

Toxicidades Gastrointestinais em Mulheres durante Tratamento Quimioterápico do Câncer de Mama

doi: <https://doi.org/10.32635/2176-9745.RBC.2021v67n3.1170>

Gastrointestinal Toxicities in Women During Breast Cancer Chemotherapy Treatment

Toxicidades Gastrointestinais em Mulheres durante el Tratamiento de Quimioterapia del Cáncer de Mama

Simone Yuriko Kameo¹; Bruno Ferreira Amorim²; Ricardo Barbosa-Lima³; Jéssica dos Santos Costa⁴; Glebson Moura Silva⁵; Pablaine Matias Lordelo Marinho⁶; Namie Okino Sawada⁷

RESUMO

Introdução: Os agentes quimioterápicos para o tratamento do câncer de mama frequentemente provocam toxicidades sistêmicas nas pacientes, incluindo alterações gastrointestinais. **Objetivo:** Identificar toxicidades gastrointestinais em mulheres durante o tratamento quimioterápico do câncer de mama. **Método:** Estudo descritivo-exploratório, quantitativo e transversal, utilizando prontuários médicos de pacientes em quimioterapia entre fevereiro de 2014 e fevereiro de 2015 em um serviço de oncologia. Após rastreamento e seleção, foram incluídas 194 pacientes. **Resultados:** De modo geral, foram identificadas 457 manifestações clínicas gastrointestinais, das quais 50,5% das participantes apresentaram até duas e 49,5% apresentaram entre três e cinco. Além disso, 74,2% apresentaram náusea, 43,3% dor abdominal, 40,7% diarreia, 39,2% vômito e 37,6% constipação. A ocorrência de três a cinco toxicidades esteve relacionada com a ocorrência de fadiga ($p=0,002$) e perda de peso ($p=0,003$), bem como a quantidade de ciclos quimioterápicos influenciou positivamente na severidade de náusea ($p=0,041$) e vômito ($p=0,023$). Os agentes quimioterápicos experimentados não influenciaram nessas toxicidades. Por fim, houve náusea e vômito ($p<0,001$), bem como dor abdominal e diarreia ($p=0,003$). **Conclusão:** As manifestações clínicas de toxicidade gastrointestinal associadas à quimioterapia foram frequentes em mulheres com câncer de mama. A ocorrência simultânea dessas manifestações pode estar associada à fadiga e à perda de peso, bem como a severidade pode estar associada à quantidade de ciclos quimioterápicos.

Palavras-chave: Neoplasias da Mama; Antineoplásicos; Efeitos Colaterais e Reações Adversas Relacionados a Medicamentos; Trato Gastrointestinal.

ABSTRACT

Introduction: Chemotherapeutic agents for breast cancer treatment often cause systemic toxicities in patients, including gastrointestinal alterations. **Objective:** To identify gastrointestinal toxicities in women during breast cancer chemotherapy. **Method:** Descriptive-exploratory, quantitative and cross-sectional study using medical records of patients undergoing chemotherapy between February 2014 and February 2015 in an oncology service. After screening and selection, 194 patients were included. **Results:** In general, 457 gastrointestinal clinical manifestations were identified, of which 50.5% of the participants had up to two and 49.5% had between three and five. In addition, 74.2% had nausea, 43.3% abdominal pain, 40.7% diarrhea, 39.2% vomiting and 37.6% constipation. The occurrence of three to five toxicities was related to the occurrence of fatigue ($p=0.002$) and weight loss ($p=0.003$), as well as the number of chemotherapy cycles positively influenced the severity of nausea ($p=0.041$) and vomiting ($p=0.023$). The chemotherapeutic agents taken did not influence the occurrence of these toxicities. Lastly, nausea and vomiting ($p<0.001$), as well as abdominal pain and diarrhea ($p=0.003$) occurred. **Conclusion:** Clinical manifestations of gastrointestinal toxicity associated with chemotherapy were frequent in women with breast cancer. The simultaneous occurrence of these manifestations may be associated with fatigue and weight loss, as well as severity may be associated with the number of chemotherapy cycles. **Key words:** Breast Neoplasms; Antineoplastic Agents; Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions; Gastrointestinal Tract.

RESUMEN

Introducción: Los agentes quimioterápicos para el tratamiento del cáncer de seno a menudo causan toxicidades sistémicas en pacientes, incluidos alteraciones gastrointestinales. **Objetivo:** Identificación de toxicidades gastrointestinales en mujeres durante la quimioterapia contra el cáncer de mama. **Método:** Estudio descriptivo-exploratorio, cuantitativo y transversal utilizando historias clínicas de pacientes sometidos a quimioterapia entre febrero de 2014 y febrero de 2015 en un servicio de oncología. Después del cribado y la selección, se incluyeron 194 pacientes. **Resultados:** En general, se identificaron 457 manifestaciones clínicas gastrointestinales, de las cuales el 50,5% de los participantes tenían hasta dos y el 49,5% tenían entre tres y cinco. Además, 74,2% tenía náuseas, 43,3% dolor abdominal, 40,7% diarrea, 39,2% vómitos y 37,6% estreñimiento. La aparición de tres a cinco toxicidades se relacionó con la aparición de fatiga ($p=0,002$) y pérdida de peso ($p=0,003$), así como el número de ciclos de quimioterapia influyó positivamente en la gravedad de las náuseas ($p=0,041$) y los vómitos ($p=0,023$). Los agentes quimioterápicos experimentados no influyeron en la aparición de estas toxicidades. Finalmente, la aparición de náuseas y vómitos ($p<0,001$), así como dolor abdominal y diarrea ($p=0,003$). **Conclusión:** Las manifestaciones clínicas de toxicidad gastrointestinal asociadas con la quimioterapia fueron frecuentes en mujeres con cáncer de mama. La aparición simultánea de estas manifestaciones puede estar asociada con fatiga y pérdida de peso, así como la gravedad puede estar asociada con el número de ciclos de quimioterapia. **Palabras clave:** Neoplasias de la Mama; Antineoplásicos; Efectos Colaterales y Reacciones Adversas Relacionados con Medicamentos; Tracto Gastrointestinal.

¹⁻⁵Universidade Federal de Sergipe. Lagarto (SE), Brasil.

⁶Universidade de São Paulo. Ribeirão Preto (SP), Brasil.

⁷Universidade Federal de Alfenas. Alfenas (MG), Brasil.

E-mail: simonekameo@hotmail.com. Orcid iD: <https://orcid.org/0000-0002-0035-2415>

E-mail: brunofamirim@hotmail.com.br. Orcid iD: <https://orcid.org/0000-0002-2581-2983>

E-mail: ricardoblina17@gmail.com. Orcid iD: <https://orcid.org/0000-0001-5274-4800>

E-mail: jessicas_costa@outlook.com. Orcid iD: <https://orcid.org/0000-0003-2404-6604>

E-mail: glebsonmoura@yahoo.com.br. Orcid iD: <https://orcid.org/0000-0002-4977-2787>

E-mail: marinho.pablaine@gmail.com. Orcid iD: <https://orcid.org/0000-0001-6190-0844>

E-mail: namie.sawada@unifal-mg.edu.br. Orcid iD: <https://orcid.org/0000-0002-1874-3481>

Endereço para correspondência: Ricardo Barbosa-Lima. Av. Governador Marcelo Déda, 300 - São José. Lagarto (SE), Brasil. CEP 49400-000. E-mail: ricardoblina17@gmail.com



INTRODUÇÃO

O tratamento do câncer de mama tem sido extensamente discutido na literatura. Atualmente, diversas estratégias terapêuticas para tratar neoplasias estão disponíveis e incluem cirurgia, radiação ionizante e agentes quimioterápicos, seja de forma neoadjuvante e/ou adjuvante. A terapia ideal é aquela que alcança máxima eficácia na redução dos tumores com a menor quantidade de efeitos adversos possíveis, preservando a qualidade de vida durante o tratamento oncológico e reduzindo a recorrência da doença¹.

Nesta perspectiva, a quimioterapia pode proporcionar reduções significativas na recorrência e mortalidade do câncer de mama após a administração sistêmica de agentes citotóxicos, especialmente em protocolos combinados². Entretanto, apesar dos benefícios, as toxicidades induzidas por essa modalidade de tratamento oncológica ainda são desafiadoras para pacientes e profissionais. Entre as várias manifestações, efeitos adversos provocados pelos agentes antineoplásicos podem afetar o trato gastrointestinal e comprometer a terapia do câncer³.

Os sinais e sintomas dessas toxicidades variam entre náusea, vômito, diarreia, constipação e distensão abdominal, manifestando-se também como perda de peso e infecções. Espera-se que 40% ou mais dos pacientes em quimioterapia com dose padrão desenvolvam e manifestem alguma toxicidade no trato gastrointestinal, fazendo com que as alterações gastrointestinais sejam uma das mais frequentes e comprometam a sua qualidade de vida^{3,4}.

Os mecanismos pelos quais os agentes quimioterápicos provocam danos na mucosa gastrointestinal são complexos e multifatoriais. Classicamente, o *turnover* celular dos enterócitos é alterado e inicia-se o dano. Na mesma perspectiva, há alteração na função de barreira da mucosa e ocorrem mudanças na permeabilidade intestinal⁴, além da produção de espécies reativas de oxigênio e aumento de citocinas pró-inflamatórias. Esses eventos podem provocar alterações na microbiota intestinal, uma condição fortemente associada a distúrbios gastrointestinais⁵.

Diversos agentes quimioterápicos têm sido utilizados no tratamento comum do câncer de mama, incluindo doxorrubicina, ciclofosfamida, 5-fluorouracil (5-FU) e taxanos (paclitaxel ou docetaxel)^{2,6}. Destes, os protocolos envolvendo 5-FU têm sido associados a toxicidades gastrointestinais em mais de 80% dos pacientes, manifestando-se especialmente como diarreia, embora todos possam provocar danos ao trato gastrointestinal^{3,7}.

Considerando o contexto da qualidade de vida relacionada à saúde durante o tratamento quimioterápico, sabe-se que fatores sociodemográficos, localização e extensão

do câncer e agentes antineoplásicos experimentados podem influenciar diretamente nesse desfecho, reforçando que a compreensão desses fatores é essencial⁸. Sendo assim, o objetivo deste estudo é identificar toxicidades gastrointestinais em mulheres durante o tratamento quimioterápico do câncer de mama.

MÉTODO

Trata-se de um estudo descritivo-exploratório, transversal e quantitativo, realizado a partir de prontuários médicos de um serviço de oncologia. O campo de estudo foi selecionado com base na disponibilidade do serviço em receber o estudo e no fluxo de pacientes oncológicos em tratamento quimioterápico, fornecendo dados para coleta. No início da coleta, foram identificados 560 prontuários médicos disponíveis para análise.

Foram adotados como critérios de elegibilidade: mulheres, maiores de 18 anos, diagnosticadas com câncer de mama por meio de laudo cito/histopatológico e que realizaram tratamento quimioterápico entre fevereiro de 2014 e fevereiro de 2015. Mesmo com a adequação aos critérios de elegibilidade, foram excluídos os prontuários médicos que não puderam ser localizados nos arquivos que foram preenchidos de forma incompleta em relação às variáveis estudadas ou ilegíveis, considerando que eram prontuários tradicionais (não eletrônicos).

As variáveis sociodemográficas estudadas foram: idade, raça (1. branca; 2. amarela; 3. parda ou negra); estado civil (1. solteira; 2. casada; 3. união consensual; 4. viúva; 5. separada; 6. divorciada); situação conjugal (1. com companheiro[a]; 2. sem companheiro[a]); escolaridade (1. não escolarizada; 2. ensino fundamental completo; 3. ensino médio completo; 4. ensino superior completo); zona de moradia (1. urbana; 2. rural); renda familiar (1. menos de um salário-mínimo; 2. entre um e três salários-mínimos; 3. entre quatro e cinco salários-mínimos; 4. entre seis e dez salários-mínimos; 5. mais de dez salários-mínimos).

As variáveis clínicas estudadas foram: diagnóstico cito/histopatológico do câncer de mama; tempo diagnóstico (1. menos de seis meses; 2. entre seis e 12 meses; 3. mais de 12 meses); extensão da doença (1. tumor local; 2. disseminação local; 3. disseminação distal); procedimentos cirúrgicos (1. biópsia; 2. mastectomia parcial; 3. mastectomia radical); tratamento radioterápico (1. não realizou; 2. até dez sessões; 3. entre 11 e 20 sessões; 4. mais de 20 sessões); protocolos antineoplásicos experimentados ao longo do tratamento oncológico (drogas e quantidade de ciclos quimioterápicos completos).

As toxicidades gastrointestinais avaliadas foram: náusea (ausência ou grau 1, 2 ou 3); vômito (ausência ou grau 1

ou 2); diarreia (ausência ou grau 1 ou 2); dor abdominal (ausência ou grau 1, 2 ou 3); constipação (ausência ou grau 1, 2 ou 3). As toxicidades funcionais associadas e avaliadas foram: fadiga (ausência ou grau 1, 2 ou 3); ganho (ausência ou grau 1, 2 ou 3); perda de peso (ausência ou grau 1, 2 ou 3). Os escores atribuídos para cada toxicidade avaliada foram baseados na *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE)⁹ na quarta versão publicada pelo *National Cancer Institute* (NCI) em maio de 2009.

Os profissionais do serviço de oncologia estudado registraram qualitativamente a ocorrência das manifestações gastrointestinais durante o tratamento quimioterápico das pacientes que compõem a amostra. Nesta investigação, duas pesquisadoras (enfermeiras da área de oncologia) realizaram o procedimento de coleta e a atribuição do escore CTCAE para cada evento em dias previamente acordados com o serviço de oncologia estudado, de acordo com a sua disponibilidade. Para o registro das informações acessadas, utilizou-se um formulário próprio desenvolvido pelas pesquisadoras, baseado nas variáveis de estudo.

Uma planilha de resultados foi construída com base nos dados coletados de cada paciente, gerando o banco de informações na plataforma/ferramenta Google Planilhas. Os procedimentos estatísticos foram conduzidos para estudar a relação entre as variáveis, adotando abordagens descritivas para verificar as frequências e abordagens inferenciais para compará-las. O *software PAST: Paleontological Statistics Software Package for Education and Data Analysis*¹⁰ foi escolhido para essas operações.

A normalidade dos conjuntos de dados foi verificada pelo teste de Kolmogorov-Smirnov com a correção de significância de Lilliefors (teste de Lilliefors). A comparação entre escores médios foi realizada pelo teste *H* de Kruskal-Wallis com a correção de Bonferroni. A distribuição dos dados categóricos foi realizada pelo teste de qui-quadrado de Pearson ou teste exato de Fisher (valores esperados menores que cinco na tabela de contingência), considerando *odds ratio* e intervalo de confiança (95%). Correlações entre as variáveis foram verificadas pelo coeficiente de correlação de Spearman. Os resultados significativos foram aqueles em que o valor de *p* foi menor do que 0,05.

Os procedimentos realizados para alcançar os resultados ocorreram após a aprovação da pesquisa pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, sob o parecer número 531.146 (CAAE: 20834513.0.0000.5393). Foram seguidas as Diretrizes da pesquisa com seres humanos propostas na Resolução 466/2012¹¹ do Conselho Nacional de Saúde, resguardando a fidedignidade e confidencialidade dos dados coletados. O Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) não

foi requerido, pois não houve contato direto com as participantes do estudo.

RESULTADOS

Foram identificados 194 prontuários médicos de pacientes com câncer de mama que se adequaram aos critérios de elegibilidade propostos para alcançar o objetivo ($n=194$). As pacientes possuíam entre 26 e 83 anos, com idade média de 53 anos ($DP:\pm 11,3$). A maioria era parda ou preta (70,1%), casada (46,4%), com companheiro (54,6%), sem ensino superior (83,5%), moradora da zona urbana (82,5%) e renda familiar igual ou inferior a três salários-mínimos (84,5%).

Além disso, a maior parte foi diagnosticada com carcinoma ductal invasivo em uma das mamas (83,5%) e apresentava disseminação regional da doença (75,3%). Receberam o diagnóstico de câncer de mama há mais de um ano 59,3% das pacientes, 64,4% se submeteram à mastectomia radical e 29,9% a mais de 20 sessões de radioterapia, bem como 90,7% apresentaram fadiga, 36,1% ganharam 5% ou mais do peso inicial e 18,6% perderam 5% ou mais do peso inicial. Considerando todas as participantes, 457 manifestações clínicas de toxicidades gastrointestinais foram identificadas e estão descritas na Tabela 1.

Considerando apenas as mulheres afetadas pelas toxicidades gastrointestinais investigadas ($n=172$), os escores médios de cada toxicidade foram comparados pelo teste *H* de Kruskal-Wallis para verificar se as participantes experimentaram algum desses sinais ou sintomas gastrointestinais de forma mais severa do que outro. Considerando a correção de Bonferroni, não houve diferença entre as amostras ($p=0,144$), indicando que os escores médios não diferiram entre si de forma significativa. A Tabela 2 descreve a ocorrência das toxicidades gastrointestinais de acordo com os dados sociodemográficos e clínicos coletados.

No que se refere aos agentes antineoplásicos utilizados pelas participantes, 23 (11,9%) experimentaram o protocolo AC (doxorubicina e ciclofosfamida); 91 (46,9%) o protocolo AC-T (doxorubicina e ciclofosfamida com taxano subsequente); 45 (23,2%) os protocolos envolvendo 5-FU; e 35 (18%) outros protocolos. A Tabela 3 descreve a ocorrência de toxicidades gastrointestinais de acordo com os protocolos quimioterápicos experimentados.

A quantidade de ciclos quimioterápicos não foi correlacionada significativamente com a quantidade de toxicidades gastrointestinais cumulativas pelo teste de correlação de Spearman ($p=0,07$). Por outro lado, foi observada uma correlação significativa, positiva e fraca

Tabela 1. Ocorrência geral estratificada em escores e escore médio das toxicidades gastrointestinais identificadas

| Toxicidades gastrointestinais | Frequência absoluta | Frequência relativa | Escore médio [†] |
|-------------------------------|---------------------|---------------------|---------------------------|
| 0 a 2 | 98 | 50,5% | 2,7±1,0 ^{††} |
| 3 a 5 | 96 | 49,5% | |
| Dor abdominal | 84 | 43,3% | 1,8±0,8 |
| Grau 1 | 35 | 18% | |
| Grau 2 | 31 | 16% | |
| Grau 3 | 18 | 9,3% | |
| Constipação | 73 | 37,6% | 1,6±0,6 |
| Grau 1 | 36 | 18,6% | |
| Grau 2 | 33 | 17% | |
| Grau 3 | 4 | 2,1% | |
| Diarreia | 79 | 40,7% | 1,6±0,5 |
| Grau 1 | 35 | 18% | |
| Grau 2 | 44 | 22,7% | |
| Náusea | 144 | 74,2% | 1,6±0,5 |
| Grau 1 | 67 | 34,5% | |
| Grau 2 | 75 | 38,7% | |
| Grau 3 | 2 | 1% | |
| Vômito | 76 | 39,2% | 1,6±0,5 |
| Grau 1 | 27 | 13,9% | |
| Grau 2 | 49 | 25,3% | |

(†) mulheres que apresentaram ao menos uma toxicidade gastrointestinal (n=172).

(††) média de toxicidades gastrointestinais nas mulheres afetadas (n=172).

Tabela 2. Ocorrência das toxicidades gastrointestinais de acordo com os dados sociodemográficos e clínicos coletados

| Variáveis | G1 (0 a 2) | | G2 (3 a 5) | | Valor de p (x ²) | Odds ratio | Intervalo de confiança (95%) |
|---------------------|------------|------|------------|------|------------------------------|------------|------------------------------|
| | n | % | n | % | | | |
| Participantes | 96 | 49,5 | 98 | 50,5 | | | |
| Idade | | | | | 0,414 | 0,779 | [0,427; 1,420] |
| ≤ 49 anos | 67 | 34,5 | 63 | 32,5 | | | |
| > 49 anos | 29 | 14,9 | 35 | 18 | | | |
| Raça | | | | | 0,245 | 0,693 | [0,373; 1,288] |
| Parda ou negra | 71 | 36,6 | 65 | 33,5 | | | |
| Branca | 25 | 12,9 | 33 | 17 | | | |
| Estado civil | | | | | 0,465 | 1,234 | [0,701; 2,172] |
| Casadas | 42 | 21,6 | 48 | 24,7 | | | |
| Outros | 54 | 27,8 | 50 | 25,8 | | | |
| Situação conjugal | | | | | 0,479 | 1,226 | [0,696; 2,161] |
| Com companheiro(a) | 50 | 25,8 | 56 | 28,9 | | | |
| Sem companheiro(a) | 46 | 23,7 | 42 | 21,6 | | | |
| Escolaridade | | | | | 0,746 | 1,133 | [0,530; 2,422] |
| Com ensino superior | 15 | 7,7 | 17 | 8,8 | | | |
| Sem ensino superior | 81 | 41,8 | 81 | 41,8 | | | |

continua

Tabela 2. continuação

| Variáveis | G1 (0 a 2) | | G2 (3 a 5) | | Valor de p (χ^2) | Odds ratio | Intervalo de confiança (95%) |
|-----------------------|------------|------|------------|------|----------------------------|---------------|---------------------------------|
| | n | % | n | % | | | |
| Moradia | | | | | 0,490 | 1,298 | [0,616; 2,734] |
| Zona rural | 15 | 7,7 | 19 | 9,8 | | | |
| Zona urbana | 81 | 41,8 | 79 | 40,7 | | | |
| Renda familiar | | | | | 0,887 | 0,944 | [0,428; 2,081] |
| ≤ 3 salários-mínimos | 82 | 42,3 | 83 | 42,8 | | | |
| > 3 salários-mínimos | 14 | 7,2 | 15 | 7,7 | | | |
| Tempo diagnóstico | | | | | 0,978 | 1,008 | [0,568; 1,787] |
| ≤ 12 meses | 39 | 20,1 | 40 | 20,6 | | | |
| > 12 meses | 57 | 29,4 | 58 | 29,9 | | | |
| Extensão da doença | | | | | 0,157 | 1,605 | [0,830; 3,106] |
| Disseminação regional | 68 | 35,1 | 78 | 40,2 | | | |
| Outros | 28 | 14,4 | 20 | 10,3 | | | |
| Cirurgia | | | | | 0,731 | 0,902 | [0,500; 1,625] |
| Mastectomia radical | 63 | 32,5 | 62 | 32 | | | |
| Outras | 33 | 17 | 36 | 18,6 | | | |
| Radioterapia | | | | | 0,593 | 1,182 | [0,638; 2,189] |
| ≤ 20 sessões | 27 | 13,9 | 31 | 16 | | | |
| > 20 sessões | 69 | 35,6 | 67 | 34,6 | | | |
| Fadiga | | | | | 0,002*† | 5,864 | [1,639; 20,98] |
| Sim | 81 | 41,8 | 95 | 49 | | | |
| Não | 15 | 7,7 | 3 | 1,5 | | | |
| Ganho de peso (≥ 5%) | | | | | 0,161 | 1,527 | [0,842; 2,767] |
| Sim | 29 | 15 | 39 | 20,1 | | | |
| Não | 67 | 34,6 | 59 | 30,4 | | | |
| Perda de peso (≥ 5%) | | | | | 0,003* | 3,105 | [1,404; 6,868] |
| Sim | 10 | 5,2 | 26 | 13,4 | | | |
| Não | 86 | 44,3 | 72 | 37,2 | | | |

Legendas: G1: mulheres que apresentaram entre zero e duas toxicidades gastrointestinais; G2: mulheres que apresentaram entre três e cinco toxicidades gastrointestinais.

(N) frequência absoluta.

(%) frequência relativa.

(χ^2) teste de qui-quadrado de Pearson.

(*) valor de p menor que 0,05.

(†) teste exato de Fisher.

entre a severidade do vômito (ρ de Spearman = 0,164 e $p=0,023$) e da náusea (ρ de Spearman = 0,146 e $p=0,041$) com a quantidade de ciclos quimioterápicos. Nesta mesma perspectiva, não foram observadas correlações significativas para diarreia ($p=0,243$), constipação ($p=0,090$) e dor abdominal ($p=0,225$).

Entre as toxicidades gastrointestinais, houve correlação significativa, positiva e moderada entre vômito e náusea (ρ de Spearman = 0,486 e $p<0,001$), bem como houve correlação significativa, positiva e fraca entre diarreia e dor abdominal (ρ de Spearman = 0,213 e $p=0,003$). Por outro

lado, não foram observadas correlações significativas entre as demais combinações de toxicidades gastrointestinais possíveis ($p>0,05$).

Além disso, houve correlação significativa, positiva e moderada entre fadiga e náusea (ρ de Spearman = 0,416 e $p<0,001$), bem como correlação significativa, positiva e fraca entre fadiga e constipação (ρ de Spearman = 0,265 e $p<0,001$), fadiga e dor abdominal (ρ de Spearman = 0,230 e $p=0,001$) e fadiga e vômito (ρ de Spearman = 0,181 e $p=0,011$). Não foram observadas correlações entre fadiga e diarreia ($p>0,05$).

Tabela 3. Ocorrência de toxicidades gastrointestinais de acordo com os protocolos quimioterápicos experimentados.

| Toxicidades gastrointestinais | G3 (5-FU) | | G4 (outros) | | Valor de p (χ^2) | Odds ratio | Intervalo de confiança (95%) |
|-------------------------------|-----------|------|-------------|------|-------------------------|------------|------------------------------|
| | n | % | n | % | | | |
| Participantes | 45 | 23,2 | 149 | 76,8 | | | |
| 0 a 2 | 25 | 12,9 | 73 | 37,6 | 0,440 | 0,768 | [0,393; 1,502] |
| 3 a 5 | 20 | 10,3 | 76 | 39,2 | | | |
| Dor abdominal | | | | | | | |
| Presente | 20 | 10,3 | 64 | 33 | 0,859 | 0,941 | [0,480; 1,842] |
| Ausente | 25 | 12,9 | 85 | 48,8 | | | |
| Constipação | | | | | | | |
| Presente | 18 | 9,3 | 55 | 28,3 | 0,707 | 0,877 | [0,443; 1,738] |
| Ausente | 27 | 13,9 | 94 | 48,5 | | | |
| Diarreia | | | | | | | |
| Presente | 19 | 9,8 | 60 | 31 | 0,815 | 0,922 | [0,469; 1,814] |
| Ausente | 26 | 13,4 | 89 | 45,9 | | | |
| Náusea | | | | | | | |
| Presente | 30 | 15,5 | 114 | 58,8 | 0,185 | 1,628 | [0,787; 3,367] |
| Ausente | 15 | 7,7 | 35 | 18 | | | |
| Vômito | | | | | | | |
| Presente | 14 | 7,2 | 62 | 32 | 0,206 | 1,578 | [0,775; 3,210] |
| Ausente | 31 | 16 | 87 | 44,8 | | | |

Legendas: 5-FU: 5-fluorouracil; G3: mulheres que experimentaram protocolos contendo 5-fluorouracil; G4: mulheres que não experimentaram protocolos contendo 5-fluorouracil.

(N) frequência absoluta.

(%) frequência relativa.

(χ^2) teste de qui-quadrado de Pearson.

Do mesmo modo, houve correlação significativa, positiva e fraca entre perda de peso e vômito (ρ de Spearman = 0,150 e $p=0,035$), perda de peso e náusea (ρ de Spearman = 0,156 e $p=0,03$) e perda de peso e constipação (ρ de Spearman = 0,166 e $p=0,018$). Por outro lado, não foram observadas correlações entre perda de peso e diarreia ($p=0,282$) e perda de peso e dor abdominal ($p=0,146$).

Considerando as 45 pacientes que se submeteram aos protocolos com 5-FU, a quantidade de ciclos quimioterápicos não foi correlacionada significativamente com a quantidade de toxicidades gastrointestinais cumulativas pelo teste de correlação de Spearman ($p=0,135$). Por outro lado, não foram observadas correlações significativas entre nenhuma das toxicidades gastrointestinais e a quantidade de ciclos quimioterápicos ($p>0,05$ para todas).

DISCUSSÃO

A diarreia provocada por agentes quimioterápicos é uma toxicidade frequentemente pouco reconhecida, embora seja capaz de influenciar a morbimortalidade

associada ao câncer. É um distúrbio que depende dos agentes e regimes quimioterápicos e está comumente associado à administração de 5-FU³, também incidindo em 28% a 54% dos pacientes que recebem capecitabina, precursor farmacológico desse agente quimioterápico¹². A incidência dessa toxicidade nesta amostra foi de 40,7%, no entanto, os achados não apontaram essa associação com 5-FU quando comparado a outros regimes (Tabela 3).

Outrossim, a ocorrência da diarreia durante o tratamento quimioterápico, seja de baixa ou alta severidade, pode levar à redução da dose terapêutica em até 45% dos pacientes, bem como provocar atrasos das dosagens terapêuticas em até 71% ou interromper a quimioterapia em até 15%. Além disso, a diarreia pode se relacionar com quadros clínicos de desidratação e desnutrição, embora permaneçam lacunas na compreensão dos seus mecanismos e gerenciamento¹³.

Em uma revisão sistemática de estudos envolvendo a capecitabina como agente único fase I e dois estudos fase II de capecitabina combinada com bevacizumabe e lapatinibe, respectivamente, foi observada diminuição significativa da toxicidade gastrointestinal com a modificação do esquema de tratamento da capecitabina

de 14/7 para a programação 7/7, bem como não foram observadas toxicidades grau 4 e raras ocorrências de diarreia e constipação grau 3. Além disso, foram observadas taxas mínimas ≤ 2 , com apenas diarreia apresentando mais de 5% de incidência¹². Nos achados do presente estudo, a diarreia foi observada apenas nos graus 1 e 2.

Estudos envolvendo pacientes com câncer de mama metastático observaram que o agente antineoplásico pertuzumabe, um anticorpo monoclonal, quando combinado a outras drogas citotóxicas, também pode estar associado à ocorrência de diarreia em pacientes com câncer, acometendo até 72% destes. Por fim, as estratégias para contornar essa toxicidade gastrointestinal envolvem o ajuste das doses, medicamentos antidiarreicos e suporte nutricional para prevenir desidratação¹⁴.

Além da diarreia, a constipação pode acometer até 41% dos pacientes em tratamento quimioterápico, com incidência 37,6% na amostra deste estudo. Fatores de risco descritos pela literatura indicam que alterações na motilidade gastrointestinal e idade avançada podem estar associadas com a ocorrência dessa toxicidade¹⁵. Alguns agentes quimioterápicos específicos apresentam altas taxas de incidência desse efeito colateral com a talidomida, alcaloides de cisplatina e vinca, como vincristina, vinblastina e vinorelbina, induzindo-o em até 80% a 90% dos pacientes³.

A constipação pode acarretar danos físicos e reduzir a qualidade de vida dos pacientes, pois a diminuição do trânsito intestinal provoca o endurecimento das fezes, resultando em distensão e dor abdominal, hemorroidas e fissuras retais. Além disso, os pacientes podem evoluir com complicações graves associadas à impactação fecal e à obstrução intestinal potencialmente fatal³.

O manejo farmacológico da constipação pode ser feito com o uso de emolientes, lubrificantes, laxativos orais, formadores de massa retais e laxantes osmóticos ou salinos³. No entanto, de forma preventiva, a implementação de intervenções dietéticas e de educação nutricional podem resultar na diminuição dos efeitos gastrointestinais de forma geral, impactando positivamente na adesão ao tratamento quimioterápico ao diminuir a evasão por efeitos colaterais intoleráveis¹⁶.

Por outro lado, liderando as preocupações dos pacientes com câncer em tratamento quimioterápico, náusea e vômito são as toxicidades gastrointestinais mais temidas¹⁷. É importante pontuar que a ocorrência de náusea e vômito, induzida por agentes quimioterápicos, está relacionada com a redução significativa da qualidade de vida durante a terapia oncológica¹⁸, sendo consideradas toxicidades comuns e esperadas em até 70% a 80% dos pacientes que não recebem profilaxia antiemética¹⁹. Essas duas toxicidades ainda permanecem como um problema

para muitos pacientes com câncer e frequentemente ocorrem de forma simultânea. Sem manejo adequado, a ocorrência de náusea e vômito pode levar à baixa adesão e à interrupção da quimioterapia^{17,19}.

Nesta perspectiva, a compreensão dos mecanismos fisiopatológicos, incluindo o estudo de neurotransmissores e receptores relacionados, permitiu avanços no entendimento da náusea e vômito induzidos por quimioterapia e no desenvolvimento de novos fármacos antieméticos. Entretanto, embora fármacos antieméticos e protocolos clínicos para controle dessas toxicidades sejam difundidos na literatura, espera-se que até 40% dos pacientes não experimentem um controle integral de náusea e vômito^{20,21}.

Os fatores de risco para o desenvolvimento de náusea e vômitos induzidos por quimioterapia envolvem, além do potencial emetogênico dos agentes quimioterápicos, pacientes jovens, do sexo feminino, com histórico de náusea e vômito durante gravidez. Por outro lado, distúrbios eletrolíticos e lesões estruturais no esôfago ou estômago também se relacionam com a ocorrência dessas toxicidades gastrointestinais²². Além desses fatores de risco, um estudo com mulheres em tratamento do câncer de mama identificou que 42% das participantes não aderiram aos protocolos antieméticos, bem como a escolaridade, o consumo de álcool e experiências anteriores com agentes quimioterápicos influenciaram nessa não adesão²³.

Uysal et al.²⁴ investigaram sintomas relacionados ao tratamento oncológico de mulheres com câncer de mama. Os autores verificaram que os sintomas gastrointestinais são frequentes nessas pacientes, incluindo náusea, vômito, constipação, diarreia e perda de peso, corroborando os achados deste estudo. Do mesmo modo, os autores identificaram que as pacientes reportam fragilidades nas informações sobre o tratamento oncológico, no que se refere aos sintomas provocados pelas modalidades terapêuticas²⁴.

Considerando as toxicidades funcionais associadas em nesta investigação, as pacientes que apresentaram uma perda de peso superior a 5% possuíam uma probabilidade três vezes maior de manifestar uma toxicidade gastrointestinal, além de uma correlação positiva e fraca com os sintomas constipação, náuseas e vômitos. Esses dados corroboram resultados encontrados em um estudo prospectivo por Rocha et al.²⁵ de que a caquexia (síndrome complexa e multifatorial que envolvem alterações significativas na composição corporal) é um bom preditor, considerando a análise de regressão de Cox para o surgimento de toxicidade gastrointestinal provocada pelo tratamento quimioterápico.

Com relação à fadiga, encontrou-se uma chance quase seis vezes maior de apresentar toxicidades gastrointestinais

do que os pacientes que não relataram fadiga, sugerindo importante associação entre esse sintoma e as toxicidades gastrointestinais. Além disso, embora não tenha sido observada nestes resultados, um estudo longitudinal verificou uma correlação moderada entre diarreia e fadiga, sugerindo que pacientes que sofrem com a diarreia são mais propensos a sentir fadiga, além de se associarem em termos de intensidade, gravidade e impacto na qualidade de vida²⁶.

É importante evidenciar que os resultados verificados nesta investigação são de natureza associativa e não permitem estabelecer relação de causa e efeito entre as variáveis. Como limitações, a ausência de uma análise temporal da manifestação e duração dos sinais e sintomas gastrointestinais bem como a ausência de treinamento dos profissionais do serviço de oncologia sobre o registro de toxicidades devem ser reportadas previamente à aplicação desses resultados, embora este último ponto seja inerente à natureza do estudo.

CONCLUSÃO

As manifestações clínicas de toxicidades gastrointestinais associadas à quimioterapia foram frequentes em mulheres com câncer de mama, manifestando-se em diversas severidades. A ocorrência simultânea dessas manifestações pode estar associada à fadiga e à perda de peso, bem como a severidade pode estar associada à quantidade de ciclos quimioterápicos. Variáveis sociodemográficas não se correlacionaram com esse desfecho. Estudos prospectivos podem estabelecer uma relação de causa e efeito, assim como realizar uma análise temporal entre o início da quimioterapia e a manifestação de toxicidades gastrointestinais.

CONTRIBUIÇÕES

Todos os autores contribuíram na concepção e/ou no planejamento do estudo; na obtenção, análise e interpretação dos dados; assim como na redação e revisão crítica; e aprovaram a versão final a ser publicada.

DECLARAÇÃO DE CONFLITO DE INTERESSES

Nada a declarar.

FONTES DE FINANCIAMENTO

Não há.

REFERÊNCIAS

1. Fisusi FA, Akala EO. Drug combinations in breast cancer therapy. *Pharm Nanotechnol.* 2019;7(1):3-23. doi: <https://doi.org/10.2174/2211738507666190122111224>
2. Moo TA, Sanford R, Dang C, et al. Overview of breast cancer therapy. *PET Clin.* 2018;13(3):339-54. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cpet.2018.02.006>
3. McQuade RM, Stojanovska V, Abalo R, et al. Chemotherapy-induced constipation and diarrhea: pathophysiology, current and emerging treatments. *Front Pharmacol.* 2016;7:414. doi: <https://doi.org/10.3389/fphar.2016.00414>
4. Forsgård RA, Korpela R, Holma R, et al. Intestinal permeability to iohexol as an in vivo marker of chemotherapy-induced gastrointestinal toxicity in Sprague-Dawley rats. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2016;78(4):863-74. doi: <https://doi.org/10.1007/s00280-016-3150-3>
5. Forsgård RA, Marrachelli VG, Korpela K, et al. Chemotherapy-induced gastrointestinal toxicity is associated with changes in serum and urine metabolome and fecal microbiota in male Sprague-Dawley rats. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2017;80(2):317-32. doi: <https://doi.org/10.1007/s00280-017-3364-z>
6. Tecza K, Pamula-Pilat J, Lanuszevska J, et al. Genetic polymorphisms and response to 5-fluorouracil, doxorubicin and cyclophosphamide chemotherapy in breast cancer patients. *Oncotarget.* 2016;7(41):66790-66808. doi: <https://doi.org/10.18632/oncotarget.11053>
7. Jain U, Midgen CA, Woodruff TM, et al. Properdin deficiency protects from 5-fluorouracil-induced small intestinal mucositis in a complement activation-independent, interleukin-10-dependent mechanism. *Clin Exp Immunol.* 2017;188(1):36-44. doi: <https://doi.org/10.1111/cei.12922>
8. Sawada NO, Nicolussi AC, Paula JM, et al. Quality of life of Brazilian and Spanish cancer patients undergoing chemotherapy: an integrative literature review. *Rev Lat Am Enfermagem.* 2016;24:e2688. doi: <https://doi.org/10.1590/1518-8345.0564.2688>
9. National Cancer Institute (US), National Institutes of Health, Department of Health and Human Services (US). Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) [Internet]. Version 4.0. [Bethesda (MD)]: National Cancer Institute (US), National Institutes of Health; 2009 May [cited 2020 Jul 9]. Available from: https://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03/Archive/CTCAE_4.0_2009-05-29_QuickReference_8.5x11.pdf
10. Hammer Ø, Harper DAT, Ryan PD. Past: paleontological statistics software package for education and data analysis [software]. Palaeontological Association. c2001 June 22 [cited 2020 July 9]. Available from: https://palaeo-electronica.org/2001_1/past/issue1_01.htm
11. Conselho Nacional de Saúde (BR). Resolução nº 466, de 12 de dezembro de 2012. Aprova as diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos. *Diário Oficial da União, Brasília, DF.* 2013 jun. 13; Seção 1:59.

12. Cadoo KA, Gajria D, Suh E, et al. Decreased gastrointestinal toxicity associated with a novel capecitabine schedule (7 days on and 7 days off): a systematic review. *NPJ Breast Cancer*. 2016;2:16006. doi: <https://doi.org/10.1038/npjbcancer.2016.6>
13. Yu Y, Kong R, Cao H, et al. Two birds, one stone: hesperetin alleviates chemotherapy-induced diarrhea and potentiates tumor inhibition. *Oncotarget*. 2018;9(46):27958-27973. doi: <https://doi.org/10.18632/oncotarget.24563>
14. Swain SM, Schneeweiss A, Gianni L, et al. Incidence and management of diarrhea in patients with HER2-positive breast cancer treated with pertuzumab. *Ann Oncol*. 2017;28(4):761-8. doi: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdw695>
15. Mardas M, Madry R, Stelmach-Mardas M. Link between diet and chemotherapy related gastrointestinal side effects. *Contemp Oncol (Pozn)*. 2017;21(2):162-7. doi: <https://doi.org/10.5114/wo.2017.66896>
16. Abdollahi R, Najafi S, Razmpoosh E, et al. The effect of dietary intervention along with nutritional education on reducing the gastrointestinal side effects caused by chemotherapy among women with breast cancer. *Nutr Cancer*. 2019;71(6):922-30. doi: <https://doi.org/10.1080/01635581.2019.1590608>
17. Adel N. Overview of chemotherapy-induced nausea and vomiting and evidence-based therapies. *Am J Manag Care*. 2017;23(14 Suppl):S259-S265.
18. Navari RM, Qin R, Ruddy KJ, et al. Olanzapine for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting. *N Engl J Med*. 2016;375(2):134-42. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1515725>
19. Yang T, Liu Q, Lu M, et al. Efficacy of olanzapine for the prophylaxis of chemotherapy-induced nausea and vomiting: a meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol*. 2017;83(7):1369-79. doi: <https://doi.org/10.1111/bcp.13242>
20. Dranitsaris G, Molassiotis A, Clemons M, et al. The development of a prediction tool to identify cancer patients at high risk for chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Ann Oncol*. 2017;28(6):1260-7. doi: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdx100>
21. Nasir SS, Schwartzberg LS. Recent advances in preventing chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Oncology (Williston Park)*. 2016;30(8):750-62.
22. Alamri A, Alawlah YA, Qiao Y, et al. A retrospective review of treatment patterns of antiemetic agents for chemotherapy-induced nausea and vomiting. *SAGE Open Med*. 2018;6:2050312118767234. doi: <https://doi.org/10.1177/2050312118767234>
23. Chan A, Low XH, Yap KY. Assessment of the relationship between adherence with antiemetic drug therapy and control of nausea and vomiting in breast cancer patients receiving anthracycline-based chemotherapy. *J Manag Care Pharm*. 2012;18(5):385-94. doi: <https://doi.org/10.18553/jmcp.2012.18.5.385>
24. Uysal N, Toprak FÜ, Kutlutsürkan S, et al. Symptoms experienced and information needs of women receiving chemotherapy. *Asia Pac J Oncol Nurs*. 2018;5(2):178-83. doi: https://doi.org/10.4103/apjon.apjon_69_17
25. Rocha IMG, Marcadenti A, Medeiros GOC, et al. Is cachexia associated with chemotherapy toxicities in gastrointestinal cancer patients? A prospective study. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2019;10(2):445-54. doi: <https://doi.org/10.1002/jcsm.12391>
26. Gonzalez VJ, Beckstead J, Groer M, et al. Exploring the relationship between diarrhea and fatigue that can occur during cancer treatment: using structural equation modeling. *P R Health Sci J*. 2019;38(2):81-86.

Recebido em 6/8/2020
Aprovado em 10/2/2021