



Impacto da mudança de protocolo nas reações adversas ao tratamento quimioterápico para o câncer de mama

D P Paula^{1*}, V I Brasil², F F Nobre¹ e R V Jorge²

¹Programa de Engenharia Biomédica/UFRJ, Rio de Janeiro, Brasil

²Instituto de Ciências Biomédicas/ UFRJ, Rio de Janeiro, Brasil

e-mail: daniela@peb.ufrj.br

Background, Motivação e Objetivos: A quimioterapia para o câncer de mama usualmente envolve ciclos de administração de quimioterápicos com intervalos temporais dependendo do diagnóstico. A quimioterapia FAC-D (3 ciclos de Ciclofosomida, Dexorubicina e 5-Fluorouracil seguidos de 3 ciclos de Docetaxel) envolve mudança de protocolo que pode alterar a gravidade das reações observadas. Entre as reações musculares comuns estão astenia, mialgia e artralgia que podem sofrer agravamento ao longo dos ciclos com a mudança de protocolo, mas também devido a características fisiológicas ou genéticas das pacientes. O objetivo deste trabalho é identificar o efeito da mudança de quimioterápico e dos perfis das pacientes (características fisiológicas e genéticas) na probabilidade de sofrer reações graves.

Métodos: A população em estudo consistiu de um coorte prospectivo de mulheres brasileiras com primeiro diagnóstico de câncer de mama, admitidas no Instituto Nacional do Câncer do Brasil (INCA), durante o período de fevereiro de 2009 a setembro de 2011, que passaram por cirurgia como primeira abordagem terapêutica e foram subsequentemente submetidas à quimioterapia adjuvante com o protocolo FAC-D (3 ciclos de Ciclofosomida, Dexorubicina e 5-Fluorouracil, seguidos de 3 ciclos Docetaxel). O protocolo do estudo foi aprovado pelo comitê de ética em pesquisa do INCA (INCA #129/08). As mulheres incluídas no estudo foram acompanhadas através de entrevistas. Para classificação da gravidade da reação foram utilizados os critérios do National Cancer Institute (EUA) - Common Terminology Criteria Adverse Events (CTCAE), no qual as reações são graduadas em níveis de gravidade, associadas a reações leves (1), moderadas (2), incapacitantes (3) e graves (4) [[https://doi.org/10.1016/S1053-4296\(03\)00031-6](https://doi.org/10.1016/S1053-4296(03)00031-6)]. As reações incluídas no estudo foram astenia, mialgia, artralgia, a ausência de reação foi associada ao nível 0. Os valores assumidos para as reações foram classificados em 3 classes: leve (0 e 1), moderada (2) e grave (3 e 4). Os polimorfismos incluídos foram: CYP2B6(G15631T), CYP2B6(A18053G), CYP3A5(A6986G), ABCB1(C1236T), ABCB1(C3435T), GSTP1(ILE105VAL), CBR3(G11A), SLCOB3(IVS12-A5676G) e as variáveis clínicas idade, IMC, menopausa, dislipidemia, diabetes e hipertensão, todas dicotomizadas. Modelos lineares generalizados mistos (GLMM) foram construídos para identificar os efeitos do perfil e da mudança de quimioterápicos na gravidade das reações. O software R 3.5.0 foi utilizado para todas as análises.

Resultados: Um grupo de 166 mulheres foram acompanhadas durante o estudo. A maioria das mulheres têm até 55 anos (52,4%) e estão em status de pré-menopausa (66,4%). A hipertensão foi a comorbidade com maior frequência (54,8%) seguida de dislipidemia (52,5%) e o polimorfismo mais frequente observado foi o CYP3A5 (A6986G) (88,5%), seguido de CYP2B6 (A18053G) (57,2%) e ABCB1 (C3435T) (52,1%). A tabela 1 apresenta os resultados dos GLMM ajustados para astenia, mialgia e artralgia e mostra o protocolo Docetaxel como associado a maiores chances para níveis mais graves de reações e, para artralgia, as mulheres que apresentaram polimorfismos ABCB1

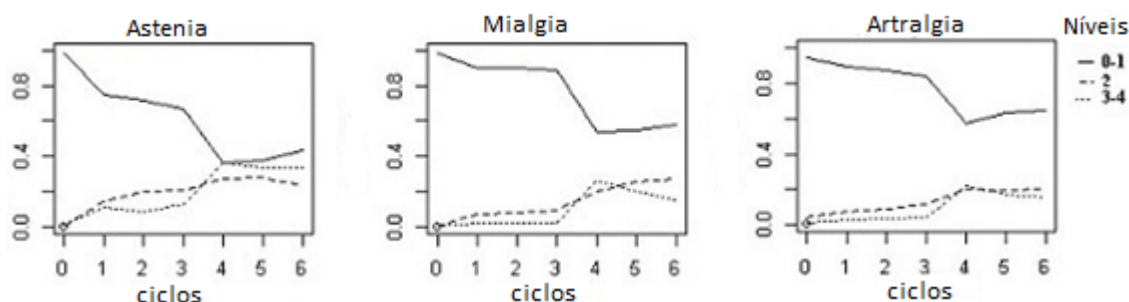
(C3435T) tiveram maiores chances para níveis mais graves e não ter hipertensão foi um fator protetor para o agravamento dessa reação. A figura 1 mostra a evolução das proporções dos níveis das reações ao longo dos ciclos com a redução dos níveis leves e o aumento dos níveis graves, particularmente entre os ciclos 3 e 4.

Conclusão: O aumento nas proporções dos níveis moderados e graves entre os ciclos 3 e 4, acompanhado da redução dos níveis leves, como pode ser observado na figura 1, indica que a troca do protocolo quimioterápico causou impacto nos níveis das reações musculares estudadas. Os modelos GLMM ajustados comprovaram o que foi observado nos gráficos de evolução das reações, com o protocolo Docetaxel associado a maiores chances para níveis mais graves de asthenia, myalgia e artralgia. Além disso, para artralgia, mulheres portadoras de polimorfismos ABCB1 (C3435T) apresentaram maiores chances para níveis mais graves, enquanto não ser portadora da comorbidade hipertensão foi um fator protetor.

Tabela 1: Resultado dos modelos GLMM ajustados para Astenia, Mialgia e Artralgia

| | Astenia | | Mialgia | | Artralgia | |
|-------------------------|-----------|---------|-----------|---------|-----------|---------|
| | OR | p-value | OR | p-value | OR | p-value |
| Protocolo FAC | Referente | | Referente | | Referente | |
| Protocolo Docetaxel | 3,7 | (<0,05) | 2,9 | (<0,05) | 8,1 | (0,03) |
| ABCB1 (C3435T) (0) | | | | | Referente | |
| ABCB1 (C3435T) (1 ou 2) | | | | | 3,29 | (0,04) |
| Hipertensão (não) | | | | | 0,24 | (0,04) |
| Hipertensão (sim) | | | | | Referente | |

Figura 1: Proporção dos níveis leve, moderado e grave ao longo dos ciclos



Agradecimentos: Os autores agradecem ao programa de engenharia biomédica UFRJ e ao INCA.

Palavras-chave: Câncer de mama, Reações Adversas, Quimioterapia, Docetaxel, Polimorfismos e Comorbidades.