10.55892/jrg.v7i113.927

ARK: 57118/JRG.v7i113.927

Recebido: 05/12/2023 | Aceito: 29/01/2024 | Publicado *on-line*: 05/02/2024

Lorena Silveira da Silva¹

<https://orcid.org/0009-0002-4305-3287>

<https://lattes.cnpq.br/8250163899912928>

Escola Superior de Ciências da Saúde, DF, Brasil

E-mail: unb.lorena@gmail.com

Kaic Leite Meira²

<https://orcid.org/0000-0002-7165-244X>

<http://lattes.cnpq.br/4811363097856964>

Escola Superior de Ciências da Saúde, DF, Brasil

E-mail: kaic.lmeira@gmail.com

Raissa Pereira Santos³

<https://orcid.org/0000-0003-2715-6374>

<http://lattes.cnpq.br/8647098867581191>

Escola Superior de Ciências da Saúde, DF, Brasil

E-mail: raissaper@hotmail.com

Hugo Carvalho Barros Gonçalves⁴

<https://orcid.org/0000-0001-6838-8150>

<http://lattes.cnpq.br/7709082460305812>

Secretaria de Estado de Saúde do Distrito Federal, DF, Brasil

E-mail: hugocbg@gmail.com

Fábio Siqueira⁵

<http://orcid.org/0000-0001-5849-3037>

<http://lattes.cnpq.br/4889482585702369>

Secretaria de Estado de Saúde do Distrito Federal, DF, Brasil

E-mail: fabiosqr@gmail.com



Resumo

A mielossupressão induzida por agentes quimioterápicos, definida como a presença de anemia (hemoglobina < 10,0 g/dL), neutropenia (contagem absoluta de neutrófilos < $1,5 \times 10^9/L$) e/ou trombocitopenia (plaquetas < $75 \times 10^9/L$), acarreta inúmeras complicações para pacientes oncológicos. Esta condição está associada ao aumento do risco de infecções, fadiga, sangramento, gerando elevação dos custos em saúde,

¹ Farmacêutica pela UnB. Residente do Programa de Residência Multiprofissional em Atenção ao Câncer da ESCS/DF

² Farmacêutico pela UFOB. Especialista em Saúde da Família e Comunidade pela ESCS/DF. Residente do Programa de Residência Multiprofissional em Atenção ao Câncer da ESCS/DF.

³ Farmacêutica pela UFMA. Especialista em Saúde da Família e Comunidade pela ESCS/DF. Residente do Programa de Residência Multiprofissional em Atenção ao Câncer da ESCS/DF.

⁴ Farmacêutico pela UCB. Mestre em Ciências Farmacêuticas pela UnB. Farmacêutico na Secretária de Estado de Saúde do Distrito Federal

⁵ Farmacêutico pela UFG. Mestre e Doutor na área de Ginecologia, Obstetrícia e Mastologia pela UNESP. Farmacêutico na Secretária de Estado de Saúde do Distrito Federal



piora na qualidade de vida e no desempenho do tratamento, que por vezes necessita ter sua dose reduzida ou seu ciclo adiado. O objetivo deste estudo foi investigar a incidência e delinear o perfil da mielotoxicidade induzida por quimioterápicos em pacientes adultos com câncer do Hospital Regional de Taguatinga. Foi realizado um estudo transversal descritivo, os dados foram coletados ao longo do período de janeiro a dezembro de 2022. A população analisada totalizou 267 pacientes, com idade média de 56,6 anos e predominância do gênero feminino (73,4%), sendo mama a localização de câncer mais frequente. A classe farmacológica mais prescrita foi a dos agentes alquilantes, recomendada para 230 pacientes. Os protocolos mais frequentemente prescritos foram doxorubicina + ciclofosfamida, com 88 pacientes (33%), cisplatina monodroga, com 41 pacientes (15,4%), oxaliplatina + capecitabina, com 40 pacientes (15%), e carboplatina + paclitaxel, com 37 pacientes (13,8%). O protocolo composto por carboplatina + paclitaxel foi associado a maior incidência de anemia. Já o protocolo doxorubicina + ciclofosfamida demonstrou maior propensão à neutropenia, independentemente do grau. Ademais, aproximadamente metade dos pacientes submetidos ao protocolo oxaliplatina + capecitabina apresentaram trombocitopenia de grau 2. A análise comparativa de cada parâmetro associado à mielotoxicidade foi realizada em cada ciclo de quimioterapia e mostrou diferenças entre os protocolos, variando de toxicidade crescente, pontual ou já evidente no primeiro ciclo, com o grau 2 mais frequentemente observado. Essas alterações se manifestaram após a administração da quimioterapia, enfatizando a necessidade de acompanhamento e monitoramento para possíveis intervenções.

Palavras-chave: Agentes antineoplásicos. Incidência. Mielossupressão. Quimioterapia.

Abstract

Myelosuppression induced by chemotherapeutic agents, defined as the presence of anemia (hemoglobin < 10.0 g/dL), neutropenia (absolute neutrophil count < $1.5 \times 10^9/L$), and/or thrombocytopenia (platelets < $75 \times 10^9/L$), leads to numerous complications for oncology patients. This condition is associated with an increased risk of infections, fatigue, bleeding, escalating healthcare costs, worsening quality of life, and treatment performance deterioration, occasionally requiring dose reduction or cycle postponement. The aim of this study was to investigate the incidence and delineate the profile of chemotherapy-induced myelotoxicity in adult cancer patients at the Regional Hospital of Taguatinga. A descriptive cross-sectional study was conducted, and data were collected from January to December 2022. The analyzed population comprised 267 patients, with an average age of 56.6 years and a predominance of females (73.4%), with breast cancer being the most frequent site. The most prescribed pharmacological class was alkylating agents, recommended for 230 patients. The most frequently prescribed protocols were doxorubicin + cyclophosphamide, with 88 patients (33%), cisplatin monotherapy, with 41 patients (15.4%), oxaliplatin + capecitabine, with 40 patients (15%), and carboplatin + paclitaxel, with 37 patients (13.8%). The carboplatin + paclitaxel protocol was associated with a higher incidence of anemia. On the other hand, the doxorubicin + cyclophosphamide protocol showed a higher propensity for neutropenia, regardless of the grade. Moreover, approximately half of the patients undergoing the oxaliplatin + capecitabine protocol presented with grade 2 thrombocytopenia. Comparative analysis of each parameter associated with myelotoxicity was performed in each chemotherapy cycle, revealing differences between the protocols, ranging from increasing, sporadic,



or already evident toxicity in the first cycle, with grade 2 being more frequently observed. These changes manifested after chemotherapy administration, emphasizing the need for ongoing monitoring and interventions.

Keywords: Antineoplastic agents. Incidence. Myelosuppression. Chemotherapy.

1. Introdução

A mielossupressão é definida como uma condição na qual a atividade da medula óssea é diminuída, o que resulta em menos glóbulos vermelhos, glóbulos brancos e plaquetas (NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH, 2023)

Os agentes antineoplásicos geralmente causam hipocelularidade na medula óssea, o que ocasiona em uma redução na atividade do tecido hematopoiético e um declínio na produção de células. Essa condição é denominada como mielossupressão ou mielotoxicidade induzida por quimioterápicos (MIQ), a qual é manifestada pela neutropenia, anemia e trombocitopenia, com o aumento do risco de infecção, fadiga e sangramento, respectivamente, além da piora na qualidade de vida dos pacientes (FERRAROTTO *et al.*, 2021; BARRETO *et al.*, 2014; EPSTEIN *et al.*, 2020).

A MIQ pode acarretar em atrasos e/ou reduções na dose da terapia quimioterápica, com a necessidade de cuidados de suporte que incluem a administração de fatores de crescimento, tais como os fatores estimuladores de colônias de granulócitos (G-CSFs) ou agentes estimulantes da eritropoiese (AEEs), além de transfusões de hemácias e plaquetas. (AAPRO *et al.*, 2018; FERRAROTTO *et al.*, 2021; KLASTERSKY *et al.*, 2016).

Entretanto, reduções e atrasos na dose ou descontinuação da quimioterapia podem comprometer a eficácia do tratamento, e os atrasos também podem representar um fardo substancial para os pacientes, como o reagendamento de consultas, o que leva a ineficiência e maiores custos para o sistema de saúde (EPSTEIN *et al.*, 2020; FERRAROTTO *et al.*, 2021; HAVRILESKY *et al.*, 2015).

A anemia como consequência da mielossupressão é um dos principais contribuintes para a fadiga, levando a uma incapacidade de realizar atividades cotidianas na vida do paciente oncológico (FERRAROTTO *et al.*, 2021). O tratamento com transfusões de hemácias acarreta riscos de infecção oculta, reações transfusionais e aloimunização, além de trazer transtornos aos pacientes devido à necessidade de vários deslocamentos para realizar a terapia com transfusão e exames de sangue (COREY-LISLE *et al.*, 2014). Os AEEs, também utilizados para tratamento, têm sido associados a sérios efeitos colaterais potenciais, como o aumento do risco de eventos cardiovasculares e tromboembolismo; portanto, o seu uso pode ser restrito a pacientes em tratamento quimioterápico paliativo com hemoglobina menor que 10 g/dL, segundo as recomendações da Sociedade Americana de Oncologia Clínica (ASCO) e da Sociedade Americana de Hematologia (ASH) (BOHLIUS *et al.*, 2019).

A neutropenia febril (NF) é uma das consequências mais graves da MIQ, visto que os neutrófilos são a primeira e principal linha de defesa contra as infecções. A magnitude da neutropenia depende da intensidade do regime e do tipo de agente antineoplásico utilizado, além dos riscos que variam de acordo com o tipo de câncer (BARRETO *et al.*, 2014). Apesar dos grandes avanços na prevenção e no tratamento, a NF é uma das principais causas de morbidade, de uso de recursos em saúde e de comprometimento da eficácia do tratamento resultante de atrasos e/ou reduções de dose dos antineoplásicos (KLASTERSKY *et al.*, 2016). Os antimicrobianos têm sido usados há muito tempo para a prevenção de episódios de NF em pacientes tratados



com quimioterápicos, mostrando que reduzem a incidência e a mortalidade relacionada à infecção, contudo podem acarretar no surgimento de cepas resistentes, limitando sua eficácia (AAPRO *et al.*, 2011). Diretrizes da Organização Europeia para Pesquisa e Tratamento do Câncer (EORTC) e da ASCO recomendam que o uso de profilaxia antibacteriana à pacientes com alto risco de NF seja limitada (AAPRO *et al.*, 2011).

A maioria das diretrizes recomenda que os G-CSFs sejam administrados profilaticamente se o risco de NF for menor que 20% (AAPRO *et al.*, 2011). Embora os G-CSFs reduzam as complicações infecciosas relacionadas à NF, o seu uso é comumente associado a dor óssea (AAPRO *et al.*, 2011; FERRAROTTO *et al.*, 2021).

Ainda que a toxicidade hematológica seja muito comum durante o tratamento antineoplásico, permanece difícil prever a suscetibilidade e a gravidade dessas toxicidades em cada paciente (BARRETO *et al.*, 2014). Suas causas são multifatoriais e sua incidência varia de acordo com o tipo de câncer, estágio e duração da doença (SAH *et al.*, 2019)

Apesar da alta prevalência e incidência relatadas em países desenvolvidos, essas informações na população brasileira são escassas. Esse estudo teve como objetivo investigar a frequência e delinear o perfil da mielotoxicidade induzida por quimioterápicos na população adulta com câncer atendida no ambulatório de oncologia do Hospital Regional de Taguatinga.

2. Metodologia

Tratou-se de um estudo transversal descritivo, realizado no ambulatório de oncologia do Hospital Regional de Taguatinga, uma unidade pública localizada na Região Sudoeste de Saúde, sob gestão direta da Secretaria de Estado de Saúde do Distrito Federal, com os dados coletados correspondentes ao período entre janeiro e dezembro de 2022.

A população do estudo foi um total de 267 pacientes (dados obtidos no sistema *Intranet*). Foram elegíveis para o estudo, todos os pacientes com idade maior ou igual a 18 anos, diagnosticados com tumores sólidos e em tratamento com qualquer quimioterapia (oral e/ou intravenosa). Os critérios de exclusão foram: pacientes com diagnósticos de cânceres hematológicos; que já realizaram tratamento quimioterápico anteriormente ao ano de 2022; que já apresentavam mielossupressão antes de iniciar o regime de quimioterapia; e com menos de três ciclos de um protocolo quimioterápico ou com menos de três hemogramas.

Os dados coletados de prontuários eletrônicos dos pacientes e os exames laboratoriais foram extraídos do sistema *TrakCare®* e transcritos para uma planilha do software *Excel®* na versão *Microsoft Office Excel 2021*.

Os seguintes dados foram coletados: sexo, idade, raça, comorbidades (hipertensão, diabetes e outras), hábitos de vida (tabagismo, etilismo ou ambos), localização primária do tumor, presença de metástase, regime de quimioterapia, hemograma completo no início da quimioterapia e antes de cada ciclo subsequente e/ou a critério médico, sendo registrada as datas dos exames de sangue. Com relação ao regime de quimioterapia, coletaram-se os seguintes dados: agente terapêutico e sua dose, data e ciclo de cada protocolo quimioterápico.

Os tipos de cânceres foram categorizados em grandes grupos: mama; colo de útero; ovário; colón; esôfago; estômago; reto; próstata e outros (que engloba, câncer de pulmão, timo, placenta, sitio primário desconhecido e melanoma).

Para ser considerada MIQ, o paciente dever-se-ia apresentar pelo menos a classificação de grau 2 de mielotoxicidade do *National Cancer Institute Common*



Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v 5.0 (Tabela 1). Dessa forma, atender a pelo menos um dos seguintes critérios: presença de anemia (hemoglobina < 10,0 g/dL), neutropenia (contagem absoluta de neutrófilos < $1,5 \times 10^9/L$) e/ou trombocitopenia (plaquetas < $75 \times 10^9/L$).

Tabela 1. Graus de mielotoxicidade

Mielotoxicidade	Grau 1	Grau 2	Grau 3	Grau 4
Anemia	Hb < LLN – 10 g/dL	< 10 – 8 g/dL	< 8 g/dL	VRA
Neutropenia	ANC < LLN – $1,5 \times 10^9/L$	< $1,5 - 1,0 \times 10^9/L$	< $1,0 - 0,5 \times 10^9/L$	< $0,5 \times 10^9/L$
Plaquetopenia	Plt < LLN - $75 \times 10^9/L$	< $75 - 50 \times 10^9/L$	< $50 - 25 \times 10^9/L$	< $25 \times 10^9/L$

Hb (hemoglobina), ANC (contagem absoluta de neutrófilos), Plt (plaquetas), LLN (limite inferior do normal) VRA (valor de referência ausente, apenas critérios clínicos).

Fonte: CTCAE 2017 (adaptado).

O evento de MIQ foi apresentado como dicotomia (sim/não) e dividido por protocolos classificados de acordo com os seus respectivos grupos terapêuticos.

A incidência de MIQ também foi avaliada, baseada nos protocolos com maior frequência na unidade hospitalar e foi definida como a porcentagem de pacientes que desenvolveram MIQ durante o estudo entre aqueles que eram não anêmicos, não neutropênicos e não trombocitopênicos antes de iniciar o regime de quimioterapia.

As análises descritivas de todas as variáveis do estudo foram realizadas e os dados expressos em números absolutos e proporção ou média e desvio padrão. Para a verificação da associação entre quimioterápicos e MIQ dos pacientes, optou-se pelas análises bivariadas. Foi utilizado o teste de Qui-quadrado, seguido do pós teste de *Bonferroni*. Todas as análises foram realizadas no programa IBM® *Statistical Package for Social Sciences* (SPSS®) versão 19.0. A significância estatística foi observada a nível de $p < 0,05$. Gráficos de associação do desenvolvimento de mielotoxicidade com protocolo foram construídos no *Excel*®.

Em consonância com o que prevê a Resolução nº 510/16 do Conselho Nacional de Saúde, por tratar-se de dados relativos a prontuários de pacientes, o trabalho foi submetido ao Comitê de Ética e Pesquisa da Fundação de Ensino e Pesquisa em Ciências da Saúde (FEPECS), CAAE nº 69503323.2.0000.5553 aprovado sob o parecer nº 6.112.190 em 12 de junho de 2023.

3. Resultados e Discussão

Dos 267 pacientes, a idade média foi de 56,6 anos (variação de 22 a 85 anos), com 57,7% dos pacientes com idade inferior a 60 anos. O resultado foi comparativamente menor do que o encontrado em um estudo semelhante, no qual a média foi de 64 anos (REPETTO, 2009). Não obstante, o perfil em estudos mais recentes apresentaram um aumento de novos diagnósticos em pessoas com menos de 50 anos de idade (UGAI *et al.*, 2022).

Havia mais mulheres no grupo (73,4%) e mais pessoas que se autodeclararam pardas ou amarelas (73%). Com relação às características clínicas, 47% dos pacientes apresentavam hipertensão e/ou diabetes e 42,7% não apresentavam comorbidades prévias além do câncer.

Quanto a hábitos nocivos, 151 pacientes (48,7%) tinham histórico de tabagismo e/ou etilismo, sendo 30,3% somente tabagistas e 18,4% de etilistas. O achado foi



similar com o encontrado na população asiática estudada por Sah e colaboradores (2019) em que 35% tinham histórico de tabagismo e 31,2% de etilismo.

A localidade de câncer mais frequente foi mama (122 pacientes, 45,7%), seguido do trato gastrointestinal (agrupado colón, esôfago, estômago e reto) com 62 pacientes (23,2%) e colo de útero (29 pacientes, 10,9%). A maioria dos pacientes não apresentava metástase (76,4%). O perfil epidemiológico assemelha-se ao dos países desenvolvidos, que incluem esses tumores dentre os sete tipos mais comuns (com exceção do câncer de esôfago), o que indica a representatividade da amostra. Nas mulheres, observou-se o predomínio do câncer de mama, seguido pelo câncer do colo do útero, o que corrobora com os achados internacionais (SUNG et al., 2021).

Tabela 2. Características descritivas da amostra do estudo (n = 267). Distrito Federal, Brasil, 2023.

Variáveis	n	% Média (DP)
Características sociodemográficas		
<i>Sexo</i>		
Feminino	196	73,4
Masculino	71	26,6
<i>Idade</i>		
< 60 anos	154	57,7
≥ 60 anos	113	42,3
<i>Cor</i>		
Branco	52	19,5
Pardo/Amarelo	195	73,0
Preto	13	4,9
Não declarado	7	2,6
Características clínicas		
<i>Comorbidades</i>		
Nenhuma	114	42,7
Hipertensão	112	41,9
Diabetes	14	5,2
Outras	27	10,2
<i>Hábitos de vida nocivos</i>		
Nenhum	159	51,3
Tabagismo	94	30,3
Elitismo	57	18,4
<i>Principais tipos de câncer</i>		
Mama	122	45,7
Colo de útero	29	10,9
Colón	23	8,6
Esôfago	15	5,6
Estômago	12	4,5
Reto	12	4,5
Próstata	9	3,4
Ovário	7	2,6
Outros	38	14,2
<i>Metástase</i>		
Não	204	76,4
Sim	61	22,8
Desconhecido	2	0,7



Protocolos

Carboplatina + Paclitaxel	37	13,8
Cisplatina	41	15,4
Doxorrubicina + Ciclofosfamida	88	33,0
Oxaliplatina + Capecitabina	40	15,0
Outros	61	22,8

Mielotoxicidade

Anemia

Ausente	193	72,3
Grau 2	59	22,1
Grau 3	15	5,6

Neutropenia

Ausente	174	65,2
Grau 2	63	23,6
Grau 3	26	9,7
Grau 4	4	1,5

Trombocitopenia

Ausente	250	93,6
Grau 2	11	4,1
Grau 3	3	1,1
Grau 4	3	1,1

O grupo antineoplásico predominantemente prescrito consistiu em agentes alquilantes, sendo recomendado para 230 pacientes (86,1%). O grupo produtos naturais foi indicado para 74 pacientes, com o paclitaxel representando 53,6% desse contingente. Os inibidores da topoisomerase foram administrados em 91 pacientes, destacando-se a doxorrubicina como a antraciclina mais comumente utilizada. Antimetabólitos foram prescritos para 57 pacientes, enquanto anticorpos foram administrados em 13 pacientes, com o trastuzumabe emergindo como o único anticorpo padronizado nesta instituição. Em um estudo feito no Nepal, constatou-se que os agentes alquilantes também foram os mais utilizados (48,92%), já os antimetabólitos foram a segunda classe mais prescrita (25,32%), seguido dos inibidores de microtúbulos (15,02%) que corresponderam ao grupo de produtos naturais. A divergência de frequência se dá principalmente ao fato que no estudo citado os cânceres hematológicos foram incluídos na pesquisa (TAMANG *et al.*, 2022).

Os protocolos mais prescritos no setor foram doxorrubicina + ciclofosfamida (AC) com 88 pacientes (33%), cisplatina monodroga com 41 pacientes (15,4%), oxaliplatina + capecitabina (XELOX) com 40 pacientes (15%) e carboplatina + paclitaxel (CarboTaxol) com 37 pacientes (13,8%). Os demais protocolos foram agrupados em outros.

A MIQ foi dividida em anemia, neutropenia e trombocitopenia. Dos 267 pacientes, 74 apresentaram anemia (27,7%), 93 apresentaram neutropenia (34,8%) e 17 apresentaram trombocitopenia (6,3%) após iniciarem a quimioterapia. Um total de 150 pacientes não manifestou MIQ, indicando que 43,8% (117 pacientes) apresentaram algum grau de MIQ durante o tratamento.

Estudos anteriores mostraram que a mielotoxicidade, anemia e neutropenia são comuns em adultos com câncer. A frequência de anemia foi similar ao encontrado nos estudos de Repetto (2009) e Sah e colaboradores (2019), em que, respectivamente, 22,4% e 25,9% dos pacientes apresentaram anemia durante o tratamento. A neutropenia foi mais frequente no estudo de Repetto (45,1%) e os



achados deste estudo estão mais próximos aos encontrados por Sah e colaboradores que correspondeu a 31,2% dos pacientes. Essas diferenças podem ter sido afetadas por diversos fatores, como características dos pacientes, tipo de malignidade, intensidade e duração do tratamento quimioterápico.

Tabela 3. Padrão de medicamentos quimioterápicos prescritos (n = 267). Distrito Federal, Brasil, 2023.

Fármacos	n	%
Agentes alquilantes (AA)	230	86,1
<i>Ciclofosfamida</i>	92	34,5
<i>Carboplatina</i>	43	16,1
<i>Cisplatina</i>	47	17,6
<i>Oxaliplatina</i>	48	18,0
<i>Dacarbazina</i>	1	0,4
Inibidores da topoisomerase (IT)	91	34,1
<i>Doxorrubicina</i>	90	33,7
<i>Etoposídeo</i>	1	0,4
Produtos naturais (PN)	74	27,7
<i>Paclitaxel</i>	61	53,6
<i>Docetaxel</i>	13	6,0
Antimetabólitos (AM)	57	21,3
<i>Fluorouracil</i>	8	3,0
<i>Capecitabina</i>	42	15,7
<i>Gencitabina</i>	9	3,4
Anticorpos (AP)	13	4,9
<i>Trastuzumabe</i>	13	4,9
<i>Pertuzumabe</i>	4	1,5

Para a análise da MIQ mais detalhada, todos os protocolos do estudo foram classificados de acordo com classe farmacológica, levando em consideração o principal mecanismo de ação (Tabela 3) e agrupados em dez grupos (Tabela 4). Os protocolos mais mielotóxicos, na qual as três linhagens evoluíram para uma MIQ foram: agentes alquilantes (AA) com onze pacientes apresentando anemia, dez pacientes com neutropenia e três pacientes com trombocitopenia; agentes alquilantes com produtos naturais (AA+PN) no qual 15 pacientes apresentaram anemia, dez pacientes apresentam neutropenia e dois apresentaram trombocitopenia; antimetabólitos e agentes alquilantes (AM+AA) com 14 pacientes anêmicos, 17 pacientes neutropênicos e sete pacientes trombocitopênicos; e, por fim, os inibidores da topoisomerase com agentes alquilantes (IT+AA), com sete anêmicos, 32 neutropênicos e um paciente trombocitopênico.

Dentro de cada um dos quatro grupos mais mielotóxicos, foi isolado o protocolo mais utilizado, sendo o representante do grupo AA a Cisplatina, no grupo AA+PN o protocolo mais utilizado foi o CarboTaxol, no AM+AA foi o protocolo XELOX e no grupo IT+AA foi o protocolo AC.

Dos quatro protocolos mais utilizados, o grau da mielotoxicidade de cada um foi estratificado (Figura 1). CarboTaxol foi o protocolo que provocou mais anemia grau 2 e 3. Entre os quatro protocolos, o AC foi o mais neutropênico independente do grau. Quase 50% dos pacientes que fizeram o uso de XELOX apresentaram trombocitopenia grau 2; nos protocolos CarboTaxol e Cisplatina a mesma quantidade



de pacientes desenvolveu trombocitopenia grau 3 e a mesma proporção de pacientes apresentou trombocitopenia grau 4 com os protocolos AC, CarboTaxol e Cisplatina.

Tabela 4. Associação entre quimioterápicos e mielotoxicidade (n = 267). Distrito Federal, Brasil, 2023

	Anemia			Neutropenia			Trombocitopenia		
	Sim	Não	P	Sim	Não	P	Sim	Não	P
Quimioterápicos									
AA	11	34	0,03	10	35	0,65	3	42	0,001
AA+PN	15	25		10	30		2	38	
AA+PN+AP	1	1		0	2		0	2	
AA+PN+IT	0	1		0	1		0	1	
AM	1	3		1	3		2	2	
AM+AA	14	39		17	36		7	46	
AP	0	1		0	1		0	1	
IT+AA	7	83		32	58		1	89	
PN	5	16		4	17		0	21	
PN + AP	1	9		3	7		0	10	

Agentes alquilantes (AA), antimetabolitos (AM), anticorpos (AP), inibidores da topoisomerase (IT) e produtos naturais (PN).

Em um estudo realizado no Vietnã, pacientes diagnosticados com câncer de mama, submetidos a um regime de tratamento quimioterápico de primeira linha composto por antraciclina seguida de taxano, demonstraram uma significativa prevalência de toxicidades hematológicas. Neste contexto, 38,6% dos pacientes evidenciaram toxicidades de grau ≥ 3 . Destaca-se que a neutropenia emergiu como a toxicidade induzida por quimioterapia mais comumente observada, afetando 29,5% dos pacientes com toxicidade de grau ≥ 3 . Esses resultados corroboram com as descobertas apresentadas em nosso estudo (NGUYEN *et al.*, 2022).

No estudo coordenado por Zhu e colaboradores (2017), dos 307 pacientes submetidos ao protocolo XELOX para tratamento do câncer gástrico, constatou-se que 17,6% dos indivíduos apresentaram anemia moderada, 20,8% manifestaram neutropenia grave, e 24,7% evidenciaram trombocitopenia moderada. Este grupo exibiu uma incidência marginalmente inferior de toxicidade hematológica em comparação aos regimes terapêuticos utilizados para o tratamento do câncer gástrico (ZHU *et al.*, 2017).

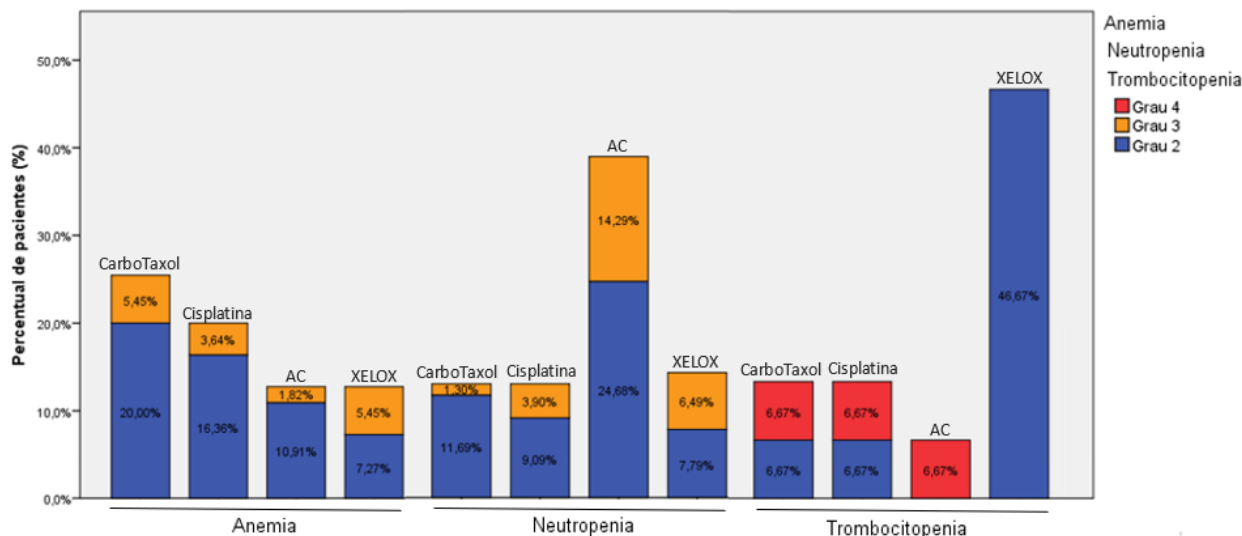
O regime terapêutico composto por carboplatina e paclitaxel emergiu como o padrão de tratamento primário para o câncer de ovário. No estudo conduzido por Tas e colaboradores (2016), observou-se que 68% das pacientes apresentaram maior incidência e grau máximo de anemia no terceiro ciclo. Em contrapartida, a leucopenia e trombocitopenia foram mais frequentes no sexto ciclo, afetando 48,8% e 25% dos pacientes, respectivamente. Esses números superaram os encontrados em nossa investigação, de acordo com a literatura, constatou-se que a mielotoxicidade associada ao tratamento foi mais acentuada em pacientes com câncer de ovário quando comparada a outros tipos de câncer (TAS *et al.*, 2016).

Chan e colaboradores (2011) conduziram uma revisão sistemática da literatura com o propósito de avaliar a incidência de neutropenia induzida por quimioterapia nos graus 3 e 4, em pacientes submetidos a tratamento para tumores sólidos. O estudo abrangeu a análise de um total de 1.522 ensaios clínicos randomizados, dos quais apenas 264 (17,3%) relataram a incidência de neutropenia (CHAN *et al.*, 2011). Notavelmente, os achados desta pesquisa observou uma proporção semelhante, visto que 11,2% dos pacientes apresentaram neutropenia nos graus 3 e 4.



Em um estudo chinês sobre a trombocitopenia induzida por quimioterapia em pacientes com tumores sólidos, as incidências de trombocitopenia nos graus 2, 3 e 4 foram registradas em 32,7%, 12,7% e 3,7%, respectivamente. Esses números demonstraram uma tendência decrescente, indicando que à medida que a gravidade do grau de trombocitopenia aumenta, o número de pacientes afetados diminui. Essa tendência assemelhou-se aos resultados observados em nossa própria investigação (ZHOU *et al.*, 2023).

Figura 1. Frequência e grau da anemia, neutropenia e trombocitopenia entre os protocolos



A análise comparativa de cada parâmetro associado à mielotoxicidade foi avaliada em cada ciclo de quimioterapia, levando em consideração os quatro protocolos distintos (Tabela 5).

No protocolo CarboTaxol, a anemia de grau 2 foi mais frequente em pacientes que realizaram cinco ou mais ciclos (25%), seguido do ciclo 2 (20%). Enquanto a anemia de grau 3 teve uma incidência mais elevada no primeiro ciclo (5,9%). A neutropenia de grau 2 manifestou-se de forma crescente a cada ciclo, variando de 8,6% a 25%. Por outro lado, o grau 3 só foi observado após a administração de cinco ciclos ou mais (6,3%), indicando que, à medida que aumentavam os ciclos, o paciente tornou-se mais propenso a desenvolver neutropenia mais severa. A trombocitopenia de grau 2 foi mais comum com cinco ciclos ou mais (6,3%), e alguns pacientes já apresentavam grau 4 após o primeiro ciclo (2,9%).

Pacientes submetidos ao tratamento com cisplatina manifestaram um aumento gradativo na incidência de anemia de grau 2, variando de 7,3% até 33,3% no quarto ciclo. Após esse ciclo, observou-se uma redução dessa proporção, atingindo 25% dos pacientes. Ademais, aproximadamente 4,9% dos pacientes já apresentavam anemia de grau 3 após o primeiro ciclo. No que concerne à neutropenia, o grau 2 teve uma incidência crescente, indo de 2,4% a 18,2% dos pacientes no terceiro ciclo. O grau 3 foi observado em 2,4% dos pacientes no primeiro ciclo, triplicando para 7,4% no segundo ciclo. A trombocitopenia de grau 4 foi identificada em 2,4% dos pacientes no primeiro ciclo, com aumento para 3,7% no segundo ciclo, enquanto o grau 2 foi observado em 3,7% dos pacientes apenas no segundo ciclo. Ambos os eventos, trombocitopenia e neutropenia, demonstraram ser mais propensos a ocorrer nos primeiros ciclos, independentemente do grau.



Com relação ao protocolo AC, a anemia de grau 2 apresentou uma progressão gradual, variando de 1,3% até 6,7% dos pacientes no quarto ciclo. Em contraste, o grau 3 mostrou-se um evento mais raro, ocorrendo em 1,1% dos pacientes no segundo ciclo. A neutropenia de grau 2 evidenciou um caráter progressivo, manifestando-se em 13,5% dos pacientes no segundo ciclo, enquanto o grau 3 esteve presente em quase 5% dos pacientes a partir do segundo ciclo. A trombocitopenia de grau 4 foi identificada em 1,1% dos pacientes, exclusivamente no segundo ciclo, caracterizando-se como um evento mais severo, embora menos frequente.

No contexto do protocolo XELOX, a anemia demonstrou maior prevalência no quarto ciclo, o que afetou 10% dos pacientes com grau 2 de intensidade. No que tange ao grau 3, não foi identificado um padrão consistente, mais frequentemente observado após a administração de cinco ciclos ou mais (4,5% dos pacientes). A neutropenia grau 3 foi progressiva, a partir do ciclo 3 de 2,9% até 17,4% dos pacientes. O ápice da neutropenia de grau 2 foi atingido no terceiro ciclo, com 17,1% dos pacientes. A trombocitopenia foi exclusivamente de grau 2 e identificada a partir do terceiro ciclo (5,6%), com o alcance de sua incidência máxima com cinco ciclos ou mais e acometimento em 21,7% dos pacientes. Essa observação sugeriu ser um evento dependente da dose ou do tempo de exposição à terapia.

Tabela 5. Percentual de pacientes que desenvolveram mielotoxicidade por ciclo.

	Anemia		Neutropenia		Trombocitopenia	
	Grau 2	Grau 3	Grau 2	Grau 3	Grau 2	Grau 4
CarboTaxol						
Ciclo 1	8,3	5,6	0	0	0	2,9
Ciclo 2	20	2,9	8,6	0	0	0
Ciclo 3	11,5	0	7,7	0	3,8	0
Ciclo 4	4,8	0	14,3	0	0	0
Ciclo ≥5	25	0	25	6,3	6,3	0
Cisplatina						
Ciclo 1	7,3	4,9	2,4	2,4	0	2,4
Ciclo 2	18,5	0	14,8	7,4	3,7	0
Ciclo 3	27,3	0	18,2	0	0	0
Ciclo 4	33,3	0	0	0	0	0
Ciclo ≥5	25	0	0	6,3	0	0
AC						
Ciclo 1	1,3	0	3,8	0	0	0
Ciclo 2	2,3	1,1	5,7	4,6	0	1,1
Ciclo 3	5,8	0	7	4,7	0	0
Ciclo 4	6,7	0	13,5	4,1	0	0
XELOX						
Ciclo 1	0	2,9	5,7	0	0	0
Ciclo 2	0	0	7,9	0	0	0
Ciclo 3	2,8	2,8	17,1	2,9	5,6	0
Ciclo 4	10	0	6,7	3,3	3,3	0
Ciclo ≥5	4,5	4,5	8,7	17,3	21,7	0

A incidência, gravidade e duração da MIQ apresentaram variações significativas, influenciadas por diversos fatores farmacocinéticos, como dose, frequência, via de administração, absorção, distribuição, metabolismo e excreção do



medicamento (KURIN *et al.*, 2012). Nos estudos dedicados a este tema, observou-se uma ampla diversidade de medidas empregadas para mensurar a mielotoxicidade dos regimes testados em diferentes tipos de tumores. As discrepâncias na forma de apresentação dos resultados, na utilização de diferentes graus de toxicidade e nos métodos de cálculo da incidência de mielotoxicidade (por paciente, por ciclo de quimioterapia ou como contagem absoluta) dificultaram a comparação de dados entre esses estudos (DALE *et al.*, 2003).

Em um estudo conduzido por Dale e colaboradores (2003), que analisou 135 ensaios clínicos randomizados sobre mielotoxicidade induzida por quimioterapia, concluiu-se que as práticas atuais para relatar a tolerabilidade dos tratamentos quimioterápicos são insuficientes para descrever integralmente o risco associado à quimioterapia para os pacientes. Além disso, essas práticas não permitiram uma avaliação quantitativa do risco em comparação com alternativas de tratamento (DALE *et al.*, 2003).

Vale ressaltar, que na análise das alterações hematológicas, alguns fatores importantes não foram associados, como, exposição a radioterapia, dose dos quimioterápicos e estadiamento do câncer. Sabendo que o paciente com câncer e o seu tratamento possuem um quadro complexo, esses fatores podem representar uma limitação do estudo, sendo necessário novos estudos para avaliar a influência dessas variáveis.

Um número limitado de estudos observacionais tem investigado os efeitos adversos decorrentes da quimioterapia, bem como os fatores associados à intensidade das toxicidades na terapia do câncer. Essa lacuna substancial na literatura científica, sobretudo no contexto brasileiro, restringiu a abordagem detalhada e aprofundada desse tópico.

4. Conclusão

O presente estudo revelou uma frequência de 43,8% de mielotoxicidade induzida por quimioterapia. Demonstrou-se uma incidência superior de anemia com o protocolo CarboTaxol. O protocolo AC evidenciou uma maior propensão à neutropenia, independentemente do grau, ao passo que aproximadamente 50% dos pacientes submetidos ao protocolo XELOX apresentaram trombocitopenia de grau 2.

A análise comparativa de cada parâmetro associado à mielotoxicidade foi realizada em cada ciclo de quimioterapia, em que o grau 2 foi mais frequente, apesar de revelada diferenças entre os protocolos, com variação de toxicidade crescente, pontual ou já evidente no primeiro ciclo.

Observou-se um declínio nos níveis de hemoglobina, neutrófilos e plaquetas, independentemente do protocolo utilizado. Todas essas mudanças se manifestaram após a quimioterapia, o que alerta para a necessidade de acompanhamento e de monitoramento para possíveis intervenções. Com isso, o cuidado e o suporte adequado aos pacientes oncológicos são imprescindíveis para o gerenciamento e/ou a prevenção da mielossupressão.

Referências



AAPRO, M. et al. Management of anaemia and iron deficiency in patients with cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines. **Annals of Oncology**, v. 29, n. October, p. iv96–iv110, 2018.

AAPRO, M. S. et al. 2010 update of EORTC guidelines for the use of granulocyte-colony stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia in adult patients with lymphoproliferative disorders and solid tumours. **European Journal of Cancer**, v. 47, n. 1, p. 8–32, 2011.

BARRETO, J. N. et al. Antineoplastic agents and the associated myelosuppressive effects: A review. **Journal of Pharmacy Practice**, v. 27, n. 5, p. 440–446, 2014.

BOHLIUS, J. et al. Management of cancer-associated anemia with erythropoiesis-stimulating agents: ASCO/ASH clinical practice guideline update. **Blood Advances**, v. 3, n. 8, p. 1197–1210, 2019.

CHAN, A. et al. Reporting of myelotoxicity associated with emerging regimens for the treatment of selected solid tumors. **Critical Reviews in Oncology/Hematology**, v. 81, n. 2, p. 136–150, fev. 2012.

COREY-LISLE, P. K. et al. Transfusions and patient burden in chemotherapy-induced anaemia in France. **Therapeutic Advances in Medical Oncology**, v. 6, n. 4, p. 146–153, 2014.

DALE, D. C. et al. Myelotoxicity and dose intensity of chemotherapy: Reporting practices from Randomized Clinical Trials. **Journal of the National Comprehensive Cancer Network**, v. 1, n. 3, p. 440–454, jul. 2003.

EPSTEIN, R. S. et al. Patient Burden and Real-World Management of Chemotherapy-Induced Myelosuppression: Results from an Online Survey of Patients with Solid Tumors. **Advances in Therapy**, v. 37, n. 8, p. 3606–3618, 2020.

FERRAROTTO, R. et al. Trilaciclib prior to chemotherapy reduces the usage of supportive care interventions for chemotherapy-induced myelosuppression in patients with small cell lung cancer: Pooled analysis of three randomized phase 2 trials. **Cancer Medicine**, v. 10, n. 17, p. 5748–5756, 2021.

HAVRILESKY, L. J. et al. A review of relative dose intensity and survival in patients with metastatic solid tumors. **Critical Reviews in Oncology/Hematology**, v. 93, n. 3, p. 203–210, 2015.

KLASTERSKY, J. et al. Management of febrile neutropaenia: ESMO clinical practice guidelines. **Annals of Oncology**, v. 27, n. Supplement 5, p. v111–v118, 2016.

KURTIN, RN, MS, AOCN®, ANP-C, S. E. Myeloid toxicity of cancer treatment. **Journal of the Advanced Practitioner in Oncology**, v. 3, n. 4, 1 ago. 2012.

National Institutes of Health. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). Versão 5.0. **National Cancer Institute**. US Department of Health and Human Services, 2017.



National Institutes of Health. Dictionary of Cancer terms. **National Cancer Institute**. Disponível em: <<https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/myelosuppression>>. Acesso em: 10 nov. 2023.

NGUYEN, S. M. et al. Chemotherapy-induced toxicities and their associations with clinical and non-clinical factors among breast cancer patients in Vietnam. **Current Oncology**, v. 29, n. 11, p. 8269–8284, 31 out. 2022.

REPETTO, L. Incidence and clinical impact of chemotherapy induced myelotoxicity in cancer patients: An observational retrospective survey. **Critical Reviews in Oncology/Hematology**, v. 72, n. 2, p. 170–179, 2009.

SAH, S. K. et al. Incidence and attributes of chemotherapy induced myelotoxicity, anemia and neutropenia in adults with cancer in Nepal: A cross-sectional observational study. **Journal of Oncology Pharmacy Practice**, v. 25, n. 8, p. 1823–1830, 2019.

SUNG, H. et al. Global cancer statistics 2020: Globocan estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. **CA: A Cancer Journal for Clinicians**, v. 71, n. 3, p. 209–249, 2021.

RAMISA TAMANG et al. Pattern of adverse drug reactions associated with the use of anticancer drugs in an oncology-based Hospital of Nepal. **JMA Journal**, v. 5, n. 4, p. 1–11, 17 out. 2022.

TAS, F. et al. Same chemotherapy regimen leads to different myelotoxicity in different malignancies. **American Journal of Therapeutics**, v. 23, n. 3, p. 1–10, 23 mai. 2016.

UGAI, T. et al. Is early-onset cancer an emerging global epidemic? Current evidence and future implications. **Nature Reviews Clinical Oncology**, v. 19, n. 10, p. 656–673, 2022.

ZHOU, S. et al. The predictive model for risk of chemotherapy-induced thrombocytopenia based on antineoplastic drugs for solid tumors in eastern China. **Scientific Reports**, v. 13, n. 1, 23 fev. 2023.

ZHU, C. et al. Profiling chemotherapy-associated myelotoxicity among Chinese gastric cancer population receiving cytotoxic conventional regimens: Epidemiological features, timing, predictors and clinical impacts. **Journal of Cancer**, v. 8, n. 13, p. 2614–2625, 2017.