

**HOSPITAL EVANGÉLICO DE CACHOEIRO DE ITAPEMIRIM
HECI**

**RESIDÊNCIA MULTIPROFISSIONAL EM FARMÁCIA EIXO ATENÇÃO
AO CÂNCER**

LUCAS AMORIM DE SOUSA FURTADO

**O MANEJO FARMACÊUTICO DE PACIENTES ONCOLÓGICOS EM
USO DE CAPECITABINA: UMA REVISÃO DA LITERATURA**

CACHOEIRO DE ITAPEMIRIM - ES
JANEIRO/2021

O MANEJO FARMACÊUTICO DE PACIENTES ONCOLÓGICOS EM USO DE CAPECITABINA: UMA REVISÃO DA LITERATURA

PHARMACEUTICAL MANAGEMENT OF ONCOLOGICAL PATIENTS USING CAPECITABINE: A LITERATURE REVIEW

FURTADO, Lucas Amorim de Sousa¹
RIBEIRO, Gustavo Zigoni de Oliveira²
POGIAN, Graciany³

RESUMO

O Câncer é definido como um conjunto de mais de 100 doenças, onde ocorre um crescimento desordenado das células do organismo, invadindo tecidos adjacentes em diferentes partes do corpo. A doença traz angústia para milhares de pessoas, se tornando um grande problema de saúde pública no Brasil. Para o tratamento das neoplasias da mama, colón e reto e estômago, vários medicamentos são utilizados em diferentes protocolos. Contudo, devido sua grande eficácia, destaca-se a Capecitabina, um pró-farmaco da classe fluoropirimidina tumor-ativa, aprovada pela Food And Drug Administration (FDA) no ano de 1998. O primeiro esquema terapêutico aprovado pelo órgão foi o de 1.250 mg/m², duas vezes ao dia por 14 dias, com intervalo de 7 dias, somando 21 dias um ciclo. Para alcançar o objetivo do tratamento farmacológico, a atenção farmacêutica traz benefícios ao paciente, buscando a melhora na qualidade de vida, investigando, prevenindo e resolvendo problemas relacionados à farmacoterapia. O presente trabalho trata-se de uma revisão de literatura do tipo integrativa, qualitativa, através de dados SCIELO, LILACS e MEDLINE publicadas nos últimos anos, tendo como objetivo avaliar a partir de artigos científicos a efetividade do manejo farmacêutico com pacientes em uso de Capecitabina e se o serviço farmacêutico é significativo para a melhora na qualidade de vida desses pacientes.

Palavras-chave: Atenção Farmacêutica; Farmácia Clínica; Capecitabina; Câncer.

ABSTRACT

Cancer is defined as a set of more than 100 diseases, where there is a disorderly growth of the body's cells, invading adjacent tissues in different parts of the body. The disease brings anguish to thousands of people, becoming a major public health problem in Brazil. For the treatment of neoplastic breast, colon and rectum and stomach, several drugs are used in different protocols. However, due to its great

¹ Farmacêutico Residente do Programa de Residência Multiprofissional em Atenção ao Câncer do Hospital Evangélico de Cachoeiro de Itapemirim – ES, lucas.sousa.furtado.92@hotmail.com

² Enfermeiro Mestre em administração de empresas, Hospital Evangélico de Cachoeiro de Itapemirim – ES, gustavo.ribeiro@heci.com.br

³ Farmacêutica Especializada em Atenção ao Câncer, Hospital Evangélico de Cachoeiro de Itapemirim – ES, gracianypogian@gmail.com

efficacy, Capecitabine stands out, a pro-drug of the tumor-active fluoropyrimidine class, approved by the Food And Drug Administration (FDA) in 1998. The first therapeutic scheme approved by the body was 1,250 mg / m², twice a day for 14 days, with an interval of 7 days, adding a cycle to 21 days. To achieve the goal of pharmacological treatment, pharmaceutical care benefits the patient, seeking to improve quality of life, investigating, preventing and solving problems related to pharmacotherapy. The present work is a qualitative, integrative literature review, using SCIELO, LILACS and MEDLINE data published in recent years, with the objective of evaluating, from scientific articles, the effectiveness of pharmaceutical management with patients using Capecitabine. and whether the pharmaceutical service is significant for improving the quality of life of these patients

Keywords: Pharmaceutical Care; Clinical Pharmacy; Capecitabine; Cancer.

INTRODUÇÃO

Segundo o Instituto Nacional de Câncer (INCA), o câncer é um conjunto de mais de 100 doenças caracterizadas por um crescimento anormal e desordenado de células que afetam seu local de origem ou órgãos adjacentes (INCA, 2020). O processo de formação do câncer é denominado carcinogênese que por sua vez, compreende três etapas: iniciação-promoção-progressão, onde a iniciação ocorre mudanças irreversíveis nas células normais, na promoção, as células alteradas sofrem ação de substâncias promotoras e progressão, em que as células já são consideradas tumorais, com instabilidade, rápida proliferação, capacidade invasiva com alterações morfológicas e genéticas (OLIVEIRA *et al.*, 2007).

De acordo com o INCA para o triênio 2020-2022 são esperados 625 mil novos casos de câncer. Entre as neoplasias mais incidentes estão a neoplasia de cólon e reto com 41 mil, estômago 21 mil e mama 66 mil novos casos. Em decorrência desses dados, em 2018 o câncer foi à segunda causa de morte em todo o mundo, com uma estimativa de 9,6 milhões de mortes (WHO, 2018).

Assim, o câncer de mama representa a segunda neoplasia mais frequente no mundo e a mais comum entre as mulheres, com uma incidência de 66.280 mil (29,7%) mulheres no Brasil. Não diferente dessa realidade, está o câncer de colón e reto, o terceiro mais comum no mundo e a segunda maior causa de morte no Brasil. Em homens, no ano de 2020, foram registrados 20.540 mil novos casos e 20.470 em mulheres em todo país. O câncer de estômago também preocupa pela sua alta incidência principalmente em homens, já que representa 5,9% com 13.360 mil novos casos e 3,5% (7.870 mil) em mulheres (INCA, 2020).

O tratamento para as neoplasias citadas abrange diversos protocolos medicamentosos. Dentre os medicamentos disponíveis, destaca-se a Capecitabina, um agente citotóxico, largamente utilizado e que demonstra excelente resposta. Apesar de sua grande eficácia, o medicamento provoca diversas reações adversas como: síndrome de mão-pé (17%), diarreia (13%), náuseas e vômitos (4%), dor abdominal (3%), fadiga (3%) e anorexia (1%), motivo pelo qual se destaca a importância em ter um acompanhamento farmacêutico por meio da atenção farmacêutica (XELODA [Bula]. Roche).

Apesar dos efeitos tóxicos da droga, é possível perceber avanços no tratamento do câncer de mama metastático, gástrico, colón-retos e mais

recentemente pancreático. Devido às características como boa tolerabilidade, fácil manejo, e menores efeitos tóxicos, a droga se torna uma das grandes alternativas para o tratamento quimioterápico, ademais, sua administração é feita por via oral, proporcionando ao paciente a comodidade de auto administração, eliminando a necessidade do acesso venoso e a comparecer ao hospital menos frequentemente. Todavia, o fato do medicamento ser administrado por via oral pode acarretar problemas como: dificuldade na adesão, riscos de superdosagem, necessidade do auto cuidado, e dificuldade no manejo dos efeitos adversos (HOFF M.P, CASSIDY. J, SCHMOLL J.H , 2001).

Por esse motivo, a terapia antineoplásica por via oral deve ser acompanhada por um profissional que conhece toda a farmacoterapia do paciente e detêm o conhecimento do fármaco, sendo o farmacêutico o grande colaborador no processo de qualidade de vida do doente. Para desempenhar essa tarefa, o farmacêutico deve utilizar como ferramenta o medicamento e exercer a assistência farmacêutica, buscando ações voltadas para promoção, recuperação e proteção à saúde, resolvendo de modo sistemático e documentado os problemas (SANTOS *et al* ., 2018).

Diante do exposto, o presente estudo objetiva, por meio de um levantamento bibliográfico, destacar como a atenção farmacêutica contribui para promover o manejo entre os pacientes que fazem o uso da Capecitabina, mostrando o trabalho do profissional na equipe multidisciplinar e as principais dificuldades desses pacientes.

METODOLOGIA

Foi realizado um estudo empregando-se como metodologia uma revisão de literatura do tipo integrativa por meio da pesquisa de artigos científicos em bases de dados sobre o manejo de pacientes oncológicos em uso Capecitabina. O método de revisão integrativa estabelece critérios bem definidos acerca da coleta de dados, análise e apresentação dos resultados, reunindo publicações relevantes sobre o tema, permitindo a análise de pesquisas científicas de modo sistemático e amplo (PINHO S. M *et al.*, 2010).

Para a preparação do estudo foi utilizado seis etapas, as quais formam o processo da revisão integrativa, sendo: elaboração da pergunta norteadora, definição dos termos de busca de dados, critérios de inclusão e exclusão, análise dos estudos incluídos, interpretação e síntese dos resultados (CARVALHO *et al.*, 2010).

Para conduzir a pesquisa, formulou-se a seguinte questão norteadora: “Qual a importância do manejo farmacêutico nos pacientes em uso de Capecitabina?” A busca por artigos científicos foi realizada através das bases de dados: LILACS, MEDLINE (via *Pubmed*) e SCIELO no período de maio a Julho de 2020, sendo utilizados como descritores para a pesquisa os termos “Capecitabina”, “Atenção Farmacêutica e Capecitabina”, “Pharmaceutical Care and Capecitabine”. Os termos foram escolhidos de modo a possibilitar a inclusão de artigos sobre o tema nos idiomas inglês e português e com aspas, juntos ou separados para garantir a inclusão dos termos.

Foram incluídos os trabalhos que retratavam a temática abordada, as dificuldades de adesão, interações medicamentosas, efeitos adversos e a atenção farmacêutica. Os textos também deveriam estar disponíveis e completos nas bases de dados, serem artigos científicos originais, estarem nos idiomas português e/ou inglês. Com relação à data de publicação, não foi determinado à extensão do período. Como critérios de exclusão, foi usado o fato dos artigos estarem incompletos, se apresentarem com outros idiomas, não estarem de acordo com o tema, além dos artigos repetidos serem excluídos.

Os dados coletados foram organizados em um modelo de fichamento de artigos, onde uma ficha descritiva será desenvolvida para cada estudo selecionado,

contendo o autor e ano da publicação, tipo de estudo, objetivo e resultados dos artigos.

RESULTADOS

Foram encontrados 71 trabalhos nas três bases de dados pesquisadas, sendo que 01 (um) não estava disponível na íntegra; 01 (um) estava duplicado e foram excluídos, portanto; Após a leitura do título e resumo, 36 artigos foram excluídos e outros 10 artigos lidos na íntegra também, por não apresentarem a temática proposta. Após análise do material foram considerados apropriados para esta revisão 23 estudos.

A base de dados SCIELO apresentou 07 artigos, seguidos por LILACS (n=1) e MEDLINE (n=15). Em relação aos idiomas, foram encontrados 19 artigos em inglês e 04 artigos em português. Os estudos utilizados nesta revisão estão apresentados no Quadro 01.

Quadro 1: Síntese dos estudos selecionados para a revisão integrativa

Autor e ano de Publicação	Tipo	Objetivos	Resultados
SOUZA, CORDEIRO., 2011	Pesquisa Avaliativa	Avaliar a implantação da atenção farmacêutica para as pacientes em tratamento antineoplásico ambulatorial com capecitabina em um hospital de grande porte do Rio de Janeiro	No estudo foram encontrados 59 RNM relacionados a 66 PRM, sendo propostas 47 intervenções com 19 intervenções aceitas.
OLINTO et al., 2013	Coorte Observacional	Descrever os resultados da implantação de um modelo de atenção farmacêutica para pacientes que utilizam Capecitabina	Em um acompanhamento de 31 pacientes em tratamento de Capecitabina, houve 11 interrupções de tratamento e 289 PRM.
LUNARDI et al., 2009	Qualitativo/ Observacional	Definir uma metodologia de atenção farmacêutica para pacientes oncológicos que fazem o uso de Capecitabina a fim de orientar seu uso correto e possibilitar uma maior efetividade da terapia	Foi elaborado uma ficha farmacoterapêutica para auxiliar o farmacêutico a emitir um quadro do estado do paciente, prevenindo resultados clínicos negativos associados a Capecitabina.
MARTINS et al., 2013	Relato de Caso	Descrever a importância da farmacovigilância na identificação precoce do risco relacionado ao uso de Capecitabina	Foi confirmada a importância do monitoramento dos pacientes em tratamento com Capecitabina, utilizando recursos da farmacovigilância, resultando em um aumento da segurança da terapia.

RIBEIRO et al., 2016	Prospectivo/observacional	Analisar a adesão dos pacientes ao tratamento com Capecitabina, seus eventos adversos e o estado geral de saúde dos pacientes.	Foram avaliados 111 pacientes com uma aderência de 78,4 % e eventos adversos como toxicidade cutânea (33,33%), astenia (25%) e GIST (24%).
CHAU, LEGGGE, FUMOLEAU., 2004	Revisão	Revisar os parâmetros importantes na prescrição de Capecitabina, com referência na educação e informação do paciente.	Foram apresentadas varias ferramentas, incluindo guias de prescrição, cartões de diário e kits de suporte, importantes para o gerenciamento do tratamento.
SIMONS et al., 2011	Coorte/Observacional	Investigar um programa de assistência farmacêutica multidisciplinar na adesão de pacientes tratados com Capecitabina.	O grupo de intervenção apresentou melhores resultados na adesão em comparação ao grupo controle.
STEIN, MANN., 2016	Revisão	Revisar as terapias oncológicas orais e descrever os serviços de farmácia especializada na dispensação desses medicamentos.	Nos últimos 10-15 anos foram introduzidos no mercado muitos medicamentos oncológicos orais, apesar das dificuldades de iniciar e monitorar a terapia.
PARK J Y., 2018	Observacional	Avaliar as reações adversas a medicamentos (RAMs) e eventos adversos graves associados ao uso de capecitabina em pacientes coreanos, analisando dados de um banco de dados nacional.	Foram registrados 676 notificações e 1.069 reações adversas relacionadas a Capecitabina. Entre os eventos encontrados 14,65 % foram graves e em sua maioria foram do trato gastrointestinal.
CHEW C et al., 2014	Prospectivo	Avaliar o significado clínico das intervenções realizadas por farmacêuticos em uma farmácia oncológica em Cingapura	Foram encontrados 184 problemas potenciais com drogas, sendo a Capecitabina, Carboplatina e trastuzumabe as mais documentadas.
AMLANI et al., 2016	Observacional	Examinar a frequência de atrasos no tratamento, bem como as razões e adequação de tais atrasos em pacientes com câncer de cólon em estágio inicial que recebem capecitabina adjuvante.	Em um total de 697 pacientes, 57 % apresentaram 1 atraso e metade desses foram por efeito adverso do medicamento.
FAITHFULL; DEERY., 2004	Revisão	Analisar a introdução da Capecitabina na pratica clínica em um centro de câncer no Reino Unido	Com o desenvolvimento de um guia para educar pacientes em uso de Capecitabina, a equipe buscou ajustar o atendimento e monitorar os sinais e sintomas.
SIMÃO et al., 2012	Relato de caso	Relatar um caso de uma paciente que apresentou síndrome mão-pé de grau 3, decorrente do uso de Capecitabina, para a qual foi utilizada massagem local com creme hidratante à base de aloe vera.	Observou-se a melhora a melhora significativa da integridade tissular, com regressão total dos sintomas, ganho de qualidade de vida e retorno ao tratamento quimioterápico.
BERG., 2006	Revisão	Analisa as descobertas e discute como enfermeiras de oncologia podem ajudar a fornecer educação e monitoramento eficazes para pacientes que usam Capecitabina.	O medicamento é reconhecido como uma opção de tratamento para CCR, levando a um ganho na qualidade de vida, apesar dos efeitos adversos.
MOLASSIOTIS et al., 2009	Randomizado controlado	Avaliar a eficácia de um programa de atendimento domiciliar focado em pacientes que receberam quimioterapia oral em relação aos níveis de toxicidade, ansiedade,	Foram observadas melhorias no grupo de atendimento em relação amucosite oral, diarreia, constipação, náuseas, dor e fadiga (primeiros quatro ciclos) e insônia (primeiros dois ciclos).

		depressão, qualidade de vida, e utilização de serviço.	
DOYLE., 2007	Revisão	Descrever a respeito da Capecitabina e seu manuseio	Descreve as indicações, interações, dosagens, efeitos colaterais, precauções e educação do paciente em uso de Capecitabina.
WEBSTER- GANDYA; HOWA; HARROLD. , 2007	Revisão	Analisa o conhecimento da SMP, sua classificação	Gerenciamento da SMP para o aperfeiçoamento profissional.
STERNBER G; REICHARDT ; HOLLAND, et al 2004	Revisão	Relatar o uso clínico da Capecitabina em tumores sólidos	A capecitabina é uma droga com bom perfil de segurança, porém com eventos adversos que precisão de um manejo profissional, levando uma gestão eficaz no tratamento.
MACLEOD et al., 2007	Longitudi nal	Realizar uma auditora clinica no centro de oncologia de Beatson feita por farmacêuticos e enfermeiros em pacientes sob o uso de capecitabina	A maioria dos pacientes considerou o serviço útil e bem organizado. Os resultados mostraram que a clínica se mostrou eficaz, segura e aceitável para a administração oral.
BIRNERA ., 2003	Revisão	Rever os agentes quimioterápicos orais, entre eles a Capecitabina	Foi relatado as indicações, efeitos colaterais, dosagens, interações e precauções das principais quimioterapias orais.
GERBRECH T., 2003	Revisão e relato de caso	Analisar o desenvolvimento e segurança da Capecitabina, assim como seus efeitos colaterais	Efeito gerencial, com um foco particular na gestão da SMP. As melhores práticas construindo parcerias com os pacientes.
GERBRECH TA; KANGAS (2004)	Revisão	Tratar a respeito das implicações da capecitabina na prática da enfermagem com o paciente oncológico.	O uso de capecitabina define um papel mais importante para o enfermeiro de oncologia em assistência ao paciente e de gestão, um papel que era anteriormente associada à administração direta da droga.
ALARCÓN; ALARCÓN; ALARCÓN (2010)	Relato de caso	Descrever a SMP no paciente com câncer de cólon em uso de capecitabina, relatar tratamento proposto.	Propõe como tratamento a redução da dose do quimioterápico, o uso de corticoides orais e tópicos, dimetil sulfóxido tópico, analgésicos e piridoxina. O uso de <i>henna</i> também pode reduzir os sintomas da SMP.

DESENVOLVIMENTO

De forma a facilitar a leitura e compreensão do trabalho, o desenvolvimento foi categorizado com base nos resultados obtidos com as subseções, contemplando as informações extraídas dos estudos selecionados.

Capecitabina

Entre todos os trabalhos incluídos, a Capecitabina foi citada como uma das opções de tratamento. O pró-farmaco tem baixa atividade se comparado com a molécula ativa, que necessita passar por alterações enzimáticas e químicas. Assim, a droga é o pró-farmaco do 5-FU (fluorouracila), uma fluoropirimidina de ação citotóxica absorvida no intestino e metabolizada pelas enzimas carboxilesterase hepática (CH), citidina desaminase (CD) presente no fígado, plasma e tecido tumoral e por fim pela timidina fosforilase (TF), encontrada em altas concentrações nos tumores sólidos, o que torna o fármaco mais específico e menos tóxico. Quando o fluorouracila (5-FU), produto final da metabolização, encontra a enzima dihidropirimidina desidrogenase (DPD) é metabolizado em varias etapas dentro do intestino (WALKO C.M, 2005).

O fármaco tem sua absorção diminuída se administrado na presença de alimentos, porém o mesmo protege o fármaco após alguns minutos resultando em aumento da concentração plasmática, apresentando 54% de ligação às proteínas plasmáticas e uma eliminação majoritariamente renal de 0,85 horas. A droga deve ser ingerida com água em até 30 minutos após as refeições a cada 12 horas, porém a dose e a quantidade de dias variam de acordo com o protocolo estabelecido, se baseando sempre na superfície corporal do paciente. Entre os protocolos podemos citar Capecitabina (1.000mg/m²) e Oxaliplatina (130 mg/m²), Capecitabina (1.000 mg/m²) e Docetaxel (75mg/m²) ou Paclitaxel (175 mg/m²), Capecitabina (2.000 mmg/m²) e Gencitabina (2.000 mg/m²), Vinorelbina (25 mg/m² – D1 e D8) e Capecitabina (2.000 mg/m²) (LUNARDI, D *et al.* , 2009).

Entre os eventos adversos principais do medicamento estão síndrome de mão-pé (17%), diarreia (13%), náuseas e vômitos (4%), dor abdominal (3%), fadiga (3%) e anorexia (1%) (XELODA [Bula]. Roche).

Adesão ao tratamento

Dos trabalhos incluídos, seis abordaram sobre os aspectos relacionados à adesão do medicamento. Os estudos de Olinto *et al* (2013), Amlani *et al* (2016) e Ribeiro *et al* (2016) trataram dos fatores que influenciam na adesão ao tratamento, os motivos de interrupção e os problemas dessa suspensão. No entanto, Faithfull; Deery (2004) e Chau; Legg; Fumoleau (2004) discutiram fatores que podem auxiliar na adesão, como a elaboração de guias educacionais.

A adesão ao tratamento é definida como o grau de cumprimento do paciente em relação à prescrição, respeitando a dosagem e os intervalos. Pacientes que são acometidos com câncer, subjetivamente deveriam ter uma boa adesão, porém, não é o que muitos estudos ratificam, já que muitos obstáculos são encontrados, dependendo do tratamento proposto. No caso da Capecitabina, há dificuldades devido ao número de ciclos, a falta de motivação dos pacientes, o abandono e principalmente aos efeitos adversos da droga. Dessa forma, apesar dos benefícios do tratamento oral, as dúvidas sobre a medicação e sua eficácia são constantes, sendo um motivo de preocupação para a equipe de profissionais (RIBEIRO *et al.*,2016).

Portanto, a não adesão do tratamento impressiona os profissionais responsáveis pelo manejo desses pacientes, uma vez que a interrupção do medicamento irá comprometer o resultado terapêutico desejado, sendo necessário realizar intervenções na terapia, adotando medidas como a contagem dos comprimidos ou até mesmo aplicação de questionários como MedTake e Morisky-Green, a fim de se determinar a real adesão ao tratamento (TIMMERS *et al*, 2016).

Olinto *et al* (2013), entrevistou 31 pacientes que fizeram o uso do medicamento e constatou que 19 pacientes tiveram problemas com adesão, preferindo não fazer o uso, esquecendo de administrar, não compreendendo a instrução ou por não conseguirem deglutir. Outro estudo observacional realizado Ribeiro *et al* (2016) incluiu pacientes em esquemas de tratamento neoadjuvantes, adjuvantes e metastáticos com Capecitabina e também corroborou com um baixo nível de adesão (78,4%), em relação aos 95% considerado ideal. A baixa adesão diminui à medida que o tratamento avança e os ciclos transcorrem. Isso ocorre devido aos pacientes iniciarem o tratamento mais motivado e gradativamente vão encontrando obstáculos, podendo, por exemplo, atrasar seu tratamento como foi

evidenciado por Amlani *et al.* (2016). O autor identificou em um estudo com 697 usuários Capecitabina, a frequência e as razões dos atrasos, apresentando como principal motivo o estágio da doença e principalmente os efeitos adversos da medicação, como a síndrome mão e pé. Os pacientes em estágios mais avançados tendem a utilizarem o medicamento de forma mais adequada, talvez, pelo medo da gravidade da doença. Outro fator identificado pelo estudo foi a interrupção do tratamento proposital feita pelos médicos em decorrência dos prejuízos da medicação (Amlani *et al.*, 2016).

Por todos esses motivos, há uma necessidade de um contato mais próximo entre o profissional e o paciente, com a intenção de levar informação e educar o paciente em seu tratamento. Elaborar guias educacionais e materiais didáticos dará o suporte aos pacientes e irá permitir sua participação no próprio tratamento trazendo resultados clínicos satisfatórios e uma melhor qualidade de vida (SIMONS *et al.*, 2011)

Assim, pacientes bem informados compreendem melhor a doença e seu estado, sentindo-se mais seguros para cumprir seu tratamento. Muitas vezes, a falta de informação gera ansiedade, medo e insegurança, resultando em falha no tratamento. Todavia, apesar de o uso da terapia oral ter proporcionado uma revolução no tratamento do câncer, ela também originou um receio para com a equipe multiprofissional, em especial, para os farmacêuticos que são responsáveis pela dispensação dos medicamentos (FAITHFULL; DEERY, 2004; CHAU, LEGGGE, FUMOLEAU, 2004). O trabalho de Simons *et al.*, (2011) também evidencia o fato, de que a informação fornecida pelo profissional pode melhorar a adesão média dos pacientes, mesmo frente aos problemas inerentes a medicação. Desse modo, nenhuma realidade pode mudar o poder da informação e intervenção do farmacêutico.

Efeitos colaterais

A Capecitabina é um antineoplásico oral com eficácia comprovada no câncer de mama e colón e reto, utilizada como monoterapia ou em combinação com outros fármacos. O agente tem perfil de toxicidade baixo, que geralmente estão

relacionados à dose e deve ser calculada de acordo com a superfície corporal do paciente (DOYLE. D; ENGELKING. C, 2007).

Os efeitos colaterais em geral não são fatais, porém, devem ser reconhecidos e tratados precocemente, visto que muitos deles podem ter início agudo como mielossupressão, mucosite, diarreia e neurotoxicidade podendo prejudicar o tratamento logo no início. Os trabalhos de Stein e Mann (2016), Park (2018), Doyle e Engelking (2007), Gerbrecht (2003), Sternberg, Reichardt, Holland(2004), Birner (2003) relatam os principais efeitos colaterais, sendo: diarreia, síndrome mão e pé, náuseas, erupção cutânea, vômito, fadiga, estomatite, parestesia, dermatite, hiperbilirrubinemia, além de outras reações hematológicas mais raras, como anemia, neutropenia e trombocitopenia .

Eritrodisestesia palmo-plantar/ síndrome mão-pé

A síndrome mão-pé (SMP), Eritrodisestesia palmo-plantar, Eritema Acral, Reação de Burgdorf ou Síndrome de Lokich-Moore é uma reação cutânea tóxica que ocorre em mais de 53% dos pacientes que fazem o uso de drogas quimioterápicas, entre elas a Capecitabina. O mecanismo que leva o aparecimento da reação ainda não está bem estabelecido na literatura, porém a teoria mais estudada se baseia no efeito tóxico do fármaco nos queratinócitos. O quadro clínico começa com alterações sensitivas e parestesias nas palmas e na planta dos pés, seguido de edema e eritema, até evoluírem para bolhas, descamação, ulcerações e por fim infecções e impotência funcional (ALARCÓN; ALARCÓN; ALARCÓN, 2010; SIMÃO *et al.*, 2012).

A classificação mais utilizada da SMP é feita pelo Instituto Nacional do Câncer dos Estados Unidos (NCI), onde grau 1 é caracterizado por dormência, disestesia, parestesias, formigamento, edema e eritema, mas todas essas reações geralmente não prejudicam o desempenho das atividades. Em grau 2 ocorre o aparecimento de eritema e edema dolorosos que já atrapalham as atividades diárias e por fim o grau 3, onde, ocorre uma formação de úlceras e descamação úmida, com dor intensa nas mãos e pés, impedindo o paciente de realizar suas atividades e prejudicando sua qualidade de vida. (ALARCÓN; ALARCÓN; ALARCÓN , 2010; SIMÃO *et al.*, 2012).

As medidas de controle e prevenção da SPM foram abordadas por Simão *et al.*, (2012), Alarcon; Alarcon; Alarcon, (2012), Berg D.T, (2006) e Reys *et. al* (2010) e serão expostas a seguir.

- Redução da dose, o uso de corticoides orais ou tópicos, analgésicos, evitar exposição ao sol - a exposição ao calor aumenta a quantidade de droga nos capilares causando vermelhidão e descamação (ALARCÓN; ALARCÓN; ALARCÓN, 2010).
- Reys *et al.*, (2010) relata a importância do uso de calçados confortáveis e evitar temperaturas extremas, também menciona o uso de cremes emolientes a base de ureia e corticosteroides para prevenir a formação e tratar inflamações agudas respectivamente.
- O estudo de Webster-Gandya; Howa; Harroldb, (2007) diz que o principal manejo para o controle da síndrome é a interrupção do tratamento, de forma momentânea até o desaparecimento das reações, gerando o prolongamento da terapia e/ou redução da dose.
- Outras medidas são: evitar pressão excessiva e fricção na pele com uso de cremes, interromper o tratamento em caso de sintomas de grau 2 ou 3, até voltar para grau 0 ou 1 (WEBSTER-GANDYA; HOWA; HARROLDB, 2007).
- Medidas Curativas também foram citadas no estudo de Webster-Gandya; Howa; Harroldb, (2007) como: o resfriamento das mãos e dos pés, cremes e emolientes, dimetil sulfóxido 99% tópico, esteroides orais e tópicos.
- SIMÃO *et al.*, (2012) traz outras recomendações tais como: o uso de pomadas de ureia e lanolina, uso de adesivos tópicos de nicotina para promover vaso constrição local e hidratantes aquosos à base de aloe vera.

Portanto, as intervenções feitas devem sempre ser guiadas pelos profissionais médicos, farmacêuticos e enfermeiros, a fim de educarem os pacientes a observarem os sinais e sintomas da SMP, os horários de administração da medicação, as medidas preventivas como o uso das terapias tópicas, uso de luvas e compressas. O mais importante é a qualidade de vida do paciente, por isso, é de extrema importância o acompanhamento inicial para uma boa adesão e se necessário à interrupção ou redução do medicamento (BERG D.T, 2006).

Efeitos Gastrointestinais

Os sintomas gastrointestinais mais evidenciados nos pacientes em uso de Capecitabina são: diarreia, náuseas, vômito e constipação. Muitos trabalhos evidenciaram nos pacientes uma alta prevalência desses sintomas, fato que foi constatado, por exemplo, em OLINTO *et al* (2013), um estudo observacional de farmacovigilância em 31 pacientes, com 158 entrevistas ao longo de seus ciclos de tratamento, foi identificados 35 tipos de reações adversas, com um total de 239 reações, visto que 21 foram náuseas, 8 foram diarreia e 3 foram constipação, juntas somando 32 reações, representando 13,4 % do total.

A intervenção sobre os pacientes em uso da medicação deve ser feita por profissionais que estão na linha e frente, como médicos, enfermeiros e farmacêuticos, a fim de educarem os pacientes sobre possíveis sinais e sintomas da medicação, a não subestimarem a ocorrência da diarreia, e como deve ser feito o uso de medicamentos antidiarreicos ou até mesmo de antibióticos (em caso de neutropenia com diarreia) para suprir este efeito. Os pacientes também devem ser orientados aos cuidados com alimentação, ingestão de líquidos e o momento de procurarem ajuda emergencial e posteriormente relatar ao médico (BERG D.T , 2006).

A Capecitabina possui baixo potencial emetogênico, no entanto, alguns fatores contribuem para maior prevalência de êmese como, por exemplo, pacientes de sexo feminino, idade e histórico de enjoo. A administração de antieméticos antes e depois da terapia deve ser acompanhada de orientação médica e farmacêutica (BERG D.T, 2006).

Para se efetuar a modificação da dose, é necessário constatar a ocorrência do efeito uma, duas ou mais vezes, por esse motivo, é importantíssimo o acompanhamento ao paciente, visto que, é uma toxicidade comum em antineoplásicos, prejudicando a qualidade de vida do paciente. Assim, náuseas e vômitos de grau 3 devem ser identificados rapidamente, pois afetam o equilíbrio hidroeletrólítico, o controle nutricional e levam a um estresse, ansiedade e abandono da terapia (BERG D.T, 2006).

Outros efeitos colaterais

Um estudo no Reino Unido randomizou 81 pacientes para análise dos eventos adversos ao longo da trajetória do tratamento. O estudo mostrou que ao longo dos seis ciclos de tratamento com Capecitabina, 98,8% dos pacientes experimentaram ao menos um evento adverso, eventos esses, que foram diminuindo com o passar dos ciclos (CRAVEN *et al.*, 2013).

Entre todas as toxicidades, a fadiga foi a mais comum, experimentada por 96,3% dos pacientes, seguido da SMP (87,7%), dor (85,2%), náuseas (84%), diarreia (80,2%), mucosite (69,1%), constipação (55,6%) e vômitos (45,7%). Entre todas as toxicidades, apenas uma foi de grau 4 (fadiga), porém 50,6% dos pacientes apresentaram toxicidade grau 3. Assim, embora os eventos de grau 2 ou 3 serem comuns, não são limitantes para uma terapia eficaz e podem ser prevenidos e gerenciados, já que ao longo dos ciclos, a tendência é a diminuição (CRAVEN *et al.*, 2013).

Outros estudos também apontaram diversos eventos decorrentes do uso da Capecitabina, no total foram 11 trabalhos sendo: Birnera (2003), Sternberg, Reichardt e Holland (2004), Doyle (2007), Molasslotis *et al.*, (2009), Berg D.T, (2006), Amlani *et al.*.,(2016), Park, (2018), Stein e Mann, (2016), Ribeiro *et al.*,(2016), Martins *et al.*,(2013) e Olinto *et al.*, (2013).

A mucosite é uma inflamação generalizada das membranas mucosas, caracterizada por hiperemia, edema, dor e ulcerações. Essa toxicidade não é incomum e por isso deve ser identificada imediatamente, na forma de vermelhidão e feridas, em regiões como boca e língua. Assim, instruir e fornecer informações ao paciente são as melhores formas de lidar com esse tipo de problema, uma vez que uma boa higiene bucal, alimentos não irritantes e até analgésicos tópicos podem ajudar na melhoria da qualidade de vida do paciente (BERG D.T, 2006).

A dor está presente em uma boa parte dos diagnósticos desses pacientes, por isso, foi citada na maior parte dos trabalhos, mas nenhum trás o protocolo a ser seguido somente cita a classificação - dor epigástrica ou estomacal. Contudo, sabe-se que a dor oncológica pode ser classificada por uma escala visual analógica (EVA), onde a dor fica entre 0 (sem dor) à 10 (dor máxima), além dessa classificação a dor pode ser aguda, crônica, intermitente ou episódica. O farmacêutico deve auxiliar os pacientes que apresentam quadro de dor, fornecendo informações sobre

os medicamentos a serem utilizados para amenizar este sintoma. No caso dos pacientes em uso da Capecitabina, o médico assistente deve passar as medicações a serem administradas concomitantes ao tratamento principal e se deve ou não prosseguir com o mesmo, apesar da dor (RANGEL ; TELLES, 2012).

Outro efeito adverso que preocupa bastante não somente pacientes em uso de Capecitabina, mas também, pacientes com todos os tipos de câncer é a neutropenia, uma vez que esse efeito é responsável pelas constantes infecções no decorrer do tratamento. Por isso, o grau de neutropenia dos pacientes deve ser observado constantemente, com base na classificação: neutrófilos $> 1.500 \text{ mm}^3$ (normal), $< 500 \text{ mm}^3$ (risco severo) e $< 100 \text{ mm}^3$ (risco extremo) (BERG D.T, 2006).

Entretanto, não são somente esses os efeitos tóxicos da Capecitabina. Apesar da não relevância estatística, muitas reações foram relatadas nos trabalhos e por isso devem preocupar os profissionais da saúde, visto que, apresentam significado clínico e influenciam na qualidade de vida do paciente, portanto, fadiga, insônia, constipação, dentre outros efeitos observados devem ser assistidos por farmacêuticos.

Atenção Farmacêutica

O profissional farmacêutico ligado à oncologia está presente em diversas etapas do ciclo hospitalar, ajudando no combate a infecções, na gestão de medicamentos e insumos, na produção de quimioterápicos, dentre outras importantes funções. A atenção farmacêutica é uma ferramenta na qual o profissional pode desempenhar e praticar suas habilidades em prol do paciente, fornecendo educação e conhecimento sobre o medicamento e sua terapêutica (SANTOS *et al.*, 2018)

A Organização Mundial da Saúde (OMS) definiu a assistência farmacêutica como uma prática onde o paciente é o principal beneficiário das ações, e que tem por objetivo levar a qualidade de vida do paciente, levar resultados terapêuticos por meio de conhecimento, valores éticos e uma farmacoterapia eficiente (MENDES *et al.*, 2014).

Deste modo, a atenção farmacêutica busca alcançar um papel fundamental nessa terapia, trazendo para o farmacêutico a responsabilidade da investigação,

prevenção, orientação, através do acompanhamento farmacoterapêutico e do atendimento integral ao paciente, buscando educar e acompanhar de forma investigativa seus resultados na terapia medicamentosa (PINHO; ABREU; NOGUEIRA, 2016).

O Acompanhamento Farmacoterapêutico (AFT) é definido como “o serviço profissional que tem como objetivo detectar problemas relacionados com medicamentos (PRM), para prevenir e resolver os resultados negativos associados à medicação (RNM)”. O serviço implica em compromisso e deve ser disponibilizado de um modo contínuo, sistemático e documentado, em colaboração com o doente e com os profissionais do sistema de saúde, com a finalidade de atingir resultados concretos que melhorem a qualidade de vida do doente” (AMARANTE *et al.*, 2010). No entanto, o acompanhamento farmacoterapêutico não é um processo fácil, e inclui várias etapas como verificação do número de medicamento, idade do paciente, dose, via de administração, alimentação do paciente, a prescrição e suas interações com outros medicamentos, fatores genéticos, dentre outros (NETO; FRANCO; CUMAN, 2010).

Entre os trabalhos que abordaram a intervenção do farmacêutico e outros profissionais, estão: Souza e Cordeiro (2011), Lunardi *et al.*, (2009), Macleod *et al.*, (2007), Chew *et al.*, (2014) e Gerbrecht e Kangas, (2004).

Como forma de evitar os erros na administração do medicamento, a atenção farmacêutica busca melhorar a qualidade de vida do paciente proporcionando uma melhor terapia farmacológica. Assim, uma boa forma de educar e analisar a terapia medicamentosa desses pacientes é utilizando o seguimento farmacoterapêutico, prevenindo e resolvendo problemas com o uso da Capecitabina. Foi essa experiência que buscou o estudo de Souza e Cordeiro (2011), onde através do seguimento farmacoterapêutico Dáder identificou-se dados por meio de prontuários, questionário e registros no sistema. Como resultado das entrevistas, os 18 pacientes apresentaram 59 resultados negativos a medicação (RNM), com prevalência dos efeitos adversos, falta do medicamento e administração incorreta.

Algumas ações foram propostas para melhorar o seguimento, como intervenção na quantidade de medicamento, estratégia farmacológica e educação do paciente. Das 47 intervenções realizadas, 19 foram aceitas e 12 resolvidas, portanto observa-se um bom desempenho nas intervenções farmacêuticas que buscou através de vários encontros definirem casos como modificação de dose, frequência,

inserir, modificar ou substituir um medicamento, educar sobre a forma de uso e juntamente com o médico intervir buscando resultados satisfatórios, como: aumento da adesão ao tratamento de hipoglicemiante oral, melhoras nos sintomas da síndrome de mão-pé, aumento na adesão de antiemético e descontinuação de alguns medicamentos (SOUZA, CORDEIRO, 2011).

O paciente em uso de Capecitabina muitas vezes é politratado, com outras morbidades que não seja o câncer. Isso dificulta o tratamento, além trazer um sério risco de possíveis erros de medicação, interação medicamento-medicamento, medicamento-alimento, esquecimento da medicação, ou seja, um problema para a segurança e a efetividade do tratamento (OLINTO *et al.*, 2013).

Entre os problemas de interação medicamentosa relatado por Olinto *et al.*, (2013), está Capecitabina x Fenóitina, Capecitabina x Losartana e Capecitabina x Varfarina, sendo este último caso de maior gravidade, provocando hemorragia interna e necessitando de internação. A comunicação entre o farmacêutico e o médico é fundamental nesses casos, já que é necessário a redução da dose de Varfarina e o controle da medicação.

Todavia, a maioria das intervenções feitas por farmacêuticos são referentes ao manejo das reações adversas, encontradas nas orientações dirigidas aos pacientes, as quais são realizadas de forma a educar o pacientes, prevenindo as reações. A atenção farmacêutica não é um modelo exclusivo para pacientes com câncer, no entanto esses se beneficiam dessa ferramenta de assistência, já que são pacientes com outras doenças crônicas e vários esquemas de administração, o que favorece a interação medicamentosa e efeitos adversos graves (OLINTO *et al.*, 2013).

Além desse fato, os pacientes que fazem o uso de Capecitabina, precisam de um tratamento intensivo, já que se trata de uma quimioterapia oral, onde a taxa de adesão e a segurança ainda são menores se comparada ao tratamento padrão (OLINTO *et al.*, 2013).

Portanto, o farmacêutico é o profissional dispensador de atenção à saúde, que deve participar do processo de prevenção e promoção da saúde, com outros membros da equipe de saúde, a partir de um compromisso com o paciente, resolvendo todos os problemas relacionados aos medicamentos, a partir da atenção farmacêutica, ferramenta que se torna fundamental para esse processo,

identificando erros de medicação, possíveis interações, diminuindo riscos e aumentando a adesão ao tratamento (LUNARDI *et al.*, 2009).

É importante enfatizar com o paciente a importância da terapia oral, que não é menos eficaz que a terapia intravenosa e sua interrupção ou diminuição não afeta a eficácia do medicamento, mas sim a qualidade de vida do paciente, que pode sofrer com os efeitos do medicamento, se não atuar de forma preventiva (GERBRECHT B; KANGAS T, 2004).

Logo, o farmacêutico e outros membros da equipe devem informar ao paciente os dados de contato da instituição, detalhes de dosagem, o cronograma de administração, saber reconhecer e classificar os eventos adversos, controlar os eventos adversos que ocorrem com frequência como diarreia, náuseas, vômitos, síndrome mão – pé. Sabidamente, muitos pacientes não compreendem todas as informações e se perdem em seus tratamentos, por isso, o profissional deve utilizar recursos para melhor compreensão como guia de prescrição, cartões diários, orientações em papel sobre o medicamento e kits de suporte de efeitos adversos (CHAU L; LEGGE S; FUMOLEAU P, 2004).

Vários estudos colaboram para a eficácia da atenção farmacêutica em pacientes em uso de Capecitabina, como relatou Macleod *et al.*, (2007) em um estudo prospectivo com 52 pacientes que utilizaram desse serviço e obteve uma satisfação de 85%. O serviço agradou os pacientes que relataram por meio de um questionário a importância desse acompanhamento, informando ser útil o cartão de informação sobre efeitos adversos e que o contato telefônico foi fundamental.

Outro estudo prospectivo de dois meses, também mostrou um número muito elevado de intervenções feitas pelo farmacêutico e a equipe médica, onde a Capecitabina estava entre os medicamentos mais documentados. No total de 331 intervenções, 184 foram problemas relacionados aos medicamentos e por isso possibilitou a ação dos profissionais (CHEW, C; CHIANG, J; YEOH, T.T, 2014).

Portanto, muitos estudos evidenciam a importância do cuidado farmacêutico na prática clínica oncológica, visto que é o principal instrumento para a qualidade na farmacoterapia, utilizando de práticas rotineiras como informação sobre o uso correto do medicamento, acompanhar e avaliar os protocolos terapêuticos, aconselhar o uso de medicamentos não prescritos, participar de programas de educação, colaborar com outros membros da equipe e avaliar as prescrições quanto

à qualidade, quantidade, compatibilidade, estabilidade e possíveis interações (SANTOS *et al.*, 2017).

CONCLUSÃO

Considerando a atual incidência das neoplasias, é possível identificar uma grande oportunidade no tratamento por meio dos quimioterápicos orais, que ajudam a trazer qualidade de vida e empoderamento ao paciente, os quais buscam auxílio de profissionais qualificados para ajudá-los a enfrentar dificuldades ao longo da doença.

O trabalho buscou, por meio de uma revisão integrativa, identificar orientações e referências relacionadas ao manejo do antineoplásico oral Capecitabina ao paciente oncológico. Foram identificados 23 trabalhos abordando os cuidados para a administração da droga, seus efeitos, interações, posologia e a educação necessária para o tratamento da droga.

O manejo da Capecitabina é complexo, considerando os cuidados de pacientes politratados, com uso de muitos medicamentos, e que, portanto necessitam de uma educação que seja efetiva por meio da atenção farmacêutica, levando qualidade de vida através da informação.

Muitos resultados foram encontrados quanto à forma de administrar o medicamento, feito em duas tomadas e sem a interferência de alimentos, também as possíveis interações e suas consequências com um destaque para Varfarina e Fenitoína, além dos principais efeitos tóxicos da droga que podem provocar a perda da qualidade de vida do paciente e dificultar o manejo, sendo a síndrome mão e pé e os efeitos gastrointestinais os mais incidentes e a cardiotoxicidade o mais preocupante.

As principais limitações encontradas para confecção do trabalho foram referentes à escassez de estudos nacionais que abordam o cuidado farmacêutico com pacientes em uso de Capecitabina, portanto, apesar de um grande número de estudos internacionais não é possível analisar a realidade do manejo dos pacientes nacionais, que possuem condições socioeconômicas e culturais diferentes.

Assim, a literatura sustentou a importância da educação no manejo a esses pacientes, destacando a relevância da equipe multidisciplinar e a atenção

farmacêutica, assim como, a educação ao paciente com as possíveis reações, e erros na administração do medicamento. O farmacêutico deve monitorar os pacientes e identificar resultados negativos à medicação, sendo qualitativos ou quantitativos e informar ao médico assistente. Guias e outras soluções foram apresentadas, como alternativas para o correto manejo, e mostrou que a informação trás segurança e tranquilidade para esses pacientes que são cercados de ansiedades.

Portanto, o farmacêutico oncológico deve não somente se preocupar com a manipulação, mas também participar do processo de validação de prescrição, buscar novas informações sobre reações adversas, se inserir na equipe multiprofissional e interdisciplinar, prestando assistência aos pacientes, sendo este o seu foco principal, utilizando o medicamento como estratégia de cura, tornando fundamental buscar meios para monitorar a terapia farmacológica, observando os medicamentos que possam interferir, os efeitos adversos e os perigos da automedicação, entre outras informações.

REFERÊNCIAS

ALARCÓN, D.P.; ALARCÓN, C.R.; ALARCÓN, A.F. *Eritrodisestesiapalmoplantar por capecitabina*. **Rev. ChilenaDermatol.** Chile, v. 26, n.3, p. 309-317. 2010.

AMLANI, A.; KUMAR, A.; RUAN, J.Y.; CHEUNG, W. Complicence with adjuvant capecitabine in patients with stage II and III colon cancer: comparison of administrative versus medical record data. **Cancer Medicine**.Canada, v. 8, n.5, p.1776-1782, 2016.

BERG, D.T. Capecitabine: a new adjuvant option for colorectal cancer. **Clinical Journal of Oncology Nursing**.European, v. 10, n. 4, Ago – 2006.

BIRNER, ANN. Pharmacology of oral chemotherapy agents. **Clinical Journal of Oncology Nursing**. v. 07, n. 06. nov/dez, 2003.

CHAU, I; LEGGE, S.; FUMOLEAU, P.The vital role of education and information in patients receiving capecitabine (Xelodas).**European Journal of Oncology Nursing**, n. 8, p. 41 – 53, 2004.

CHEW, C; CHIANG, J; YEOH, T.T. Impact of outpatient interventions made at an ambulatory cancer centre oncology pharmacy in Singapore. **Journal.Oncology.Pharmacy.Practice**, Singapore, v.21, n.2, p. 93-101, 2014.

CRAVEN, O. et al. Is a nurse-led telephone intervention a viable alternative to nurse-led home care and standard care for patients receiving oral capecitabine? Results from a large prospective audit in patients with colorectal cancer.**EuropeanJournalofCancerCare**22, p. 413–419, 2013.

DOYLE, D.P; ENGELKING, C. Oral capecitabine (Xeloda) in cancer treatment.**The Nurse Practitioner** ,v.32, n.2, fev, 2007.

FAITHFULL, S; DEERY, P. Implementation of Capecitabine (Xeloda) into a cancer centre: UK experience. **European.Journal of Oncology Nursing**, Korea, v. 8, p. 54-62, 2004.

GERBRECHT,B.M. Current Canadian experience with capecitabine: partnering with patients to optimize therapy. **Cancer Nursing**, vol 26, n. 2, 2003.

GERBRECHT, B.M; KANGAS, T. Implications of capecitabine (Xelodas) for cancer nursing practice.**European Journal of Oncology Nursing**, Elsevier, n. 8, p. S63–S71, 2004.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER (INCA). **Estatísticas de câncer**. 2020. Disponível em <<https://www.inca.gov.br/numeros-de-cancer>> Acesso em 20 de Julho de 2020.

LUNARDI, D; ZART, D; FASOLIN,T; GONÇALVES, C.B.T; *et al*.Atenção Farmacêutica para pacientes em uso de Capecitabina. **Rev. Bras. Farm**, Porto Alegre, v.90, n.3, p.250-257, 2009.

MARTINS, T.L; PINTO, A.R; PIRES, J.M.D; SILVA, M.J.S; COUTO,D.H.N; CALIL-ELIAS, S. Reação Adversa Induzida por Capecitabina: A importância da farmacovigilância. **Rev. Bras. Farm. Hosp. Serv. Saúde**, São Paulo, v.4, n.3, p.24-26, 2013.

MACLEOD, A; BRANCH, A; CASSIDY, J; McDONALD, A; MOHAMMED, N; McDONALD, L. A nurse-pharmacy-led Capecitabine clinic for colorectal cancer: results of a prospective audit and retrospective survey of patient experiences. **European.Journal of Oncology Nursing**, v. 11, p. 247-254, 2007.

MOLASSIOTIS, A; BREARLEY, S; SAUNDERS, M; CRAVEN O; WARDLEY, A; FARRELL, C; SWINDELL, TODD, C; LUKER, K. Effectiveness of a Home Care Nursing Program in the Symptom Management of Patients With Colorectal and Breast Cancer Receiving Oral Chemotherapy: A Randomized, Controlled Trial. **JournalOfClinicalOncology**, v.27, n.36, 2009.

OLINTO, G.L; PETRY, R.D; LINDENMEYER, L; GRAZZIOTIN, L; STOLL, P.; WUST, D; CARDOZO, V.P; FERNANDES, V. Implantação de Serviço de atenção farmacêutica à pacientes oncológicas em uso de Capecitabina. **Rev. Bras. Farm. Hosp. Serv. Saúde**, São Paulo, v.4, n.4, p.46-50, 2013.

PARK, J.Y. Analysis of data on Capecitabine-related adverse drug reactions from the Korean adverse event reporting system database. **European.JournalofOncologyNursing**, Korea, v. 34, p. 55-60, 2018.

RANGEL O., TELLES C., Tratamento da dor oncológica em Cuidados Paliativos. **Revista do Hospital Universitário Pedro Ernesto**, UERJ, Ano 11, Abril/Junho de 2012.

REYS V. et al. *Síndrome mano – pie por capecitabina: a propósito de um caso clínico*. **Rev. ChilenaDermatol**. Chile, vol 26, n. 3, p. 309-317, 2010.

RIBEIRO-FERNÁNDEZ, F; OLIVEIRA-FERNÁNDEZ, R; DIZ-CRESPO, C. Adherence and safety study in patients on treatment with Capecitabine.**Farm.Hosp**, v.41, n.2, p. 204-221, 2016.

ROCHE. **Bula:** Capecitabina. Disponível em: <http://www.roche.com.br/content/dam/dialogo/pt_br/Bulas/X/Xeloda/Bula-Xeloda-Profissional.pdf> Acesso em: 04 out. 2020.

SIMÃO, D.A.S. *et al.* Síndrome mão-pé induzida por quimioterapia: relato de um caso. **Rev Bras de Enferm**, Brasília, vol. 65, n. 2, p. 374 – 8, 2012.

STERNBERG, CN; REICHARDT, P; HOLLAND, M. Development of and clinical experience with capecitabine (Xelodas) in the treatment of solid tumours. **European Journal of Oncology Nursing**, 2004, 8, S4–S15.

STEIN, J; MANN, J. Specialty pharmacy services for patients receiving oral medications for solid tumors. **AM. J. HEALTH-SYST. PHARM**, v. 73, n. 11, p. 775-96, 2016.

SIMONS, S; RINGSDORF, S; BRAUNN, M; ULRICH, J.M; SCHWINDT, F.P; KO, D.Y; WOLF-SCHMIDT, I; KUHN, W; JAEHDE, U. Enhancing Adherence to Capecitabine Chemotherapy by means of multidisciplinary pharmaceutical care. **SupportCareCancer**, Springer, v.19, p.1009-1018, 2011.

SOUZA, J.A.A.O; CORDEIRO B.C; Atenção Farmacêutica às pacientes Oncológicas de um hospital de grande porte do Rio de Janeiro. **Rev. Bras. Farm. Hosp. Serv. Saúde**, São Paulo, v.3, n.2, p.6-9, 2011.

Timmers L, Boons CCLM, Mangnus D, Van de Ven PM, Van den Berg PH, Beeker A, et al. Adherence and Patients' Experiences with the Use of Capecitabine in Daily Practice. **Front Pharmacol**. 2016

WEBSTER-GANDYA, J. D; HOWA, C; HARROLD, K. Palmar–plantar erythrodysesthesia (PPE): A literature review with commentary on experience in a cancer centre. **European Journal of Oncology Nursing**, Elsevier, n.11, p. 238–246, 2007.

Walko CM, Lindley C. Capecitabine: A Review. **ClinTher**. 2005;27(1):23-44.