

5-FLUOROURACIL: UMA REVISÃO DA LITERATURA

Mariana Conceição da Silva¹ 

Universidade Estadual de Maringá
marianacsilva197@gmail.com

Nilza Cristina Buttow² 

Universidade Estadual de Maringá
ncbuttow@uem.br

Resumo

A ocorrência do câncer é muito vasta pelo mundo. Para tentar solucionar ou reduzir os impactos dessa doença, diversas formas terapêuticas foram desenvolvidas ao longo dos anos, entre elas estão a quimioterapia. O uso de fármacos para inibir a proliferação celular de células tumorais é um método eficiente. No entanto, os tratamentos atuais atingem também as células saudáveis o que acarreta muitos efeitos adversos. Neste contexto, o 5-fluorouracil (5-FU), um dos agentes antineoplásicos mais utilizados é um composto barato e eficiente para cânceres sólidos. Dada a amplitude do uso deste fármaco, estudos têm sido desenvolvidos com o objetivo de avaliar seus mecanismos de ação e efeitos. Sabe-se que a citotoxicidade do 5-FU é relativamente alta, e alguns pacientes apresentam efeitos colaterais muito acentuados o que faz com que o tratamento tenha que ser interrompido. Desta forma busca-se ajustar a sua dose com a finalidade de encontrar um equilíbrio entre o benefício terapêutico e o dano. Assim, a compreensão dos mecanismos de ação da droga 5-FU se tornam imprescindíveis para a busca de fármacos que podem ajudar a diminuir os efeitos colaterais deste quimioterápico. Portanto, este trabalho possui como objetivo principal auxiliar no entendimento dos mecanismos de ação do 5-FU e nos seus efeitos adversos.

Palavras-chave: Quimioterapia; pirimidinas; câncer; efeitos colaterais.

5-FLUOROURACIL: A LITERATURE REVIEW**Abstract**

The occurrence of cancer is very vast throughout the world. To try to solve or reduce these impacts, various therapies have been designed over the years, including medicine. The use of drugs for cell inhibition is an efficient method of tumor cells. However, current treatments also address many adverse effects on cells. In this context, 5-fluorouracil (5-FU), one of the most used antineoplastic agents, is a cheap and efficient compound for solid cancer. Given the wide use of this term, studies have been developed with the objective of evaluating its mechanisms of action and effects. The cytotoxicity of 5-FU is known to be relatively high and some patients have very harmful effects, which makes the treatment must be interrupted. In this way, you adjust your dose order to find a balance between therapeutic benefit and harm. Thus, understanding the mechanisms of action of the FU drug becomes essential for the search for drugs that can help reduce the side effects of this chemotherapeutic agent. Therefore, the main objective of this work is to help understand the mechanisms of action of 5-FU and its adverse effects.

Keywords: Chemotherapy; pyrimidines; cancer; side effects.

1. INTRODUÇÃO

O câncer é classificado como uma doença crônico-degenerativa a qual ocupa o segundo lugar entre as principais causas de óbito na população mundial e conseqüentemente é um grande problema para a saúde pública (UNTURA; REZENDE, 2012; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2018).

De acordo com os Registros de Câncer de Base Populacional (RCBP), Registros Hospitalares de Câncer (RHC) e o Sistema de Informações sobre mortalidade (SIM), foram estimados a ocorrência de 600 mil casos novos de câncer no Brasil em 2018, números que tendem a crescer nos próximos anos (INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER, 2018; BRASIL, 2014).

Nesta perspectiva, o tratamento de neoplasias como a quimioterapia vem sendo amplamente realizada, já que o seu uso é eficiente no progresso e melhoria na qualidade de vida dos pacientes, tornando-o capaz de manter-se ativo no trabalho, na vida social e familiar (MIRANDA et al., 2019).

Os tratamentos quimioterápicos atuam de forma sistêmica. Então, a administração do fármaco acontece em ciclos periódicos para que o paciente consiga se recuperar nos intervalos. Desta forma, os quimioterápicos podem ser classificados de acordo com a sua especificidade no ciclo celular ou de acordo com a estrutura química e função (LACERDA, 2001; MAIA et al., 2010; BRASIL, 2008).

Em meio a estas classificações, temos como destaque o fármaco 5-fluorouracil (5-FU) que é considerado um dos quimioterápicos mais utilizados em todo mundo devido ao seu custo acessível e sua eficiência em uma amplitude de tratamentos neoplásicos, principalmente para o câncer

colorretal (CCR) que apresenta uma das maiores taxas de incidência e mortalidade entre todos os cânceres (CAPITAIN et al., 2008; CHIONH et al., 2017; FREEMAN et al., 2015; LACERDA, 2001; JOAG et al., 2017; SAIF et al., 2009; WIGLE et al., 2019).

O 5-FU é um fármaco citotóxico imunossupressor análogo de pirimidina que age a partir da inibição da Timidilato Sintase, uma enzima chave para catalisar a síntese de pirimidinas, levando a danos ao DNA e RNA (LACERDA, 2001; RIAHI-CHEBBI et al., 2019).

Nos últimos anos, os estudos sobre o mecanismo de ação do 5-FU ajudaram muito no desenvolvimento de novas estratégias para se alcançar doses mais toleráveis e adequadas para aprimorar a sua eficácia clínica, já que a concentração do medicamento no plasma sanguíneo está diretamente relacionada com a sua eficácia e toxicidade (ARIAS, 2008; GAMELIN et al., 2008; MORAWSKA et al., 2018).

Contudo, alguns pacientes ainda apresentam muitos efeitos colaterais, isto ocorre porque na prática clínica atual, na maioria dos casos, é utilizada para a dosagem a área de superfície corporal (BSA) que é considerada inadequada por não incluir uma variabilidade farmacocinética intraindividual (FANG et al., 2016; MORAWSKA et al., 2018; SAIF et al., 2009).

Além disso, a toxicidade do 5-FU pode estar relacionada a deficiência da dihidropirimidina desidrogenase (DPD), enzima responsável por 80% da eliminação do 5-fluorouracil pelo fígado (AMSTUTZ; FROEHLICH; LARGIADR, 2011; MORAWSKA et al., 2018).

Sabendo-se que uma significativa taxa de doentes tratados com o 5-FU reage com um elevado grau de toxicidade, relacionados principalmente as células que se proliferam rápido, como por exemplo, as células gastrointestinais e hematopoiéticas. Com base neste contexto, novos estudos ainda são necessários visando amenizar estes danos, os quais levam à interrupção do tratamento e a intolerância pelo paciente (BOUCHERVILLE, 2012; EUROFARMA, 2015; GREM, 2000).

Assim, dado a popularidade clínica do 5-FU e a sua gama de efeitos adversos relacionados. O objetivo deste trabalho é auxiliar no entendimento dos mecanismos de ação deste fármaco e seus efeitos adversos de uma forma contextualizada e clara. Consequentemente, esta compreensão poderá ajudar na implantação de novas alternativas farmacológicas que possam amenizar seus efeitos colaterais.

2. O CÂNCER E A QUIMIOTERAPIA

O ciclo de vida normal das células constitui-se em crescimento, multiplicação e morte, onde tudo isso ocorre de maneira ordenada e de acordo com suas funções específicas. No entanto, existem células com alterações genéticas, que proliferam de forma anormal e desordenada, sem respeitar as necessidades do corpo, com isso, desenvolvendo o que conhecemos como tumores ou neoplasias (BRASIL, 2011).

De acordo com algumas evidências, as alterações genéticas que geram os tumores podem ocorrer em genes especiais denominados protooncogenes, que primordialmente são inativos em células normais. Quando estes genes são ativados se transformam em oncogenes, responsáveis pela transformação das células normais em células tumorais (ALMEIDA et al., 2005).

Os tumores podem ser tanto malignos como benignos. Tumores benignos apresentam uma proliferação geralmente lenta e com limites bem definidos. São conhecidos por não realizarem metástase (invasão de tecidos vizinhos), porém, a massa celular resultante pode comprimir órgãos e tecidos que estejam por perto. Já os tumores malignos são caracterizados por sua rápida manifestação e por serem capazes de invadir tecidos vizinhos, ou seja, provocar metástases. Os tumores malignos geralmente são resistentes a tratamentos e podem causar a morte do indivíduo. A denominação geral dada ao conjunto de doenças, que têm em comum o crescimento desordenado de células, que tendem a invadir tecidos e órgãos vizinhos é câncer (BRASIL, 2011).

O câncer é classificado como uma doença crônico-degenerativa a qual ocupa o segundo lugar entre as principais causas de óbito na população mundial e foi responsável por cerca de 9,6 milhões de mortes em 2018, ou seja, cerca de 1 em cada 6 mortes foi devido ao câncer. Portanto, sem dúvida, esta enfermidade é globalmente um grande problema para a saúde pública (UNTURA; REZENDE, 2012).

Estatisticamente, a partir de dados da Organização Mundial da Saúde (OMS) de 2018, os principais tipos de câncer relacionados com mortalidade são de pulmão (1,76 milhões mortes/ano), colorretal (862 mil mortes/ano), estômago (783 mil mortes/ano), fígado (782 mil mortes/ano) e mama (627 mil mortes/ano).

Segundo os Registros de Câncer de Base Populacional (RCBP), Registros Hospitalares de Câncer (RHC) e com o Sistema de Informações sobre mortalidade (SIM), o Brasil desenvolve cálculos sobre a incidência de câncer desde 1995, e a partir destes cálculos foi notado um aumento de milhares de casos gerais de câncer ao longo dos anos (INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER, 2018; BRASIL, 2014).

Diante disso, sabendo-se que cerca de 80% dos casos de cânceres estão relacionados ao meio ambiente, é evidente que haja um aumento da prevalência de cânceres nas próximas décadas, devido à exposição a fatores de riscos como, por exemplo, agentes ambientais relacionados ao processo de industrialização das cidades e transições epidemiológicas, que contribuem para a emissão de compostos químicos, físicos e biológicos de alta mutagenicidade (INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER, 2018; BRASIL, 2006; ALMEIDA et al., 2005).

Nesta perspectiva, os tratamentos utilizados com frequência no combate às neoplasias são intervenções cirúrgicas, radioterapia e a quimioterapia. Logo, nos dias de hoje, o uso de quimioterápicos é a forma de tratamento para o câncer mais eficaz, pois eles podem controlar a

disseminação de vários tumores com melhores progressos na qualidade de vida dos pacientes (MIRANDA et al., 2019; BRASIL, 2011).

As primeiras décadas do século XX foram um marco para o desenvolvimento de modelos quimioterápicos para o câncer. Em 1910, os cientistas George Clowes e Roswell Park desenvolveram os primeiros sistemas de tumores transplantáveis em roedores ocasionando um avanço na padronização de sistemas modelo e nos testes de produtos químicos contra neoplasias. Já na década de 40, com a segunda guerra mundial, grandes estudos com a manipulação de mostarda nitrogenada e de compostos antagonistas do ácido fólico permitiram um significativo desenvolvimento a caminho dos quimioterápicos antineoplásicos (DEVITA; CHU, 2008).

O químico alemão Paul Ehrlich foi pioneiro na definição do termo "quimioterapia" como o método que utiliza produtos químicos para o tratamento de doenças. Hoje, a quimioterapia é um tratamento com potencial curativo que atua na eliminação de células tumorais através da administração da dose mais eficiente de quimioterápicos possível, sendo eles isolados ou não (DEVITA; CHU, 2008; SCHEIN et al., 2006).

As células tumorais são eficientemente afetadas por alguns medicamentos devido a sua proliferação muito acelerada comparado a maioria das células normais. No entanto, as células normais que são caracterizadas pela alta proliferação como, por exemplo, as células do sistema hematopoiético e as das mucosas, também sofrem os efeitos destes fármacos (BRANDÃO et al., 2010; SCHEIN et al., 2006). Portanto, os tratamentos quimioterápicos atuam de forma sistêmica obrigando a administração das doses em ciclos periódicos para que o paciente consiga se recuperar nos intervalos (BRASIL, 2008).

Nesse sentido, muitos fármacos anticancerígenos novos vêm sendo introduzidos nas terapias nos últimos 50 anos. Por sua vez, os quimioterápicos podem ser classificados de acordo com a sua especificidade no ciclo celular (ciclo-específico e ciclo-inespecífico) ou de acordo com a estrutura química e função (agentes alquilantes, antimetabólitos, antibióticos antitumorais, plantas alcaloides, hormônios, antagonistas hormonais e agentes múltiplos) (BRANDÃO et al., 2010; LACERDA, 2001; MAIA et al., 2010).

Em decorrência do ciclo celular, faz-se necessário o conhecimento da etapa proliferativa do tumor. Apesar do crescimento desordenado, a divisão celular neoplásica segue os padrões de normalidade no ciclo celular. Em vista disso, os quimioterápicos ciclo-específicos são aqueles que atuam em uma fase específica do ciclo celular, já aqueles ciclo-inespecíficos atua em qualquer fase do ciclo. O uso concomitante de ambos traz um efeito amplo e complementar aos tratamentos (MAIA et al., 2010; BRASIL, 2008).

Com base no contexto estrutural e funcional, temos os agentes alquilantes como quimioterápicos que interagem com o DNA das células devido a sua estrutura química e com isso

ocasionam alterações nas cadeias do DNA sintetizado, impedindo sua replicação em qualquer fase do ciclo. Os agentes antimetabólitos se assemelham estruturalmente a importantes metabólitos naturais e com isso bloqueiam vias vitais para as células (RIUL; AGUILLAR, 1999; BRASIL, 2008; ALMEIDA et al., 2005).

Temos também, os antibióticos antitumorais que possuem propriedades citotóxicas que impedem a duplicação e separação das cadeias de DNA e RNA. As plantas alcaloides possuem inibidores mitóticos, já os hormônios e antagonistas hormonais inibem a proliferação de tumores específicos que dependem de níveis hormonais com uma finalidade mais paliativa do que curativa. Por fim, os agentes múltiplos são aqueles combinados que agem com mecanismos de ação diversos (RIUL; AGUILLAR, 1999; BRASIL, 2008; ALMEIDA et al., 2005).

São muitas as substâncias envolvidas entre estas classificações, no entanto, as principais utilizadas são: mecloretamina, ciclofosfamida, melfalan, clorambucil, dacarbazina, tiotepa, busulfan, estreptozocina, carmustina, lomustina, semustina, metotrexato, citarabina, mercaptopurina, azatioprina, tioguanina, citarabina, actinomicina D, daunorrubicina, doxorrubicina (mais conhecida como adriamicina), bleomicina, mitramicina, vincristina, vimblastina, paclitaxel, cisplatina, hidroxiuréia, procarbazona, enzima asparaginase e hormônios estrogênicos, progestênicos androgênicos, esteroides anabólicos e o antagonista hormonal tamoxifeno. Contudo, o 5-fluorouracil é uma das substâncias mais populares entre todas citadas (LACERDA, 2001).

3. 5-FLUOROURACIL

Em meio aos agentes antimetabólitos, temos como destaque o fármaco 5-fluorouracil (5-FU) que foi inicialmente sintetizado em 1950 por Charles Heidelberger e colaboradores na Universidade de Wisconsin nos Estados Unidos, e atualmente é considerado como um dos quimioterápicos mais utilizados em todo mundo (LACERDA, 2001; SAIF et al., 2009).

A descoberta do 5-FU se deu por estudos no hepatoma de ratos, onde foi identificado que estes possuíam uma maior captação e uso de uracil em relação aos tecidos normais. Com base nisso, Heidelberger e seus colegas incorporaram esta via bioquímica a um átomo de flúor na posição 5 da base de uracil-pirimidina, resultando na síntese do fluoropirimidina-5-fluorouracil (5-FU) (DEVITA; CHU, 2008).

Com a criação do 5-FU e sua aprovação para testes em seres humanos em 1962, seus efeitos foram associados eficientemente na eliminação de uma série de tumores sólidos. Hoje a popularidade deste medicamento se deve ao seu custo acessível e pela sua eficiência em uma amplitude de tratamentos antineoplásicos como cânceres de cabeça, pescoço, estômago, pâncreas, mama, colo do útero, ovário, bexiga, vesícula e das vias biliares, carcinoma de células hepáticas e principalmente para o câncer colorretal (CCR) que apresenta uma das maiores taxas de incidência e mortalidade

entre todos os cânceres (CAPITAIN et al., 2008; CHIONH et al., 2017; EUROFARMA, 2015; FREEMAN et al., 2015; JOAG et al., 2017; WIGLE et al., 2019).

Aproximadamente 80% do metabolismo do 5-fluorouracil requer a enzima dihidropirimidina desidrogenase (DPD), presente em abundância nas células mononucleares do fígado e mucosa intestinal. A DPD converte o 5-FU em dihidrofluorouracil (DHFU). Os 5-FU restantes são convertidos em monofosfato de fluorouridina (FUMP) diretamente pela orotato fosforibosiltransferase (ORPT) com fosforibosilpirofosfato (PRPP) como cofator, ou indiretamente por fluorouridina (FUR) sob a ação da uridina fosforilase (UP) e uridina quinase (UK). Além disso, ocorre a fosforilação de FUMP em FUDP, que posteriormente fosforila em um metabólito ativo (FUTP), ou em FdUDP pela ribonucleotídeo redutase (RR). A fosforilação do FdUDP leva à formação do metabólito ativo FdUTP e a desfosforilação do FdUDP forma o ativado FdUMP (SHARMA; GUPTA; VERMA, 2019; LONGLEY; HARKIN; JOHNSTON, 2003;).

O monofosfato de fluoro-desoxiuridina (FdUMP) atua como um inibidor irreversível da enzima timidilato sintase. A timidilato sintase é essencial na síntese de DNA, pois ela converte o monofosfato de desoxiuridina (dUMP) em monofosfato de desoxitimidina (dTMP) um componente básico das pirimidinas (citosina, guanina e uracila). Desta forma, o metabolismo do 5-FU gera um bloqueio na proliferação celular quando a timidilato sintase é inibida, pois o DNA não é sintetizado devido à sobrecarga para o seu sistema de reparo e, conseqüentemente, a célula morre (LONGLEY; HARKIN; JOHNSTON, 2003; WIGLE et al., 2019).

Conforme evidências na literatura, as fluoropirimidinas também podem exercer efeitos antineoplásicos por outras duas vias adicionais, como: a partir da incorporação incorreta do FdUMP ao DNA no lugar do dTMP, levando a quebras de ligações químicas; também pela conversão do 5-FU em trifosfato de fluorouridina (FUTP) e acoplamento errôneo deste ao RNA. A combinação de dano ao RNA e DNA e inibição do ciclo celular fornece a base funcional para os efeitos antineoplásicos do 5-FU (WIGLE et al., 2019).

Nos últimos anos, os estudos sobre o mecanismo de ação do 5-FU ajudaram muito no desenvolvimento de novas estratégias para se alcançar doses mais toleráveis e adequadas para se aprimorar a sua eficácia clínica. A concentração do medicamento no plasma sanguíneo está diretamente relacionada com a sua eficácia e toxicidade. Então, o objetivo principal destes estudos são ajustar a dose padrão do fluorouracil buscando-se um equilíbrio entre o benefício terapêutico e o dano celular (ARIAS, 2008; GAMELIN et al., 2008; MORAWSKA et al., 2018).

Na maioria das vezes, o 5-FU é administrado por via oral, por infusão intravenosa contínua na circulação sanguínea ou em conjunto com outros medicamentos quimioterápicos ou moduladores bioquímicos (leucovorina, metotrexato, ciclofosfamida, cisplatina, vincristina, mitomicina, adriamicina, levamisol e interferon alfa-2a), variando de acordo com o tipo, localização e estágio do

câncer, bem como as circunstâncias e preferências do indivíduo. As pessoas tratadas com este medicamento o recebem em uma série de ciclos geralmente durante 3 a 6 meses, onde tudo vai depender das diferenças individuais do metabolismo de cada paciente (BOUCHERVILLE, 2012; FREEMAN et al., 2015; MORAWSKA et al., 2018).

Um dos parâmetros farmacocinéticos mais relevantes associados à eficácia e toxicidade é a determinação da área sob a curva de concentrações de 5-FU versus tempo (AUC), pois este método leva em consideração vários fatores, como idade, sexo, status da doença, funções dos órgãos, interações medicamentosas e deficiência da atividade da DPD (MORAWSKA et al., 2018).

Além do mais, existem alguns testes que dosam a concentração de 5-FU circulante no sangue durante o primeiro ciclo da terapia e assim é possível realizar os ajustes necessários da dose individual e o tratamento ser mais adequado para o indivíduo (FREEMAN et al., 2015).

Contudo, na prática clínica, o monitoramento do 5-FU não tem sido amplamente utilizado e ele costuma ser dosado apenas de acordo com a área de superfície corporal (BSA), que é considerado um método inadequado por não levar em consideração a variabilidade farmacocinética intraindividual, o que ocasiona diferenças significativas na exposição do 5-FU entre um paciente e outro (FANG et al., 2016; MORAWSKA et al., 2018; SAIF et al., 2009).

Sendo assim, é comum que pacientes tratados com o 5-fluorouracil sejam superexpostos ao medicamento e com isso sofrem os efeitos adversos intensificados, já que os quimioterápicos, de modo geral, não agem apenas nas células neoplásicas. Em outras palavras, a natureza inespecífica e a dosagem inadequada do 5-FU são responsáveis por uma série de efeitos colaterais em todo o organismo que torna um paciente em tratamento menos tolerante e susceptível a lesões em longo prazo (MORAWSKA et al., 2018; SAIF et al., 2009).

4. EFEITOS COLATERAIS DO 5-FU

Segundo Morawska e colaboradores (2018), 10 a 30% dos doentes tratados com fluoropirimidinas reagem com um elevado grau de toxicidade. Morawska demonstrou também que além da alta exposição sistêmica a causa mais conhecida de intolerância ao 5-FU é a deficiência da enzima dihidropirimidina desidrogenase (DPD). Esta enzima é responsável por grande parte da eliminação (80%) do 5-fluorouracil pelo metabolismo hepático, ou seja, pacientes com deficiência de DPD apresentam uma maior resposta a este medicamento (AMSTUTZ; FROEHLICH; LARGIADR, 2011).

Como se sabe, os tecidos constituídos por células de rápida proliferação são mais atingidos a toxicidade do 5-FU. Logo, de uma forma geral, os efeitos citotóxicos deste fármaco estão relacionados principalmente ao trato gastrointestinal, sistema hematopoiético, sistema nervoso

central, sistema cardiovascular, sistema ocular e pele (BOUCHERVILLE, 2012; EUROFARMA, 2015; GREM, 2000).

Com base nos efeitos gastrointestinais, as reações mais comuns são: anorexia, náuseas e vômitos, estomatite, gastrite, colite, mucosite, esofagite e diarreia. Os sinais de úlcera, hemorragia gastrointestinal, prejuízo hepatocelular e necrose hepática fatal são mais raros (EUROFARMA, 2015; GREM, 2000).

Dentre as lesões gastrointestinais, é importante enfatizar que a mucosite é o efeito citotóxico mais comum durante a quimioterapia, atinge cerca de 40% dos pacientes. A mucosite é uma inflamação das mucosas (boca e/ou reto) resultante da descamação do epitélio ocasionada pelo medicamento gerando quadros intensos de dor. Casos de alterações na permeabilidade e microbiota intestinal também são relatados em estudos (HONG et al., 2019; HARRIS, 2006).

O sistema hematopoiético é constituído por células tronco presentes na medula óssea que são responsáveis pela produção e maturação de células sanguíneas, que assim como as células gastrointestinais possuem como característica a rápida proliferação. No tecido mieloide contido no interior da medula óssea, o 5-FU, é incorporado no DNA e induz a lesão celular (CORONADO-CERDA et al., 2016; SCHOEDEL et al., 2016; SCHUETZ; WALLACE, 1984).

Na literatura são relatados alguns efeitos adversos relacionados às células hematopoiéticas em indivíduos submetidos ao tratamento com 5-FU. Desta forma, as reações mais comuns mencionadas são a leucopenia, neutropenia, trombocitopenia, granulocitopenia e anemia. Porém, a anemia hemolítica não imune, a agranulocitose e a pancitopenia são reações menos frequentes (CORONADO-CERDA et al., 2016; SHARMA; GUPTA; VERMA, 2019; GREM, 2000).

A neurotoxicidade do 5-FU está relacionada à sua difusão pela barreira hematoencefálica e com isso a lesão do tecido nervoso e líquido cefalorraquidiano. Sendo assim, podem surgir sintomas como ataxia, disartria, nistagmo, desorientação, dor de cabeça, confusão, inquietação, neurite óptica, disfunção cerebelar extrapiramidal ou cortical e leucoencefalopatia. Casos de déficits na memória de trabalho espacial também são relatados já que o 5-fluorouracil reduz a divisão celular da zona subventricular do hipocampo, células essenciais para o aprendizado e memória (BOUCHERVILLE, 2012; EUROFARMA, 2015; GREM, 2000; WELBAT et al., 2018).

A toxicidade do 5-FU no sistema cardiovascular é considerada como uma adversidade rara, no entanto, tem sido estudada. Sabe-se que pacientes com doenças cardíacas pré-existentes ou com tendência genética para tal e idosos, tendem a sofrer com a cardiotoxicidade a partir da infusão do medicamento, principalmente no primeiro ciclo da terapia. Logo, é frequente a manifestação de arritmia, dor torácica, angina, dor precordial, arritmias cardíacas, infarto do miocárdio, isquemia e insuficiência cardíaca, resultando em raros casos de morte (BOUCHERVILLE, 2012; EUROFARMA, 2015; GREM, 2000; THALAMBEDU; KHAN, 2019).

De acordo com evidências, as cardiomiopatias induzidas pelo 5-FU estão relacionadas principalmente por seus efeitos tóxicos diretamente no endotélio vascular envolvendo a óxido nítrico sintase (NOS). Então, são induzidos vaso espasmos coronário e vasoconstricção independente do endotélio por meio da proteína C quinase e formação de trombos levando à disfunção sistêmica do órgão (LAMBERTI et al., 2012; THALAMBEDU; KHAN, 2019).

A toxicidade ocular pelo tratamento com o 5-FU pode ser caracterizada pela destruição da barreira epitelial da córnea, causando edema e hiperplasia na córnea. Além disso, foram relatados casos de conjuntivite e formação excessiva de lágrimas (estenose do ducto lacrimal - fibrose canalicular), fotofobia; distúrbios oculomotores e neurite óptica. (SHARMA; GUPTA; VERMA, 2019; BUKHARI; ALESSA; BEHEIRI, 2018; EUROFARMA, 2015; GREM, 2000; SHAPIRO et al., 1985; SUN; HUA, 2019)

Em relação à toxicidade dermatológica, são evidenciados na literatura casos de erupção cutânea (enxantema), fotossensibilidade, eritrodisestesia palmo-plantar (síndrome mão-pé), alopecia, dermatite, hiperpigmentação, hipopigmentação, urticaria, ressecamento da pele, fissuração, erosão, avermelhamento de queratoses acrílicas, urticária, onicólise e infecções bacterianas secundárias. Também são mencionados casos isolados de distrofia ungueal, incluindo perda das unhas. Tais sintomas podem ser acompanhados por formigamento, dor, eritema e inchaços (BOUCHERVILLE, 2012; EUROFARMA, 2015; GREM, 2000; STINTZING et al., 2011; WERBEL; COHEN, 2018).

Por fim, vários estudos clínicos relataram toxicidade significativamente maior em pacientes do sexo feminino e idosos tratados com terapia baseada em 5-FU. Foi observado que a depuração do 5-FU é maior no sexo masculino do que no feminino o que indica maior toxicidade nas mulheres. Acredita-se que um dos motivos é a atividade da DPD que é reduzida em cerca de 15% nesse sexo (KIM; LIM; MOON, 2018; MILANO, 1992).

5. CONCLUSÃO

Diante do exposto, foi concluído que o 5-FU possui três metabólitos ativos principais que é a DHFU, FdUMP e FdUTP. Logo, a maior parte do metabolismo do 5-fluorouracil requer a enzima DPD que converte o este fármaco em DHFU, mas muitos efeitos colaterais podem ser ocasionados devido à deficiência na codificação desta enzima.

Com isso, a literatura mostra que o 5-FU é capaz de promover diversos efeitos colaterais, e que as mulheres e idosos são os mais afetados. Assim, a partir do entendimento dos mecanismos moleculares e bioquímicos induzidos pelo 5-FU, é essencial a determinação de possíveis estratégias farmacológicas, a fim de evitar efeitos colaterais deletérios.

Portanto, é possível repensar os tratamentos com o 5-FU de modo a reduzir a toxicidade que geralmente leva o paciente à interrupção do tratamento e hospitalização. E isso gera um grande

impacto no prognóstico e na qualidade de vida do paciente além de causar custos significativos de assistência médica.

REFERÊNCIAS

ALMEIDA, V. L. et al. Câncer e agentes antineoplásicos ciclo-celular específicos e ciclo-celular não específicos que interagem com o dna: uma introdução. **Química Nova**, v. 28, n. 1, p. 118–129, 2005.

AMSTUTZ, U.; FROEHLICH, T. K.; LARGIADR, C. R. Dihydropyrimidine dehydrogenase gene as a major predictor of severe 5-fluorouracil toxicity. **Pharmacogenomics**, v. 12, n. 9, p. 1321–1336, 2011.

ARIAS, J. L. Novel strategies to improve the anticancer action of 5-fluorouracil by using drug delivery systems. **Molecules**, v. 13, n. 10, p. 2340–2369, 2008.

BOUCHERVILLE, Q. C. **Fluorouracil injection USP**. Monografia, 2012.

BRANDÃO, H. N. et al. Química e farmacologia de quimioterápicos antineoplásicos derivados de plantas. **Recherche Aerospatiale (English Edition)**, v. 33, n. 1, p. 1–15, 2010.

BRASIL, Ministério da Saúde. **Abc Do Câncer**. Rio de Janeiro: Instituto Nacional de Câncer, 2011.

BRASIL, Ministério da Saúde. **Ações de enfermagem para o controle do câncer**. 3° ed. cap.6 Rio de Janeiro, 2008.

BRASIL, Ministério da Saúde. **A situação do câncer no Brasil**. INCA, Rio de Janeiro, 2006.

BRASIL, Ministério da Saúde. **Estimativa | 2014 Incidência de Câncer no Brasil**. Rio de Janeiro, 2014.

BUKHARI, D. A.; ALESSA, S. K.; BEHEIRI, S. I. Corneal epithelial hyperplasia after 5-fluorouracil injection. **Case Reports in Ophthalmology**, v. 9, n. 1, p. 254–256, 2018.

CAPTAIN, O. et al. The influence of fluorouracil outcome parameters on tolerance and efficacy in patients with advanced colorectal cancer. **Pharmacogenomics Journal**, v. 8, n. 4, p. 256–267, 2008.

CHIONH, F. et al. Oral versus intravenous fluoropyrimidines for colorectal cancer. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, n. 7, 2017.

CORONADO-CERDA, E. E. et al. In Vivo Chemoprotective Activity of Bovine Dialyzable

Leukocyte Extract in Mouse Bone Marrow Cells against Damage Induced by 5-Fluorouracil. **Journal of Immunology Research**, v. 2016, p. 10, 2016.

DEVITA, V. T.; CHU, E. A history of cancer chemotherapy. **Cancer Research**, v. 68, n. 21, p. 8643–8653, 2008.

EUROFARMA. **Flusan (fluorouracila) - bula para o profissional da saúde**, 2015. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=23438952016&pIdAnexo=3925101>.

FANG, L. et al. Pharmacokinetically guided algorithm of 5-fluorouracil dosing, a reliable strategy of precision chemotherapy for solid tumors: A meta-analysis. **Scientific Reports**, v. 6, n. January, p. 1–7, 2016.

FREEMAN, K. et al. Fluorouracil plasma monitoring: Systematic review and economic evaluation of the My5-FU assay for guiding dose adjustment in patients receiving fluorouracil chemotherapy by continuous infusion. **Health Technology Assessment**, v. 19, n. 91, 2015.

GAMELIN, E. et al. Individual fluorouracil dose adjustment based on pharmacokinetic follow-up compared with conventional dosage: Results of a multicenter randomized trial of patients with metastatic colorectal cancer. **Journal of Clinical Oncology**, v. 26, n. 13, p. 2099–2105, 2008.

GREM, J. L. 5-Fluorouracil: Forty-plus and still ticking. A review of its preclinical and clinical development. **Investigational New Drugs**, v. 18, n. 4, p. 299–313, 2000.

HARRIS, D. J. Cancer treatment-induced mucositis pain: Strategies for assessment and management. **Therapeutics and Clinical Risk Management**, v. 2, n. 3, p. 251–258, 2006.

HONG, B. Y. et al. Chemotherapy-induced oral mucositis is associated with detrimental bacterial dysbiosis. **Microbiome**, v.7, n.1, 2019.

INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER. **Estimativa 2018: Incidência de Câncer no Brasil**. Rio de Janeiro, 2018.

JOAG, M. G. et al. Topical 5-fluorouracil 1% as primary treatment for ocular surface squamous neoplasia Madhura. **Ophthalmology**, v. 123, n. 7, p. 69–81, 2017.

KIM, H. I.; LIM, H.; MOON, A. Sex differences in cancer: Epidemiology, genetics and therapy. **Biomolecules and Therapeutics**, v. 26, n. 4, p. 335–342, 2018.

- LACERDA, M. A. Quimioterapia e Anestesia. **Revista Brasileira de Anestesiologia**, v. 51, n. 3, p. 250–270, 2001.
- LAMBERTI, M. et al. 5-Fluorouracil induces apoptosis in rat cardiocytes through intracellular oxidative stress. **Journal of Experimental and Clinical Cancer Research**, v. 31, n. 1, p. 1, 2012.
- LONGLEY, D. B.; HARKIN, D. P.; JOHNSTON, P. G. 5-Fluorouracil: Mechanisms of action and clinical strategies. **Nature Reviews Cancer**, v. 3, n. 5, p. 330–338, 2003.
- MAIA, V. R. et al. **Protocolos de Enfermagem: administração de quimioterapia antineoplásica no tratamento de hemopatias malignas**. Hemorio. 1^o ed. 2010.
- MILANO, G. et al. **Influence of sex and age on fluorouracil clearance**. *J. Clin. Oncol.*, v. 10, p. 1171-1175, 1992.
- MIRANDA, J. A. L. et al. Protective effect of cashew gum on 5-fluorouracil-induced intestinal Mucositis. **Pharmaceuticals**, v. 12, n. 2, p. 1–17, 2019.
- MORAWSKA, K. et al. 5-FU therapeutic drug monitoring as a valuable option to reduce toxicity in patients with gastrointestinal cancer. **Oncotarget**, v. 9, n. 14, p. 11559–11571, 2018.
- RIAHI-CHEBBI, I. et al. The Phenolic compound Kaempferol overcomes 5-fluorouracil resistance in human resistant LS174 colon cancer cells. **Scientific Reports**, v. 9, n. 1, p. 1–20, 2019.
- RIUL, S.; AGUILLAR, O. M. Quimioterapia antineoplásica: revisão da literatura. **Revista Mineira de Enfermagem**, v. 3, n. 1, p. 60–67, 1999.
- SAIF, M. W. et al. Pharmacokinetically guided dose adjustment of 5-fluorouracil: A rational approach to improving therapeutic outcomes. **Journal of the National Cancer Institute**, v. 101, n. 22, p. 1543–1552, 2009.
- SCHEIN, C. F. et al. Efeitos colaterais da quimioterapia em pacientes oncológicos hospitalizados. **Disc. Scientia. Série Ciências da Saúde**, v. 7, n. 1, p. 101–7, 2006.
- SCHOEDEL, K. B. et al. The bulk of the hematopoietic stem cell population is dispensable for murine steady-state and stress hematopoiesis. **Blood**, v. 128, n. 19, p. 2285–2296, 2016.
- SCHUETZ, J. D.; WALLACE, H. J. 5-Fluorouracil Incorporation into DNA of CF-1 Mouse Bone Marrow Cells as a Possible Mechanism of Toxicity. **Cancer Research**, v. 44, n. 4, p. 1358–1363, 1984.

SHAPIRO, M. S. et al. 5-Fluorouracil toxicity to the ocular surface epithelium. **Investigative Ophthalmology and Visual Science**, v. 26, n. 4, p. 580–583, 1985.

SHARMA, V.; GUPTA, S. K.; VERMA, M. Dihydropyrimidine dehydrogenase in the metabolism of the anticancer drugs. **Cancer Chemotherapy and Pharmacology**, 2019.

STINTZING, S. et al. Correlation of capecitabine-induced skin toxicity with treatment efficacy in patients with metastatic colorectal cancer: Results from the German AIO KRK-0104 trial. **British Journal of Cancer**, v. 105, n. 2, p. 206–211, 2011.

SUN, Y.; HUA, R. Ocular surface squamous neoplasia: Angiographic characteristics and response to subconjunctival/ perilesional 5-fluorouracil injections. **Drug Design, Development and Therapy**, v. 13, p. 1323–1334, 2019.

THALAMBEDU, N.; KHAN, Y. Fluorouracil (5-FU)-induced Cardiomyopathy. **Cureus**, v. 11, n. 7, p. 1–7, 2019.

UNTURA, L. P.; REZENDE, L. F. Cognitive function in patients undergoing chemotherapy: a systematic review. **Rev. bras. cancerol**, v. 58, n. 2, p. 257–265, 2012.

WELBAT, J. U. et al. Neuroprotective properties of asiatic acid against 5-fluorouracil chemotherapy in the hippocampus in an adult rat model. **Nutrients**, v. 10, n. 8, 2018.

WERBEL, T.; COHEN, P. R. Topical Application of 5-Fluorouracil Associated with Distant Seborrheic Dermatitis-like Eruption : Case Report and Review of Seborrheic Dermatitis Cutaneous Reactions after Systemic or Topical Treatment with 5-Fluorouracil. **Dermatology and Therapy**, v. 8, n. 3, p. 495–501, 2018.

WIGLE, T. J. et al. DPYD and fluorouracil-based chemotherapy: Mini review and case report. **Pharmaceutics**, v. 11, n. 5, p. 1–17, 2019.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2018. **Lion: IARC, 2018**. Disponível em: <<https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/cancer>>. Acesso em: 30 set. 2019.