

Neutropenia Associada ao Tratamento do Câncer de Mama: Revisão Integrativa da Literatura

doi: <https://doi.org/10.32635/2176-9745.RBC.2019v65n3.307>

Neutropenia Associated with the Treatment of Breast Cancer: Integrative Literature Review

Neutropenia Asociada al Tratamiento del Cáncer de Mama: Revisión Integrativa de la Literatura

Fernanda Mocellin Conte¹; Valéria Sgnaolin²; Vanessa Sgnaolin³

Resumo

Introdução: O câncer de mama é a neoplasia mais frequente entre as mulheres e como alternativa para o seu tratamento são utilizados medicamentos quimioterápicos. A neutropenia é a toxicidade hematológica mais séria induzida pelo tratamento quimioterápico. **Objetivo:** Avaliar, por revisão bibliográfica, a ocorrência de neutropenia em pacientes com câncer de mama, a partir de estudos que abordam diferentes regimes de tratamento quimioterápicos. **Método:** Revisão integrativa da literatura. Foram coletados dados nas três bases de dados PubMed, Periódicos Capes e LILACS. Os termos utilizados foram *neutropenia*, *breast cancer*, *chemotherapy* e *toxicity hematological*. Os artigos selecionados foram publicados entre 2013 a 2018. Um total de 101 artigos inicialmente avaliados e 23 selecionados. Para análise dos dados, foram extraídas as informações sobre o número de pacientes incluídas no estudo, a idade e a ocorrência de neutropenia, número total e frequência. **Resultados:** No total, 19.528 mulheres realizaram tratamento quimioterápico e foram incluídas na pesquisa. Dos 13 medicamentos quimioterápicos relatados nos estudos selecionados, os regimes mais utilizados foram epirrubicina, fluorouracil, ciclofosfamida e docetaxel (FEC-D), docetaxel e ciclofosfamida (TC) e doxorubicina, ciclofosfamida e docetaxel (AC-T). Todos os regimes terapêuticos estudados causaram neutropenia grau 3 ou 4 como toxicidade hematológica. Em nove estudos, a neutropenia foi superior a 50%. **Conclusão:** A neutropenia apresenta elevada ocorrência, independente do tratamento quimioterápico utilizado para o tratamento do câncer de mama. Os esquemas mais associados foram platina/taxano e ciclofosfamida/antracilinas/taxanos, que são os mais frequentemente utilizados por sua elevada eficácia.

Palavras-chave: Neoplasias da Mama; Efeitos Colaterais e Reações Adversas Relacionados a Medicamentos; Neutropenia; Quimioterapia Combinada.

Abstract

Introduction: Breast cancer is the most frequent neoplasm among women and chemotherapy drugs are used as an alternative to its treatment. Neutropenia is the most serious chemotherapy-induced hematologic toxicity. **Objective:** To evaluate through bibliographic review the occurrence of neutropenia as hematological toxicity in patients with breast cancer, based on studies that address different chemotherapeutic treatment regimens. **Method:** Integrative literature review. Data from three databases PubMed, Capes and LILACS were collected. The terms used were *neutropenia*, *breast cancer*, *chemotherapy* e *toxicity hematological*. The selected articles were published between 2013 and 2018. A total of 101 articles were initially evaluated and 23 were selected. For data analysis, it was extracted information about the number of patients included in the study, age and occurrence of neutropenia, total number and frequency. **Results:** In total, 19,528 women underwent chemotherapy and were included in the study. Of the 13 chemotherapy drugs reported in the selected studies, the most used regimens were epirubicin, fluorouracil, cyclophosphamide and docetaxel (D-CSF), docetaxel and cyclophosphamide (CT) and docetaxel, cyclophosphamide and doxorubicin (CT). All the therapeutic regimens studied caused neutropenia grade 3 and 4 as hematological toxicity. In nine studies, neutropenia was greater than 50%. **Conclusion:** Neutropenia has a high occurrence, regardless of the chemotherapy treatment utilized to treat breast cancer. The most associated schemes were platinum/taxanes and cyclophosphamide/anthracyclines/taxanes, which are most often used for their high efficacy.

Key words: Breast Neoplasms; Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions; Neutropenia; Drug Therapy, Combination.

Resumen

Introducción: El cáncer de mama es la neoplasia más frecuente entre las mujeres y como alternativa para su tratamiento se utilizan medicamentos quimioterápicos. La neutropenia es la toxicidad hematológica más grave inducida por el tratamiento quimioterápico. **Objetivo:** Evaluar por revisión bibliográfica la ocurrencia de neutropenia en pacientes con cáncer de mama, a partir de estudios que abordan diferentes regímenes de tratamiento quimioterápicos. **Método:** Revisión Integrativa de la Literatura. Se recolectar datos de tres bases de datos PubMed, Periódicos Capes y LILACS. Los términos utilizados fueron *neutropenia*, *breast cancer*, *chemotherapy* e *toxicity hematological*. Los artículos seleccionados fueron publicados entre 2013 y 2018. Un total de 101 artículos inicialmente evaluados y 23 seleccionados. Para el análisis de los datos, extrajimos información sobre el número de pacientes incluidos en el estudio, la edad y la frecuencia y el número total de neutropenia. **Resultados:** Total 19.528 mujeres realizaron tratamiento quimioterápico y fueron incluídas en la investigación. De los 13 medicamentos quimioterápicos reportados en los estudios seleccionados, los regímenes más utilizados fueron epirubicina, fluorouracil, ciclofosfamida y docetaxel (FEC-D), docetaxel y ciclofosfamida (TC) y doxorubicina, ciclofosfamida y docetaxel (AC-T). Todos los regímenes terapéuticos estudiados causaron neutropenia grado 3 o 4 como toxicidad hematológica. En nueve estudios la neutropenia fue superior al 50%. **Conclusión:** La neutropenia tiene una alta incidencia, independientemente del tratamiento de quimioterapia utilizado para tratar el cáncer de mama. Los esquemas más asociados fueron platino/taxano y ciclofosfamida/antracilinas/taxanos, que se utilizan con mayor frecuencia por su alta eficacia.

Palabras clave: Neoplasias de la Mama; Efectos Colaterales y Reacciones Adversas Relacionados con Medicamentos; Neutropenia; Quimioterapia Combinada.

¹ Escola de Ciências da Saúde. Faculdade de Farmácia da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUC-RS). Porto Alegre (RS), Brasil. Orcid iD: <https://orcid.org/0000-0002-7948-2932>

² Programa de Pós-Graduação em Gerontologia Biomédica da PUC-RS. Porto Alegre (RS), Brasil. Orcid iD: <https://orcid.org/0000-0002-1793-854>.

³ Programa de Pós-Graduação em Gerontologia Biomédica da PUC-RS. Porto Alegre (RS), Brasil. Orcid iD: <https://orcid.org/0000-0002-9914-7146>

Endereço para correspondência: Vanessa Sgnaolin. Avenida Ipiranga, 6681 - Prédio 81 - 7º andar, Sala 703. Porto Alegre (RS), Brasil. CEP 90619-900. E-mail: vanessasgnaolin@yahoo.com.br



INTRODUÇÃO

Apesar dos importantes avanços em pesquisa, o câncer continua a ser uma grande preocupação em saúde, pois é uma das principais causas de morte no mundo, superado apenas pelas doenças cardiovasculares¹. Mais de 1,7 milhão de novos casos de câncer deve ser diagnosticado em 2019², dos quais 600 mil casos serão no Brasil³.

O câncer de mama é a neoplasia mais frequente entre as mulheres e espera-se que as suas taxas de incidência e mortalidade aumentem significativamente nos próximos cinco a dez anos⁴. É uma doença incomum antes dos 35 anos, com incidência crescente principalmente após os 50 anos³, que está associada a fatores genéticos, alterações hormonais, obesidade e tabagismo⁵.

O tratamento do câncer de mama é complexo e depende do estadiamento clínico tumoral, das características da neoplasia (triplo-negativo, *Human Epidermal growth factor Receptor-type 2* (HER-2) positivo, luminal etc.) e das condições clínicas da paciente. A quimioterapia é uma alternativa de tratamento indicado frequentemente, que inclui uma grande gama de medicamentos antineoplásicos e pode ser iniciada nos contextos neoadjuvante, adjuvante ou metastático.

A quimioterapia neoadjuvante é conhecida como primária ou pré-operatória, sendo utilizada por pacientes com câncer de mama localmente avançado e operável, tendo como principal objetivo reduzir o tumor primário e permitir a conservação da mama⁶. A quimioterapia adjuvante é utilizada após o procedimento cirúrgico com intuito curativo e, juntamente com a terapia hormonal em casos selecionados, prolonga a sobrevida do paciente; os principais quimioterápicos utilizados no tratamento do câncer de mama são os antracíclicos e os taxanos⁷.

Mesmo frente aos avanços da descoberta de medicamentos quimioterápicos cada vez mais eficazes, a toxicidade associada ao tratamento ainda é frequente. Isso ocorre porque o mecanismo de ação dos quimioterápicos não atua exclusivamente sobre as células tumorais. As células normais que se renovam constantemente, como a medula óssea, são também atingidas pela sua ação, acarretando em seus efeitos colaterais de toxicidade.

A neutropenia induzida por quimioterapia é a toxicidade hematológica mais séria e se caracteriza pela redução dos glóbulos brancos na corrente sanguínea, com uma contagem abaixo de $1,5 \times 10^9/L^1$. A ocorrência dessa toxicidade varia de 16% a 81% entre os pacientes que recebem algum tratamento quimioterápico. É descrita como um dos principais eventos adversos da quimioterapia antineoplásica e é a toxicidade que mais interfere na continuidade do tratamento.

Segundo Pathak et al.⁸, a neutropenia, quando associada à febre, é uma complicação potencialmente fatal, remetendo a mais cuidados e gastos com a saúde, em razão da grande taxa de hospitalização desses pacientes⁸. Dessa forma, a ocorrência da neutropenia está associada a um aumento da mortalidade, morbidade, custos do tratamento, reduções de doses ou extensão dos intervalos de dosagens, afetando diretamente o tratamento oncológico e a sua eficácia⁹.

A neutropenia é evidenciada pela diminuição do número de glóbulos brancos no hemograma e este é um exame realizado rotineiramente durante o tratamento quimioterápico. A neutropenia é classificada em cinco graus: grau I - 3×10^9 células/L; grau II - 2 a 3×10^9 células/L; grau III - 1 a 2×10^9 células/L; grau IV - $< 1 \times 10^9$ células/L; e grau V - que indica óbito ao paciente submetido ao tratamento⁵.

Por ser um evento adverso frequente e importante para o desfecho do tratamento, existem algumas estratégias que podem ser realizadas para o controle da neutropenia na prática clínica. Estas consistem na redução de dose dos quimioterápicos, adiamento de aplicação de novos ciclos e uso de fatores estimulantes de colônias. Entretanto, essas estratégias podem interferir na qualidade final da terapia, reduzindo sua eficácia, principalmente nos casos de redução de dose e adiamento de novos ciclos¹⁰.

Em virtude do elevado risco de infecções graves, a baixa contagem de neutrófilos afeta diretamente a qualidade de vida dos pacientes oncológicos, que são instruídos a seguirem regras rigorosas durante o tratamento, como evitar multidões e não comer alimentos crus ou mal lavados⁵.

O presente estudo tem como objetivo, por meio de uma revisão bibliográfica da literatura, discutir sobre a ocorrência de neutropenia nos principais tratamentos quimioterápicos utilizados em pacientes com câncer de mama.

MÉTODO

Trata-se de uma revisão integrativa. Foram coletados dados nas bases de dados PubMed, Periódicos da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (Capes) e Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS). Os termos empregados na busca foram *neutropenia*, *breast cancer*, *chemotherapy* e *toxicity hematological*. Os artigos selecionados foram publicados entre 2013 a 2018.

Foram excluídos artigos que levassem em consideração somente polimorfismos genéticos, uma vez que a neutropenia poderia ser influenciada por essa causa, e artigos que não contemplassem as palavras-chave destinadas à pesquisa no título ou no resumo. A seleção empregada na escolha dos artigos está descrita no Quadro 1.

Quadro 1. Seleção empregada na escolha dos artigos

Período	Publicados a partir de 2013		
Descritores	Neutropenia, breast cancer, chemotherapy e toxicity hematological		
Banco de Dados	PubMed	Periódicos Capes	LILACS
Artigos encontrados	18	149	4
Artigos avaliados	17	80	4
Artigos selecionados	6	16	1
Total	23 artigos		

Fonte: Adaptado de Kalil Filho et al.¹⁷.

Para análise dos dados, foram extraídas dos artigos as informações sobre o número de pacientes, incluídas no estudo, a idade e a ocorrência de neutropenia, número total e frequência.

RESULTADOS

Dos 101 artigos lidos, 23 foram selecionados para compor a base de dados da pesquisa. Todos os artigos selecionados descreviam casos de câncer de mama, entre os quais se incluíam as características, HER-2 positivo ou

negativo e receptores de estrogênio e progesterona positivo ou negativo; medicamentos quimioterápicos utilizados no tratamento e também taxas de neutropenia (Tabela 1).

No total, foram incluídas nos estudos 19.548 pacientes, com idades entre 18 e 92 anos, que utilizaram medicações quimioterápicas para tratamento de câncer de mama, em regimes adjuvantes ou neoadjuvantes. Foram observados 11 medicamentos, sendo eles nab-paclitaxel/paclitaxel, gemcitabina, eribulina, carboplatina, docetaxel, trastuzumabe, doxorrubicina, ciclofosfamida, epirrubicina, fluorouracil e tipifarnibe. O esquema de tratamento mais

Tabela 1. Relação entre os participantes de cada estudo, os casos de neutropenia e o tratamento quimioterápico utilizado

Autor/ano	Participantes (n)	Neutropenia (n)	Neutropenia (%)	Quimioterápicos avaliados
Ghani et al., 2014	1	1	100	Carboplatina, docetaxel e trastuzumabe
Tezuka et al., 2017	6	5	83	Nab-paclitaxel, carboplatina e trastuzumabe
Yoshitomi et al., 2016	9	2	22	Nab-paclitaxel e gemcitabina
Yam et al., 2018	30	24	80	Gemcitabina
Takashima et al., 2016	35	22	63	Eribulina
Sugitani et al., 2017	50	18	36	Carboplatina, docetaxel e trastuzumab
Gozzo et al., 2011	72	43	60	Docetaxel, ciclofosfamida e epirrubicina
Park et al., 2017	74	49	66	AC-T
Bajpai et al., 2017	133	53	40	AC-T
Chiarotto et al., 2013	154	51	33	AC-T, TC e FEC-D
Li et al., 2018	175	103	59	Carboplatina, doxorrubicina, FEC-D
Chow et al., 2017	227	116	51	TC
Assi et al., 2014	251	55	22	FEC-D
Lote et al., 2016	325	62	19	Nab-paclitaxel, docetaxel e FEC-D
Redana et al., 2016	325	62	19	FEC-D
Mullard et al., 2014	342	102	30	FEC-D
Ma et al., 2016	410	330	80	AC-T, TC, FEC-D
Xie et al., 2018	569	284	50	Epirrubicina, ciclofosfamida e docetaxel
Schraa et al., 2017	622	143	23	AC-T, TC, FEC-D e Trastuzumab
Faqeer et al., 2017	876	130	15	Docetaxel
Schröder et al., 2016	3.755	1.344	36	FEC-D e FEC-D
Goyal et al., 2018	11.107	450	4	Nab-paclitaxel, AC-T, TC e FEC-D

Legendas: FEC-D: epirrubicina, fluorouracil, ciclofosfamida e docetaxel; TC: docetaxel e ciclofosfamida; AC-T: doxorrubicina, ciclofosfamida e docetaxel.

descrito nos estudos foi composto por epirrubicina, fluorouracil, ciclofosfamida e docetaxel (FEC-D), com dez estudos, seguido pelos esquemas docetaxel e ciclofosfamida (TC) e doxorubicina, ciclofosfamida e docetaxel (AC-T), descritos em cinco estudos cada um. Das participantes, 17,6% apresentavam quadros de neutropenia de grau 3 ou 4, e eventualmente essa condição estava associada à febre, causando agravamento do quadro, com internação hospitalar, redução de dose ou atraso na aplicação do ciclo de quimioterapia.

O regime de tratamento AC-T atualmente é o mais utilizado no tratamento de câncer de mama. Ele foi descrito em cinco artigos, porém, em um desses artigos, foi associado a outros tratamentos, e a neutropenia listada não foi separada por medicamento¹¹. Em um dos estudos, 53 das 133 pacientes avaliadas apresentaram neutropenia durante o tratamento, totalizando uma taxa de 39,8%; enquanto, em outro estudo, a frequência de neutropenia foi superior, ocorrendo em 66,2% dos pacientes^{12,13}.

Três estudos avaliaram o esquema de quimioterapia com epirrubicina, ciclofosfamida e docetaxel, tendo o primeiro estudo avaliado 569 pacientes com uma porcentagem de 49,9% de neutropenia; o segundo com 72 pacientes e 43 casos (59,7%) de neutropenia; e o terceiro incluiu 410 pacientes e teve neutropenia como toxicidade hematológica em 330 participantes, totalizando uma taxa de neutropenia de 62,45%^{1,5,14}.

Três estudos avaliaram o esquema FEC-D e incluíram um total de 918 pacientes, das quais, apenas 157 apresentaram neutropenia como toxicidade, compreendendo 23,8% dos pacientes^{10,15,16}.

O tratamento TC, composto pelas medicações docetaxel e ciclofosfamida, foi avaliado em cinco estudos, sendo que, em quatro estudos, foi avaliado juntamente com outros regimes e, apenas no estudo de Chow et al.¹⁷, avaliado separadamente. Neste estudo, 227 mulheres com câncer de mama receberam quimioterapia com o regime TC, das quais, 116 participantes apresentaram neutropenia como toxicidade hematológica durante o tratamento¹⁷.

O tratamento quimioterápico composto por carboplatina, docetaxel e trastuzumabe foi citado em quatro artigos que incluíam pacientes com tumores com positividade para HER-2. No primeiro estudo, 50 pacientes receberam tratamento quimioterápico e 18 apresentaram toxicidade hematológica como neutropenia¹⁸. Em outro estudo, foi descrito um relato de caso no qual uma mulher de 45 anos com tumor de mama HER-2 positivo foi tratada com esse esquema e teve, durante seu tratamento, uma neutropenia grave e recorrente¹⁹.

Três artigos relataram a utilização de gemcitabina, em combinação com nab-paclitaxel, tipifarnibe e ao esquema

FEC-D, e apresentaram taxas de neutropenia elevadas de até 80%²⁰. O estudo que comparou o tratamento FEC-D com ou sem gemcitabina mostrou que o braço com gemcitabina, apesar de apresentar uma maior frequência de neutropenia, teve uma incidência menor de neutropenia febril²¹.

O nab-pacilitaxel/paclitaxel foi descrito em cinco estudos, sempre em associação a outros quimioterápicos. Em dois deles, foi empregado juntamente com o regime FEC, apresentando neutropenia em apenas 4,47% dos casos. Porém, quando associado à carboplatina e ao trastuzumabe, ocorreu neutropenia em 83% das pacientes²²⁻²⁴.

Apesar de ser incluído em diversos regimes de tratamento, normalmente associado a outras medicações, somente um artigo avaliou isoladamente a toxicidade após a administração de docetaxel. Neste estudo, o uso de docetaxel (taxotere®, sanofi) foi comparado a duas formulações genéricas (docetaxel ebewe e docetaxel hospira). No total, 130 participantes apresentaram neutropenia como toxicidade hematológica, das quais, 30 receberam docetaxel ebewe, 47 receberam docetaxel hospira e 53 receberam docetaxel sanofi. Dos participantes com neutropenia, 98 receberam doses de 100 mg/m² e 32 receberam doses de 75 mg/m² de docetaxel. Um total de 87 participantes tiveram episódio de neutropenia febril após a administração de quimioterapia, e a ocorrência foi maior em pacientes que utilizaram docetaxel ebewe (73%, sendo 22 participantes do total de 30 desse grupo). Ou seja, os participantes que receberam as formulações genéricas tiveram os índices maiores de neutropenia²⁵. Apenas um estudo avaliou o quimioterápico eribulina e apresentou mielotoxicidade com neutropenia grau 3 ou 4 superior a 50%²⁶. Alguns estudos avaliaram outras diferentes combinações de medicamentos quimioterápicos, mas a neutropenia não foi avaliada como um fator isolado para cada medicamento. O estudo conduzido por Li et al.²⁷ forneceu a primeira evidência epidemiológica de que riscos aumentados de neutropenia grau 4 e febril estão associados a uma alteração no ritmo circadiano de pacientes com câncer de mama em tratamento adjuvante²⁷.

DISCUSSÃO

A neutropenia foi um evento tóxico muito frequente, independentemente do medicamento utilizado ou das características tumorais, variando de 15% a 100% e, dos 23 artigos avaliados, em nove artigos, a neutropenia atingiu mais de 50% da população de estudo. Isso refere-se ao fato de todos os medicamentos quimioterápicos atuarem de maneira citotóxica sobre as células em rápida multiplicação, sendo essa uma característica dos neutrófilos.

A mielossupressão, principalmente a neutropenia, é descrita como o efeito adverso mais temido durante o tratamento, pois eleva a probabilidade de morbidade e mortalidade entre os usuários dos regimes quimioterápicos. Quando associada à febre, tem-se a neutropenia febril induzida por quimioterapia, um quadro que agrava muito a situação do paciente, pois aumenta significativamente o risco de morte, com necessidade de hospitalização e uso adicional de antibióticos, e pode comprometer o tratamento, uma vez que, nesses casos, há reduções de doses dos quimioterápicos utilizados e atrasos da administração de novos ciclos¹⁵. Dessa forma, além de aumentar os custos, essa toxicidade hematológica afeta diretamente a eficácia do tratamento e a qualidade de vida do paciente. Goyal et al.²³ descrevem que a neutropenia febril ocorre em 3% a 24% dos pacientes com câncer de mama em estágio inicial que recebem quimioterapia²³.

Todos os tratamentos empregados nos estudos geraram algum grau de neutropenia, variando na frequência de acometimento. Os esquemas quimioterápicos mais frequentemente associados à neutropenia foram combinações de platina e taxano (carboplatina e docetaxel; carboplatina, docetaxel e trastuzumabe; carboplatina e nab-paclitaxel), seguido pelo protocolo composto por ciclofosfamida, antraciclina e taxanos (AC-T; epirrubina, ciclofosfamida e docetaxel). O regime quimioterápico com ciclofosfamida, antraciclina e taxanos tem sido o tratamento mais efetivo¹³, bem como a administração do esquema AC-T tem a vantagem de superar a resistência aos medicamentos, habilidade adquirida por alguns tipos tumorais, reduzindo assim os níveis de recorrência e melhorando a sobrevida²⁸.

O regime AC-T está associado com a redução do risco de recorrência e mortalidade superior a outros esquemas de quimioterapia. No entanto, esse tratamento possui uma taxa significativa da toxicidade hematológica, o que limita a sua utilização¹³.

Faqeer et al.²⁵ realizaram um estudo retrospectivo sobre a utilização de formulações genéricas de docetaxel e demonstraram uma incidência de neutropenia significativamente mais elevada em pacientes que receberam formulações genéricas²⁵.

Este estudo repercute a discussão sobre as formulações genéricas utilizadas para reduzir os custos dos cuidados em saúde, que devem apresentar obrigatoriamente equivalência e bioequivalência para o produto ser licenciado, porém permite diferenças nas características do produto e nos ingredientes inativos. Vial et al.²⁹ avaliaram 31 formulações genéricas de docetaxel disponíveis comercialmente, comparadas ao docetaxel sanofi e demonstraram que 90% das formulações genéricas de docetaxel continham ingredientes ativos insuficientes e

altos níveis de impurezas que podem afetar tanto a eficácia quanto a segurança do paciente²⁹.

Os estudos que avaliaram gemcitabina no tratamento quimioterápico do câncer de mama demonstraram taxas elevadas de mielossupressão, sem benefício adicional na eficácia e, por isso, esse quimioterápico não é uma opção terapêutica favorável nesse contexto^{20,21,30}.

Chiarotto et al.³¹ avaliaram a contagem de neutrófilos no dia anterior ao início da quimioterapia e demonstraram que não houve diferença significativa na frequência de neutropenia febril induzida por quimioterapia quando o ciclo de quimioterapia era aplicado com uma contagem de neutrófilos $<1,5 \times 10^9/L$ (com um intervalo de 0,1 a $1,4 \times 10^9/L$) e que esse risco permaneceu presente mesmo quando a quimioterapia era aplicada com a contagem de neutrófilos superior a $1,5 \times 10^9/L$. Mesmo frente às limitações do estudo, sugere-se que apenas o dia anterior à aplicação de quimioterapia não seja usado como gatilho para tomada de decisões sobre as dosagens, devendo ser avaliados outros fatores que possam influenciar o risco do paciente desenvolver uma infecção³¹.

Além disso, uma estratégia de manejo e prevenção da neutropenia é a utilização de fatores estimuladores de colônias de granulócitos (G-CSF, do inglês *granulocyte colony-stimulating factor*), que tem como função estimular a produção de neutrófilos e reduzir eficazmente a neutropenia febril. No entanto, essa estratégia é recomendada pela *American Society of Clinical Oncology* (Asco) somente em pacientes com alto risco de desenvolver neutropenia febril. O objetivo do seu uso é diminuir a incidência de mielossupressão e a duração da neutropenia, mostrando-se eficaz em reduzir o total de dias de hospitalização e o número de infecções confirmadas por cultura.

CONCLUSÃO

Os estudos mostraram que a neutropenia em pacientes realizando tratamento quimioterápico para o câncer de mama apresenta elevada ocorrência, independente do medicamento utilizado. Os esquemas mais associados com neutropenia foram combinações de platina/taxano e ciclofosfamida/antraciclina/taxanos, que são os esquemas mais frequentemente utilizados por sua elevada eficácia.

A neutropenia induzida pela quimioterapia representa uma complicação de grande relevância, pois afeta a qualidade de vida do paciente e pode implicar em reduções de doses e atrasos nos ciclos da quimioterapia, culminando na diminuição da eficácia do tratamento. Dessa forma, os esforços dos profissionais de saúde devem ser dirigidos em desenvolver estratégias para reduzir sua ocorrência e suas complicações.

CONTRIBUIÇÕES

Fernanda Mocellin Conte participou da concepção, desenho do trabalho, aquisição, análise, interpretação dos dados da pesquisa, redação e aprovação final da versão para publicação. Valéria Sgnaolin participou do desenho do trabalho, análise, interpretação dos dados da pesquisa, redação, revisão crítica e aprovação final da versão para publicação. Vanessa Sgnaolin participou da concepção, desenho do trabalho, análise, interpretação dos dados da pesquisa, redação, revisão crítica e aprovação final da versão para publicação.

DECLARAÇÃO DE CONFLITO DE INTERESSES

Nada a declarar.

FONTES DE FINANCIAMENTO

Não há.

REFERÊNCIAS

1. Ma RM, Chen CZ, Zhang W, et al. Prognostic value of chemotherapy-induced neutropenia at the first cycle in invasive breast cancer. *Medicine*. 2016 Mar;95(13):e3240. doi: <http://dx.doi.org/10.1097/md.0000000000003240>
2. American Cancer Society. *Cancer facts & figures 2019*. Atlanta: American Cancer Society; 2019.
3. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. *Estimativa 2018: incidência de câncer no Brasil* [Internet]. Rio de Janeiro: INCA; 2017. [acesso 2019 jun. 21]. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files//media/document//estimativa-incidencia-de-cancer-no-brasil-2018.pdf>
4. Greaney ML, Sprunck-Harrild K, Ruddy KJ, et al. Study protocol for Young & Strong: a cluster randomized design to increase attention to unique issues faced by young women with newly diagnosed breast cancer. *BMC Public Health*. 2015 Jan;31;15:37. doi: <http://dx.doi.org/10.1186/s12889-015-1346-9>
5. Gozzo TO, Nascimento TG, Panobianco MS, et al. Ocorrência de neutropenia em mulheres com câncer de mama durante tratamento quimioterápico. *Acta Paul Enferm*. 2011;24(6):810-4. doi: <http://dx.doi.org/10.1590/s0103-21002011000600014>
6. Cao L, Yao GY, Liu MF, et al. Neoadjuvant Bevacizumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone to treat non-metastatic breast cancer: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Plos One*. 2015 Dec;10(12):e0145442. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0145442>
7. Fountzilias G, Kotoula V, Pectasides D, et al. Ixabepilone administered weekly or every three weeks in HER2-negative metastatic breast cancer patients; a randomized non-comparative phase II trial. *Plos One*. 2013 Jul;8(7):e69256. doi: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0069256>
8. Pathak R, Giri S, Aryal MR, et al. Mortality, length of stay, and health care costs of febrile neutropenia-related hospitalizations among patients with breast cancer in the United States. *Support Care Cancer*. 2015;23(3):615-7. doi: <http://dx.doi.org/10.1007/s00520-014-2553-0>
9. Ishikawa T, Sakamaki K, Narui K, et al. Prospective cohort study of febrile neutropenia in breast cancer patients with neoadjuvant and adjuvant chemotherapy: CSPOR-BC FN study. *Jpn J Clin Oncol*. 2016 Jul;46(7):692-5. doi: <http://dx.doi.org/10.1093/jjco/hyw045>
10. Mullard AP, Misra V, Sumra P, et al. Reducing febrile neutropenia rates in early breast cancer. Experience of two UK cancer centres. *Support Care Cancer*. 2014 Aug;22(8):2033-7. doi: <https://doi.org/10.1007/s00520-014-2141-3>
11. Schraa SJ, Frerichs KA, Agterof MJ, et al. Relative dose intensity as a proxy measure of quality and prognosis in adjuvant chemotherapy for breast cancer in daily clinical practice. *Eur J Cancer*. 2017 Jul;79:152-7. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2017.04.001>
12. Park KH, Lee S, Park JH, et al. A randomized, multicenter, open-label, phase III study of once-per-cycle DA-3031, a pegylated G-CSF, in comparison with daily filgrastim in patients receiving TAC chemotherapy for breast cancer. *Support Care Cancer*. 2017 Feb;25(2):505-11. doi: <https://doi.org/10.1007/s00520-016-3429-2>
13. Bajpai J, Susan D, Patil V, et al. Taxane combination chemotherapy in breast cancer: experience from a tertiary cancer centre in India. *Indian J Med Paediatr Oncol*. 2017 Jan-Mar;38(1):18-21. doi: <https://doi.org/10.4103/0971-5851.203498>
14. Xie J, Cao J, Wang JF, et al. Advantages with prophylactic PEG-rhG-CSF versus rhG-CSF in breast cancer patients receiving multiple cycles of myelosuppressive chemotherapy: an open-label, randomized, multicenter phase III study. *Breast Cancer Res Treat*. 2018 Apr;168(2):389-99. doi: <https://doi.org/10.1007/s10549-017-4609-6>
15. Assi H, Murray J, Boyle L, et al. Incidence of febrile neutropenia in early stage breast cancer patients receiving adjuvant FEC-D treatment. *Support Care Cancer*. 2014 Dec;22(12):3227-34. doi: <https://doi.org/10.1007/s00520-014-2318-9>
16. Redana S, Sharp A, Lote H, et al. Rates of major complications during neoadjuvant and adjuvant chemotherapy for early breast cancer: An off study population. *Breast*. 2016 Dec;30:13-8. doi: <https://doi.org/10.1016/j.breast.2016.07.019>

17. Chow LWC, Biganzoli L, Leo AD, et al. Toxicity profile differences of adjuvant docetaxel/cyclophosphamide (TC) between Asian and Caucasian breast cancer patients. *Asia Pac J Clin Oncol*. 2017 Dec;13(6):372-8. doi: <https://doi.org/10.1111/ajco.12682>
18. Sugitani I, Ueda S, Sakurai T, et al. Neoadjuvant chemotherapy with trastuzumab, docetaxel, and carboplatin administered every 3 weeks for Japanese women with HER2-positive primary breast cancer: efficacy and safety. *Int J Clin Oncol*. 2017 Oct;22(5):880-6. doi: <https://doi.org/10.1007/s10147-017-1136-8>
19. Ghani EA, Kerr I, Dada R. Grade 3 trastuzumab-induced neutropenia in breast cancer patient. *J Oncol Pharm Pract*. 2014 Apr;20(2):154-7. doi: <https://doi.org/10.1177/1078155213487394>
20. Yam C, Murthy RK, Valero V, et al. A phase II study of tipifarnib and gemcitabine in metastatic breast cancer. *Invest New Drugs*. 2018 Apr;36(2):299-306. doi: <https://doi.org/10.1007/s10637-018-0564-2>
21. Schröder L, Rack B, Sommer H, et al. Toxicity assessment of a phase III study evaluating FEC-Doc and FEC-Doc combined with gemcitabine as an adjuvant treatment for high-risk early breast cancer: the SUCCESS-A trial. *Geburtshilfe Frauenheilkd*. 2016 May;76(5):542-550. doi: <http://dx.doi.org/10.1055/s-0042-106209>
22. Lote H, Sharp A, Redana S, et al. Febrile neutropenia rates according to body mass index and dose capping in women receiving chemotherapy for early breast cancer. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2016 Sep;28(9):597-603. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clon.2016.02.003>
23. Goyal RK, Tzivelekis S, Rothman KJ, et al. Time trends in utilization of G-CSF prophylaxis and risk of febrile neutropenia in a medicare population receiving adjuvant chemotherapy for early-stage breast cancer. *Support Care Cancer*. 2018 Feb;26(2):539-48. doi: <http://dx.doi.org/10.1007/s00520-017-3863-9>
24. Tezuka K, Takashima T, Kashiwagi S, et al. Phase I study of nanoparticle albumin-bound paclitaxel, carboplatin and trastuzumab in women with human epidermal growth factor receptor 2-overexpressing breast cancer. *Mol Clin Oncol*. 2017 Apr;6(4):534-38. doi: <http://dx.doi.org/10.3892/mco.2017.1176>
25. Faqeer NA, Mashni O, Dawoud R, et al. Comparing the incidence of febrile neutropenia resulting in hospital admission between the branded Docetaxel and the generic formulations. *J Clin Pharmacol*. 2017 Feb;57(2):275-9. doi: <http://dx.doi.org/10.1002/jcph.803>
26. Takashima T, Tokunaga S, Tei S, et al. A phase II, multicenter, single-arm trial of eribulin as first-line chemotherapy for HER2-negative locally advanced or metastatic breast cancer. *Springerplus*. 2016 Feb 24;5:164. doi: <http://dx.doi.org/10.1186/s40064-016-1833-1>
27. Li W, Kwok CC, Chan DC, et al. Weak circadian rhythm increases neutropenia risk among breast cancer patients undergoing adjuvant chemotherapy. *Breast Cancer Res Treat*. 2018 Apr;168(2):483-93. doi: <http://dx.doi.org/10.1007/s10549-017-4614-9>
28. Goldie JH, Coldman AJ. Drug resistance in cancer mechanisms and models. Cambridge, UK: Cambridge University Press; 1998.
29. Vial J, Cohen M, Sassiati P, et al. Pharmaceutical quality of docetaxel generics versus originator drug product: a comparative analysis. *Curr Med Res Opin*. 2008 Jul;24(7):2019-33. doi: <http://dx.doi.org/10.1185/03007990802207874>
30. Yoshitomi S, Taira N, Doihara H, et al. A phase 1, dose-finding and pharmacokinetic study of gemcitabine with nab-paclitaxel in patients with metastatic breast cancer. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2016 Aug;78(2):289-94. doi: <http://dx.doi.org/10.1007/s00280-016-3091-x>
31. Chiarotto JA, Dranitsaris G. Full-dose chemotherapy in early stage breast cancer regardless of absolute neutrophil count and without G-CSF does not increase chemotherapy-induced febrile neutropenia. *Support Care Cancer*. 2013 Oct;21(10):2727-31. doi: <http://dx.doi.org/10.1007/s00520-013-1851-2>

Recebido em 25/6/2019
 Aprovado em 25/10/2019