



CENTRO UNIVERSITÁRIO GOYAZES – UNIGOYAZES
CURSO DE FARMÁCIA

**RISCO DE TOXICIDADE MEDICAMENTOSA EM PACIENTES COM
METÁSTASE HEPÁTICA DE CÂNCER COLORRETAL: Implicações para
ajustes de doses**

Késia Sarai Araújo Silva
Maira Silva Souza Vila Real

Orientador: Prof. Dr. Gustavo Mota Galvão

Trindade-GO,
2026

CENTRO UNIVERSITÁRIO GOYAZES – UNIGOYAZES
CURSO DE FARMÁCIA

RISCO DE TOXICIDADE MEDICAMENTOSA EM PACIENTES COM METÁSTASE
HEPÁTICA DE CÂNCER COLORRETAL: implicações para ajustes de doses

Késia Sarai Araújo Silva
Maira Silva Souza Vila Real

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao Centro Universitários
Goyazes – UniGoyazes como requisito para
obtenção do título de Bacharel em Farmácia.

Orientador: Prof. Dr. Gustavo Mota Galvão

Trindade – GO,
2026

Késia Sarai Araújo Silva
Maíra Silva Souza Vila Real

**RISCO DE TOXICIDADE MEDICAMENTOSA EM PACIENTES COM METÁSTASE
HEPÁTICA DE CÂNCER COLORRETAL: implicações para ajustes de doses**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao Centro Universitários
Goyazes – UniGoyazes como requisito
parcial à obtenção do título de Bacharel em
Farmácia, aprovada pela seguinte banca
examinadora:

Prof. Orientador: Dr. Gustavo Mota Galvão
Centro Universitário UniGoyazes

Prof. Dra. Juliana Cristina Magalhães
Centro Universitário UniGoyazes

Prof. Dra. Nathália Olívia de Sousa Garcia
Universidade Federal de Goiás

Prof. Dr. Relton Romeis de Oliveira
Centro Universitário UniGoyazes

Trindade – GO,
16/06/2026

RISCO DE TOXICIDADE MEDICAMENTOSA EM PACIENTES COM METÁSTASE HEPÁTICA DE CÂNCER COLORRETAL: implicações para ajustes de doses

Késia Sarai Araújo Silva¹; Maíra Silva Souza Vila Real; Gustavo Mota Galvão²

RESUMO

Objetivo: Analisar o risco de toxicidade medicamentosa em pacientes com disfunção hepática secundária à metástase hepática de câncer colorretal, com foco nos fundamentos farmacocinéticos e nas implicações para o ajuste de doses. **Metodologia:** Trata-se de uma revisão integrativa da literatura, com abordagem qualitativa, realizada por meio de busca nas bases Scientific Electronic Library Online (SciELO), PubMed e Google acadêmico, utilizando descritores em português e inglês relacionados ao tema, incluindo estudos publicados entre 2015 e 2025. **Resultados:** Evidenciou-se que a disfunção hepática altera significativamente o metabolismo de diversos medicamentos, como irinotecano, fluoropirimidinas e opioides, aumentando a exposição sistêmica e o risco de efeitos adversos. Observou-se, ainda, limitada padronização nas diretrizes quanto ao ajuste de doses nesses pacientes. **Considerações finais:** A presente revisão integrativa permitiu identificar que a disfunção hepática secundária à metástase de câncer colorretal está diretamente associada ao aumento do risco de toxicidade medicamentosa, em decorrência de alterações nos processos farmacocinéticos, especialmente no metabolismo hepático. Conclui-se que a individualização da farmacoterapia, baseada na avaliação clínica e laboratorial, é essencial para reduzir riscos, destacando-se o papel do farmacêutico na promoção da segurança farmacoterapêutica.

Palavras-chave: Câncer colorretal. Metástase hepática. Disfunção hepática. Farmacocinética. Toxicidade medicamentosa.

RISK OF DRUG TOXICITY IN PATIENTS WITH LIVER METASTASIS FROM COLORECTAL CANCER: Implications for Dose Adjustments

ABSTRACT

Objective: To analyze the risk of drug toxicity in patients with hepatic dysfunction secondary to liver metastasis from colorectal cancer, focusing on pharmacokinetic foundations and implications for dose adjustment. **Methodology:** This is an integrative literature review with a qualitative approach, conducted through searches in the Scientific Electronic Library Online (SciELO), PubMed, and Google Scholar databases, using descriptors in Portuguese and English related to the topic, including studies published between 2015 and 2025. **Results:** Hepatic dysfunction was shown to significantly alter the metabolism of several drugs, such as irinotecan, fluoropyrimidines, and opioids, increasing systemic exposure and the risk of adverse effects. In addition, limited standardization in clinical guidelines regarding dose adjustment for these patients was observed. **Final considerations:** This integrative review made it possible to identify that hepatic dysfunction secondary to colorectal cancer metastasis is directly associated with an increased risk of drug toxicity, due to

1. Acadêmico do Curso de Farmácia do Centro Universitário Goyazes – UniGoyazes.

2. Orientador do Centro Universitário Goyazes – UniGoyazes.

changes in pharmacokinetic processes, especially hepatic metabolism. It's concluded that individualized pharmacotherapy, based on clinical and laboratory assessment, is essential to reduce risks, highlighting the role of the pharmacist in promoting pharmacotherapeutic safety and methods.

Keywords: Colorectal cancer. Liver metastasis. Hepatic dysfunction. Pharmacokinetics. Drug toxicity

Dedicamos este trabalho às pessoas que foram fundamentais em nossa trajetória, em especial à mãe de uma das autoras, que enfrentou o câncer colorretal com metástase hepática com coragem e dignidade, cuja memória segue como inspiração para este estudo e para um cuidado mais humanizado.

1	INTRODUÇÃO.....	8
2	MATERIAIS E MÉTODOS.....	10
3	RESULTADOS	11
3.1	ALTERAÇÕES HEPÁTICAS NA METÁSTASE COLORRETAL	11
3.2	ESQUEMAS TERAPÊUTICOS UTILIZADOS NO CÂNCER COLORRETAL METASTÁTICO.....	12
3.3	IRINOTECANO	12
3.4	FLUOROURACIL (5-FU).....	13
3.5	CAPECITABINA	14
3.6	OPIÓIDES.....	14
3.7	MORFINA	14
3.8	TRAMADOL.....	15
3.9	IMPLICAÇÕES CLÍNICAS PARA AJUSTE DE DOSE.....	15
3.10	IMPLICAÇÕES FARMACOCINÉTICAS NO AJUSTE DE DOSE E NA SEGURANÇA FARMACOTERAPÊUTICA	19
3.11	PAPEL DO FARMACÊUTICO NA SEGURANÇA FARMACOTERAPÊUTICA....	19
4	DISCUSSÃO.....	20
5	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	23
6	REFERÊNCIAS	25

1 INTRODUÇÃO

O câncer constitui um dos principais problemas de saúde pública mundial, sendo caracterizado pela proliferação celular desordenada e potencial de invasão e disseminação para outros tecidos. Entre as neoplasias malignas de maior relevância epidemiológica, destaca-se o câncer colorretal, que figura entre os mais incidentes e letais globalmente (SUNG *et al.*, 2021). Sua incidência aumenta progressivamente, especialmente em indivíduos acima de 50 anos (SIEGEL *et al.*, 2023).

A progressão do câncer colorretal está frequentemente associada ao desenvolvimento de metástases, sendo o fígado o principal órgão acometido. Essa predominância está relacionada à circulação venosa portal, que drena o sangue do trato gastrointestinal diretamente para o fígado, favorecendo a disseminação de células tumorais e o estabelecimento de lesões metastáticas nesse órgão (VALDERRAMA-TREVIÑO *et al.*, 2017).

A metástase hepática decorrente do câncer colorretal promove alterações estruturais e funcionais significativas no fígado, comprometendo sua capacidade metabólica. A substituição progressiva do parênquima hepático por tecido tumoral resulta na redução da massa hepática funcional, com consequente diminuição do número de hepatócitos viáveis. Associada à disfunção das células remanescentes e às alterações no fluxo sanguíneo hepático, essa condição contribui para a redução da atividade de enzimas metabolizadoras hepáticas (DROZDZIK *et al.*, 2022).

Entre essas enzimas, destacam-se aquelas pertencentes ao sistema citocromo P450 e as uridina difosfato-glucuronosiltransferases (UGT), cuja expressão pode estar diminuída em pacientes com comprometimento hepático, impactando diretamente o metabolismo de fármacos (ZHANG *et al.*, 2021). Além disso, alterações na expressão de transportadores hepáticos também foram descritas, o que pode interferir na captação e eliminação de medicamentos (DROZDZIK *et al.*, 2022).

Diante dessas alterações, observa-se aumento da exposição sistêmica aos fármacos, elevando o risco de toxicidade (ZHANG *et al.*, 2021). Considerando que o fígado desempenha papel central na biotransformação de medicamentos,

a disfunção hepática pode impactar diretamente a farmacocinética de fármacos com metabolismo hepático extensivo (ROWLAND; TOZER, 2019).

Nesse contexto, destacam-se os analgésicos opioides, como morfina e tramadol, amplamente utilizados no manejo da dor em pacientes oncológicos (FALLON *et al.*, 2018). Alterações na função hepática podem comprometer o metabolismo desses fármacos, favorecendo o acúmulo plasmático e o risco de efeitos adversos e toxicidade (DEVARAJ *et al.*, 2021).

Além dos opioides, destacam-se os agentes quimioterápicos utilizados no tratamento do câncer colorretal metastático, como irinotecano, fluoropirimidinas [5-fluorouracil (5-FU) e capecitabina] e oxaliplatina, amplamente empregados nos esquemas terapêuticos recomendados pelas diretrizes clínicas (NCCN, 2024). Esses medicamentos apresentam diferentes perfis de metabolização hepática, sendo alguns altamente dependentes da função hepática para sua biotransformação (KHALID *et al.*, 2018).

Em pacientes com disfunção hepática, alterações nesses processos podem resultar em maior exposição sistêmica aos fármacos e aumento do risco de toxicidade medicamentosa, reforçando a necessidade de ajuste de doses e individualização da terapia (KHALID *et al.*, 2018). Dessa forma, torna-se necessária a avaliação criteriosa da farmacoterapia nesses pacientes (STORPIRTIS *et al.*, 2020).

Nesse cenário, o conhecimento farmacoterapêutico torna-se fundamental para a avaliação segura da farmacoterapia em pacientes com comprometimento hepático (STORPIRTIS *et al.*, 2020). A compreensão das alterações farmacocinéticas e farmacodinâmicas associadas à disfunção hepática permite identificar riscos relacionados ao acúmulo de fármacos, à ocorrência de interações medicamentosas e à necessidade de ajustes posológicos individualizados (KHALID *et al.*, 2018).

Diante disso, destaca-se a atuação do farmacêutico na análise crítica da farmacoterapia, contribuindo para a individualização do tratamento, para a identificação de riscos relacionados ao uso de medicamentos e para a promoção da segurança farmacoterapêutica em pacientes com disfunção hepática (DEVARAJ *et al.*, 2021; KHALID *et al.*, 2018). Apesar da relevância clínica, ainda existem lacunas na literatura quanto à padronização de ajustes de dose em

pacientes com disfunção hepática secundária à metástase hepática de câncer colorretal, especialmente no que se refere ao risco de toxicidade medicamentosa (KHALID *et al.*, 2018). Essa limitação pode comprometer a segurança farmacoterapêutica, uma vez que alterações na farmacocinética podem levar ao uso inadequado de medicamentos, aumentando o risco de eventos adversos e prejudicando a eficácia do tratamento (KHALID *et al.*, 2018).

Diante disso, o presente estudo tem como objetivo analisar, por meio de revisão integrativa da literatura, os impactos da disfunção hepática secundária à metástase de câncer colorretal sobre a farmacocinética de antineoplásicos e medicamentos de suporte, com enfoque nas implicações para o ajuste de dose e a segurança farmacoterapêutica.

2 MATERIAIS E MÉTODOS

Trata-se de uma revisão integrativa da literatura, de abordagem qualitativa e caráter descritivo, realizada com o objetivo de identificar evidências científicas sobre os riscos de toxicidade medicamentosa em pacientes com disfunção hepática secundária à metástase hepática de câncer colorretal, com enfoque nas alterações farmacocinéticas e nas implicações relacionadas ao ajuste de dose de antineoplásicos.

A busca bibliográfica foi realizada nas bases de dados Scientific Electronic Library Online (SciELO), PubMed e Google Acadêmico, incluindo estudos publicados entre 2015 e 2025. Para definição dos descritores, foram consultados os Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) e o *Medical Subject Headings* (MeSH).

Os descritores utilizados foram: “câncer colorretal”, “metástase hepática”, “disfunção hepática”, “ajuste de dose”, “farmacocinética” e “toxicidade medicamentosa”, além dos correspondentes em inglês: “colorectal cancer”, “liver metastasis”, “hepatic dysfunction”, “dose adjustment”, “pharmacokinetics” e “chemotherapy toxicity”. Os descritores foram utilizados de forma isolada e combinada, por meio dos operadores booleanos AND e OR.

Inicialmente, foram identificados 323 estudos, sendo 225 provenientes do Google Acadêmico, 35 da SciELO e 63 da PubMed. Após remoção dos artigos

duplicados, foi realizada a triagem por títulos e, posteriormente, a leitura dos resumos, sendo excluídos estudos sem relação direta com a temática proposta, trabalhos com abordagem predominantemente cirúrgica e publicações sem enfoque farmacoterapêutico.

Após a etapa de triagem, 30 artigos foram selecionados para leitura na íntegra. Ao final, 12 estudos científicos foram incluídos na revisão integrativa por apresentarem maior relevância para os objetivos da pesquisa.

Foram incluídos artigos completos nos idiomas português e inglês que abordassem disfunção hepática, farmacocinética, toxicidade medicamentosa e ajuste de dose em pacientes com câncer colorretal metastático. Foram excluídos estudos duplicados, publicações incompletas, resumos simples e trabalhos sem relação direta com a farmacoterapia oncológica e artigos pagos.

A análise dos dados foi realizada de forma descritiva, com organização das informações em categorias temáticas relacionadas às alterações farmacocinéticas, impacto da disfunção hepática, principais medicamentos utilizados e implicações clínicas para o ajuste de dose. Os resultados foram sintetizados em tabelas comparativas para facilitar a interpretação dos achados.

3 RESULTADOS

3.1 Alterações hepáticas na metástase colorretal

A metástase hepática decorrente do câncer colorretal pode provocar alterações estruturais e funcionais significativas no fígado. A infiltração tumoral promove substituição progressiva do parênquima hepático funcional por tecido neoplásico, resultando em redução da massa funcional hepática e comprometimento da capacidade metabólica do órgão. Além disso, alterações no fluxo sanguíneo portal e na microcirculação intra-hepática podem comprometer a perfusão dos hepatócitos e reduzir a depuração de fármacos dependentes da circulação hepática (GANGI; LU, 2020).

Paralelamente, observa-se redução da expressão e da atividade de enzimas metabolizadoras, especialmente aquelas pertencentes ao sistema citocromo P450 e às enzimas de conjugação hepática, responsáveis pela biotransformação de diversos medicamentos utilizados na oncologia

(VASILOGIANNI *et al.*, 2022).

O tratamento do câncer colorretal metastático passou por avanços significativos, especialmente com a incorporação de esquemas combinados à base de fluoropirimidinas associadas à oxaliplatina ou irinotecano (GANGLI; LU, 2020).

3.2 Esquemas terapêuticos utilizados no câncer colorretal metastático

O tratamento sistêmico do câncer colorretal metastático baseia-se principalmente em esquemas combinados de quimioterapia que utilizam fluoropirimidinas associadas a outros agentes citotóxicos. Entre os regimes mais utilizados destacam-se FOLFOX, FOLFIRI e CAPOX, amplamente recomendados por diretrizes internacionais, como a *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) e a *European Society for Medical Oncology* (ESMO), para o manejo da doença metastática (NCCN, 2024; ESMO, 2023). Esses esquemas associam medicamentos com diferentes mecanismos de ação, visando maior eficácia terapêutica no controle da doença metastática.

Os principais esquemas terapêuticos utilizados incluem:

- FOLFOX (5-FU, leucovorina e oxaliplatina);
- FOLFIRI (5-FU, leucovorina e irinotecano);
- CAPOX (capecitabina e oxaliplatina).

3.3 Irinotecano

O irinotecano foi aprovado pela U.S. Food and Drug Administration (FDA) para o tratamento do carcinoma colorretal metastático, tanto em associação com 5-fluorouracil e leucovorina como terapia de primeira linha, quanto em pacientes com progressão após regime baseado em fluoropirimidinas (FDA, 2020). Estudos demonstram que a disfunção hepática pode comprometer o metabolismo do irinotecano e favorecer o acúmulo do metabólito ativo SN-38, aumentando o risco de toxicidade hematológica e gastrointestinal (KHALID *et al.*,

2018).

Segundo Khalid e colaboradores (2018), a presença de disfunção hepática secundária à infiltração metastática pode resultar em elevação dos níveis séricos de bilirrubina. A bilirrubina é utilizada como marcador indireto da capacidade metabólica hepática, uma vez que reflete a integridade funcional dos hepatócitos.

Posteriormente, o SN-38 é inativado principalmente pela enzima uridina difosfato-glucuronosiltransferase 1A1 (UGT1A1), responsável pela formação do metabólito SN-38 glucuronidado, que apresenta menor toxicidade e maior facilidade de eliminação. Em pacientes com disfunção hepática, a redução da atividade dessa enzima pode levar ao acúmulo do metabólito ativo. Inibidores da CYP3A4 podem aumentar a concentração circulante do fármaco (KHALID et al., 2018).

Em pacientes com níveis de bilirrubina até 1,5 vezes o limite superior da normalidade (ULN), considera-se comprometimento hepático leve, sendo geralmente possível manter a dose padrão. Quando os valores se situam entre 1,5 e 3 vezes o ULN, recomenda-se redução da dose inicial, frequentemente entre 20% e 40%, devido à diminuição da depuração metabólica. Já em níveis superiores a 3 vezes o ULN, observa-se risco significativo de acúmulo do metabólito ativo SN-38 (KHALID et al., 2018).

3.4 Fluorouracil (5-FU)

O 5-fluorouracil (5-FU) é um agente antineoplásico pertencente à classe dos análogos de pirimidina, amplamente empregado no tratamento do câncer colorretal. A maior parte do 5-FU é metabolizada no fígado, principalmente pela enzima dihidropirimidina desidrogenase (DPD), o que torna a função hepática determinante para sua depuração sistêmica. Em situações de disfunção hepática, especialmente quando secundária à infiltração metastática, pode ocorrer redução do metabolismo e consequente aumento da exposição sistêmica ao fármaco, refletido por elevação da área sob a curva (AUC) e maior risco de toxicidade medicamentosa hematológica, gastrointestinais e neurológicas (KHALID et al., 2018).

3.5 Capecitabina

A capecitabina é amplamente empregada no tratamento do câncer colorretal, tanto na terapia adjuvante após ressecção tumoral quanto na doença metastática, integrando esquemas terapêuticos recomendados para o manejo sistêmico da doença (GANGI; LU, 2020). Trata-se de um pró-fármaco administrado por via oral que, após absorção, é convertido em 5-FU por meio de etapas metabólicas sequenciais, incluindo etapas de metabolização hepática, culminando na inibição da timidilato sintase e consequente bloqueio da síntese de DNA tumoral (KHALID *et al.*, 2018).

Em pacientes com disfunção hepática secundária à infiltração metastática, podem ocorrer alterações na farmacocinética da capecitabina e de seus metabólitos. Entretanto, conforme descrito por Khalid *et al.* (2018), o comprometimento hepático leve a moderado geralmente não requer ajuste posológico inicial.

3.6 Opioides

Além dos agentes quimioterápicos, pacientes com câncer colorretal metastático frequentemente necessitam de medicamentos de suporte para o manejo de sintomas associados à doença e ao tratamento, como dor, náuseas e complicações gastrointestinais. Entre esses medicamentos, destacam-se os analgésicos opioides, amplamente utilizados no controle da dor oncológica moderada a intensa (SMITH, 2009).

Nesse contexto, fármacos como morfina e tramadol são frequentemente empregados na prática clínica para o manejo da dor em pacientes oncológicos. Entretanto, ambos apresentam metabolismo predominantemente hepático, o que pode resultar em alterações farmacocinéticas em pacientes com comprometimento da função hepática (SOLEIMANPOUR *et al.*, 2016).

3.7 Morfina

A morfina é amplamente utilizada no manejo da dor moderada a intensa

em pacientes oncológicos e apresenta metabolismo predominantemente hepático. Segundo Soleimanpour *et al.* (2016), pacientes com comprometimento da função hepática podem apresentar redução significativa da depuração e aumento da meia-vida do fármaco, favorecendo o acúmulo plasmático após administrações repetidas. Essas alterações farmacocinéticas estão associadas ao aumento do risco de sedação excessiva, depressão respiratória, confusão mental e toxicidade neurológica, especialmente em pacientes com disfunção hepática moderada a grave. Além disso, os autores destacam que a redução da capacidade metabólica hepática pode dificultar a previsibilidade da resposta terapêutica, tornando necessário o monitoramento clínico e a individualização das doses.

3.8 Tramadol

O tramadol é um analgésico opioide indicado para dor moderada a intensa, cujo metabolismo ocorre predominantemente no fígado, com formação de metabólitos ativos posteriormente eliminados pela via renal. De acordo com Soleimanpour *et al.* (2016), em pacientes com disfunção hepática, a redução da atividade metabólica hepática pode comprometer a biotransformação do fármaco e favorecer seu acúmulo plasmático. Como consequência, observa-se aumento do risco de efeitos adversos relacionados ao sistema nervoso central, incluindo sedação, tontura, confusão mental e depressão respiratória. Os autores também ressaltam que alterações farmacocinéticas podem prolongar o tempo de eliminação do medicamento, aumentando a possibilidade de toxicidade em pacientes submetidos ao uso contínuo.

3.9 Implicações clínicas para ajuste de dose

Com o objetivo de sintetizar os principais achados relacionados ao metabolismo hepático e às alterações farmacocinéticas dos fármacos analisados, foi elaborada a Tabela 1.

Tabela 1 – Características farmacocinéticas dos fármacos em disfunção hepática

Fármaco	Metabolismo hepático	Dependência farmacocinética	Alteração na disfunção hepática	Referências
Irinotecano	Conversão em SN-38 e glucuronidação (UGT1A1)	Alta	Redução da depuração; aumento do metabólito ativo	Khalid <i>et al.</i> , 2018
5-FU	Metabolismo hepático (DPD)	Alta	Redução do metabolismo; possível aumento da exposição sistêmica	Khalid <i>et al.</i> , 2018
Capecitabina	Conversão hepática em 5-FU	Moderada	Possível aumento da exposição sistêmica em disfunção hepática	Khalid <i>et al.</i> , 2018
Oxaliplatina	Não enzimático; eliminação renal	Baixa	Impacto limitado da disfunção hepática	BC Cancer, 2023
Morfina		Alta	Redução da depuração; aumento da meia-vida	Soleimanpour <i>et al.</i> , 2016
Tramadol	CYP2D6 e CYP3A4	Alta	Redução do metabolismo; possível acúmulo	Soleimanpour <i>et al.</i> , 2016

Fonte: Elaborado pelas autoras (2026).

Os dados sintetizados na Tabela 1 demonstram que irinotecano, 5-FU, morfina e tramadol apresentam maior dependência do metabolismo hepático, tornando-os mais suscetíveis ao acúmulo e à toxicidade em pacientes com disfunção hepática. Em contraste, a oxaliplatina apresenta menor influência do comprometimento hepático sobre sua farmacocinética, por possuir eliminação predominantemente não hepática (KHALID *et al.*, 2018; SOLEIMANPOUR *et al.*, 2016; BC CANCER, 2023).

Tabela 2 – Diretrizes para tratamento do câncer colorretal metastático

Diretriz	Esquemas recomendados	Informação sobre disfunção hepática
NCCN (2024)	FOLFOX, FOLFIRI, CAPOX	Não apresenta recomendações específicas e detalhadas para ajuste de dose em disfunção hepática associada à metástase hepática
ESMO (2023)	FOLFOX, FOLFIRI, CAPOX	Recomenda monitoramento clínico, sem detalhamento específico de ajuste posológico
SBOC (2023)	FOLFOX, FOLFIRI, CAPOX	Diretriz enfatiza escolha do regime terapêutico e avaliação clínica, sem detalhamento específico de ajuste posológico em disfunção hepática

Fonte: Elaborado pelas autoras(2026).

Diretrizes internacionais e nacionais indicam que o tratamento do câncer colorretal metastático baseia-se principalmente em esquemas quimioterápicos combinados envolvendo fluoropirimidinas associadas à oxaliplatina ou irinotecano, conforme descrito por NCCN (2024) e ESMO (2023).

O tabela 2 evidencia que, embora as principais diretrizes recomendem esquemas como FOLFOX, FOLFIRI e CAPOX para o câncer colorretal metastático, elas não apresentam orientações detalhadas para ajuste posológico em pacientes com disfunção hepática secundária à metástase. Esse achado reforça a necessidade de avaliação individualizada da farmacoterapia (NCCN, 2024; ESMO, 2023; SBOC, 2023).

Para complementar a análise dos achados, a Tabela 3 apresenta os principais parâmetros laboratoriais e clínicos descritos na literatura para monitoramento terapêutico em pacientes com disfunção hepática.

Tabela 3 – Parâmetros laboratoriais e clínicos para monitoramento em disfunção hepática.

Fármaco	Parâmetro laboratorial clínico	Evidência descrita na literatura	Referência
Irinotecano	Bilirrubina sérica	Valores entre 1,5–3x ULN indicam necessidade de redução de dose; >3x ULN associado a maior risco de neutropenia.	Khalid et al., 2018
5-FU	Bilirrubina sérica e transaminases	Alterações indicam redução da capacidade metabólica e aumento do risco de toxicidade sistêmica.	Khalid et al., 2018
Capecitabina	Bilirrubina sérica	Hiperbilirrubinemia significativa pode exigir interrupção temporária do tratamento.	Khalid <i>et al.</i> , 2018
Oxaliplatina	Transaminases, FA, bilirrubina	Geralmente não requer ajuste inicial; recomenda-se monitoramento clínico e laboratorial.	BC Cancer, 2023
Morfina	Avaliação clínica (sedação, função hepática)	Redução da depuração pode aumentar meia-vida e risco de sedação excessiva.	Soleimanpour <i>et al.</i> , 2016
Tramadol	Função hepática e sinais clínicos	Redução do metabolismo pode levar ao acúmulo e aumento de efeitos adversos.	Soleimanpour <i>et al.</i> , 2016

Fonte: Elaborado pelas autoras (2026).

A Tabela 3 demonstra que a bilirrubina sérica é um dos principais parâmetros utilizados para orientar o monitoramento farmacoterapêutico, especialmente no uso de irinotecano, 5-FU e capecitabina. Para os opioides, além da função hepática, destaca-se a necessidade de avaliação clínica de sinais como sedação excessiva e efeitos neurológicos (KHALID *et al.*, 2018; SOLEIMANPOUR *et al.*, 2016).

3.10 Implicações farmacocinéticas no ajuste de dose e na segurança farmacoterapêutica

Em pacientes com câncer colorretal metastático, a toxicidade após a quimioterapia não depende apenas do potencial intrínseco dos antineoplásicos, mas também da capacidade do fígado de metabolizar e eliminar esses fármacos (GANGI; LU, 2020).

Quando há metástase hepática, a infiltração tumoral pode comprometer a massa funcional do órgão e reduzir a expressão de enzimas metabolizadoras e transportadores, alterando a depuração e favorecendo o aumento da toxicidade dos medicamentos (VASILOGIANNI *et al.*, 2022).

Paralelamente, os próprios esquemas quimioterápicos utilizados no tratamento do câncer colorretal podem induzir lesão hepática, agravando ainda mais as alterações farmacocinéticas observadas nesses pacientes (GANGI; LU, 2020).

3.11 Papel do farmacêutico na segurança farmacoterapêutica

A atuação do farmacêutico inclui a avaliação de parâmetros laboratoriais relacionados à função hepática, como níveis de bilirrubina e transaminases, além da análise dos esquemas terapêuticos utilizados e do monitoramento de eventos adversos associados à quimioterapia (KHALID *et al.*, 2018). Nesse contexto, o farmacêutico contribui para a identificação de potenciais interações medicamentosas, para o acompanhamento da farmacoterapia e para a avaliação contínua de parâmetros clínicos e laboratoriais, especialmente em pacientes submetidos a tratamentos oncológicos complexos e que utilizam múltiplos medicamentos concomitantemente (DEVARAJ *et al.*, 2021).

Evidências recentes demonstram que os serviços de farmácia clínica em oncologia favorecem a identificação de problemas relacionados aos medicamentos, a

prevenção de eventos adversos e a otimização da farmacoterapia, promovendo maior segurança e efetividade do tratamento (OLIVEIRA *et al.*, 2021). Além disso, a participação do farmacêutico no acompanhamento ambulatorial de pacientes em uso de antineoplásicos está associada à melhora da adesão terapêutica, ao monitoramento de toxicidades e à redução de erros relacionados aos medicamentos (MALEKI *et al.*, 2019).

Dessa forma, a atuação do farmacêutico clínico envolve a revisão das doses prescritas de acordo com o grau de comprometimento hepático, a avaliação da compatibilidade farmacoterapêutica e o acompanhamento da resposta ao tratamento, contribuindo para decisões mais seguras quanto à manutenção, ao ajuste ou à suspensão de medicamentos (KHALID *et al.*, 2018). Adicionalmente, o acompanhamento farmacêutico possibilita a identificação precoce e o manejo de eventos adversos relacionados à quimioterapia, contribuindo para a manutenção da eficácia terapêutica e para a redução de complicações decorrentes da toxicidade medicamentosa (FUJII, 2024).

4 DISCUSSÃO

A disfunção hepática secundária à metástase de câncer colorretal exerce impacto significativo sobre a farmacocinética de diversos medicamentos utilizados no tratamento oncológico. As alterações estruturais e funcionais do fígado, incluindo redução da massa funcional hepática, alterações no fluxo sanguíneo e diminuição da atividade enzimática, contribuem diretamente para modificações na depuração e no metabolismo de fármacos.

Além disso, os esquemas terapêuticos utilizados no tratamento do câncer colorretal metastático, como FOLFOX, FOLFIRI e CAPOX, envolvem a combinação de múltiplos fármacos com diferentes perfis farmacocinéticos (NCCN, 2024; ESMO, 2023). Essa associação pode potencializar a eficácia antitumoral, mas também aumenta a complexidade do manejo clínico em pacientes com disfunção hepática. Alterações no metabolismo de um ou mais componentes do regime podem impactar significativamente a segurança terapêutica.

Nesse contexto, a intensificação das terapias sistêmicas tem sido associada ao aumento da incidência de toxicidades hepáticas, tornando o manejo clínico desses pacientes mais complexo (GANGI; LU, 2020). A avaliação da função hepática,

frequentemente baseada em parâmetros laboratoriais como bilirrubina e transaminases, bem como em classificações clínicas como o escore de Child-Pugh, torna-se fundamental para orientar decisões terapêuticas e ajustes posológicos (KHALID *et al.*, 2018).

Quando há metástase hepática, a infiltração tumoral pode comprometer a massa funcional do órgão e reduzir a expressão de enzimas metabolizadoras e transportadores, alterando a depuração e favorecendo uma maior concentração circulante (VASILOGIANNI *et al.*, 2022). Paralelamente, os próprios esquemas quimioterápicos utilizados no tratamento podem induzir lesão hepática adicional, agravando esse desequilíbrio farmacocinético (GANGLI; LU, 2020).

Entre os fármacos analisados, observa-se que o irinotecano apresenta maior sensibilidade às alterações da função hepática, especialmente devido ao acúmulo do metabólito ativo SN-38, o que está associado ao aumento do risco de toxicidade hematológica, como neutropenia e diarreia (KHALID *et al.*, 2018). Além disso, interações medicamentosas, especialmente com fármacos que modulam a atividade da CYP3A4, podem intensificar essas alterações farmacocinéticas, aumentando ainda mais o risco de toxicidade em pacientes com comprometimento hepático (KHALID *et al.*, 2018). De forma semelhante, as fluoropirimidinas, como o 5-FU e a capecitabina, também demonstram aumento da toxicidade sistêmica em condições de comprometimento hepático, o que pode impactar negativamente o perfil de segurança desses medicamentos (KHALID *et al.*, 2018; FAUGERAS *et al.*, 2017).

Por outro lado, a oxaliplatina apresenta menor dependência do metabolismo hepático para sua eliminação, sendo descrito impacto limitado da disfunção hepática leve a moderada sobre sua farmacocinética (BC CANCER, 2023). Esse contraste entre os fármacos evidencia a necessidade de avaliação individualizada da terapia, considerando as particularidades farmacocinéticas de cada agente.

Além dos quimioterápicos, medicamentos de suporte amplamente utilizados, como morfina e tramadol, também apresentam metabolismo hepático significativo. A redução da depuração hepática desses fármacos pode resultar em acúmulo plasmático e aumento do risco de efeitos adversos, incluindo sedação excessiva, depressão respiratória e manifestações neurológicas, o que evidencia a necessidade de monitoramento clínico nesses pacientes (SOLEIMANPOUR *et al.*, 2016).

A análise dos parâmetros laboratoriais descritos na literatura, conforme sintetizado na Tabela 3, demonstra que marcadores como bilirrubina sérica e enzimas

hepáticas são amplamente utilizados como indicadores indiretos da capacidade metabólica do fígado e do risco potencial de toxicidade medicamentosa (KHALID *et al.*, 2018). Esses parâmetros auxiliam na identificação de pacientes que necessitam de ajustes posológicos e acompanhamento mais rigoroso.

Adicionalmente, a análise das diretrizes clínicas, apresentada na Tabela 2, evidencia que, embora existam recomendações bem estabelecidas quanto aos esquemas terapêuticos para o câncer colorretal metastático (NCCN, 2024; ESMO, 2023), há limitado detalhamento sobre o ajuste de dose em pacientes com disfunção hepática secundária à metástase. De forma semelhante, diretrizes brasileiras priorizam a definição do regime terapêutico e o acompanhamento clínico, com menor ênfase nas alterações farmacocinéticas associadas ao comprometimento hepático, evidenciando uma lacuna na literatura (KHALID *et al.*, 2018; FAUGERAS *et al.*, 2017).

A literatura demonstra que existem limitações na padronização de ajustes de dose em pacientes com disfunção hepática secundária à metástase. Por isso, o presente estudo teve como foco discutir os fundamentos farmacocinéticos e os parâmetros clínicos que orientam essa tomada de decisão.

Como consequência, pacientes com comprometimento hepático apresentam maior risco de toxicidade hematológica, gastrointestinal e neurológica, especialmente quando o ajuste de dose não é realizado de forma adequada (FAUGERAS *et al.*, 2017). Nesse cenário, a definição de estratégias terapêuticas individualizadas torna-se essencial para minimizar riscos e otimizar os resultados clínicos.

De forma integrada, os achados desta revisão demonstram que a disfunção hepática associada à metástase no câncer colorretal impacta diretamente a farmacocinética de diferentes classes de medicamentos, resultando em redução da eliminação e maior risco de toxicidade. Esse cenário torna o manejo terapêutico mais complexo, especialmente em esquemas combinados, nos quais múltiplos fármacos com metabolismo hepático distinto são administrados concomitantemente. Dessa forma, a individualização do tratamento, baseada na avaliação clínica e laboratorial, torna-se fundamental para garantir a segurança e a efetividade da farmacoterapia.

Como limitação desta revisão, destaca-se o número reduzido de estudos incluídos e a heterogeneidade metodológica entre as publicações selecionadas. Além disso, observou-se escassez de estudos específicos abordando ajustes posológicos em pacientes com disfunção hepática secundária à metástase de câncer colorretal, especialmente relacionados às alterações farmacocinéticas e à segurança

farmacoterapêutica, o que reforça a necessidade de novas pesquisas nessa área.

Diante desse contexto, destaca-se o papel do farmacêutico clínico na avaliação da farmacoterapia de pacientes com comprometimento hepático secundário à metástase de câncer colorretal. A atuação desse profissional envolve a análise de parâmetros laboratoriais, como bilirrubina e transaminases, a identificação de alterações farmacocinéticas associadas ao comprometimento hepático e a avaliação de possíveis interações medicamentosas capazes de aumentar o risco de toxicidade. Adicionalmente, o farmacêutico desempenha papel relevante no monitoramento de eventos adversos associados aos antineoplásicos e medicamentos de suporte, auxiliando na tomada de decisões relacionadas à manutenção, ao ajuste ou à suspensão de terapias, com o objetivo de reduzir riscos e otimizar os resultados clínicos (KHALID *et al.*, 2018; DEVARAJ *et al.*, 2021).

Nesse cenário, a atuação farmacêutica torna-se essencial para promover maior segurança farmacoterapêutica, especialmente em pacientes submetidos a esquemas terapêuticos complexos e com elevado risco de toxicidade decorrente da disfunção hepática. Dessa forma, o acompanhamento farmacoterapêutico contribui para a individualização da terapia, otimização dos resultados clínicos e prevenção de complicações relacionadas ao uso de medicamentos.

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A presente revisão integrativa permitiu identificar que a disfunção hepática secundária à metástase de câncer colorretal está diretamente associada ao aumento do risco de toxicidade medicamentosa, em decorrência de alterações nos processos farmacocinéticos, especialmente no metabolismo hepático. Fármacos como irinotecano, fluoropirimidinas e opioides demonstraram maior suscetibilidade a essas alterações, elevando o acúmulo plasmático sistêmico e a ocorrência de efeitos adversos, enquanto a oxaliplatina apresentou menor dependência da função hepática.

Além disso, observou-se que, embora existam diretrizes para o tratamento do câncer colorretal metastático, ainda há limitações quanto à padronização de ajustes posológicos em pacientes com comprometimento hepático. Nesse contexto, os achados evidenciam a importância da avaliação individualizada, baseada em parâmetros clínicos e laboratoriais, para auxiliar na definição de estratégias

terapêuticas mais seguras.

Dessa forma, conclui-se que a compreensão das alterações farmacocinéticas associadas à disfunção hepática contribui para decisões terapêuticas mais seguras e individualizadas em pacientes com câncer colorretal metastático. Destaca-se, ainda, o papel do farmacêutico clínico na promoção da segurança farmacoterapêutica, por meio do monitoramento clínico e laboratorial, da avaliação de interações medicamentosas e do acompanhamento da farmacoterapia.

6 REFERÊNCIAS

BC CANCER. **Cancer drug manual: dose modifications for hepatic impairment**. Vancouver: BC Cancer Agency, 2023. Disponível em: <https://www.bccancer.bc.ca>. Acesso em: 09 mar. 2026.

DEVARAJ, N. K. *et al.* **Pain management in patients with liver disease**. Clinics in Liver Disease, v. 25, n. 2, p. 343-357, 2021. DOI: 10.1016/j.cld.2021.01.009. Acesso em: 09 mar. 2026.

DROZDZIK, M. *et al.* **Protein abundance of clinically relevant drug transporters in the human liver and intestine: a comparative analysis in health and disease**. Clinical Pharmacokinetics, v. 61, n. 8, p. 1115-1131, 2022. DOI: 10.1007/s40262-022-01127-7. Acesso em: 09 mar. 2026.

EUROPEAN SOCIETY FOR MEDICAL ONCOLOGY. **ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up of metastatic colorectal cancer**. Annals of Oncology, Oxford, v. 33, n. 7, p. 649-662, 2023. Disponível em: <https://www.esmo.org/guidelines>. Acesso em: 09 mar. 2026.

FALLON, M. *et al.* **Management of cancer pain in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines**. Annals of Oncology, v. 29, Suppl. 4, p. iv166-iv191, 2018. DOI: 10.1093/annonc/mdy152. Acesso em: 09 mar. 2026.

FAUGERAS, L. *et al.* **Treatment options for metastatic colorectal cancer in patients with liver dysfunction due to malignancy**. Critical Reviews in Oncology/Hematology, v. 115, p. 59-66, 2017. DOI:10.1016/j.critrevonc.2017.03.020. Acesso em: 09 mar. 2026.

FUJII, H. **Pharmacist intervention and identification of adverse events related to treatment efficacy in cancer chemotherapy to improve clinical outcomes**. Journal of Pharmaceutical Health Care and Sciences, v. 10, art. 81, 2024. DOI: 10.1186/s40780-024-00403-4. Acesso em: 09 mar. 2026.

GANGI, A.; LU, S. C. **Chemotherapy-associated liver injury in colorectal cancer**. Therapeutic Advances in Gastroenterology, v. 13, 2020. DOI: 10.1177/1756284820924194. Acesso em: 03 mar. 2026.

KHALID, S. *et al.* **Dosage adjustments for chemotherapy and targeted therapies in colorectal and pancreatic cancer patients with hepatic impairment**. Cureus, v. 10, n. 6, e2798, 2018. DOI: 10.7759/cureus.2798. Acesso em: 08 mar. 2026.

MALEKI, S. *et al.* **A systematic review of the impact of outpatient clinical pharmacy services on medication-related outcomes in patients receiving anticancer therapies**. Journal of Oncology Pharmacy Practice, v. 25, n. 1, p. 130-139, 2019. DOI: 10.1177/1078155218783814. Acesso em: 09 mar. 2026.

NATIONAL COMPREHENSIVE CANCER NETWORK. **NCCN clinical practice guidelines in oncology: colon cancer**. Plymouth Meeting, 2024. Disponível em: <https://www.nccn.org>. Acesso em: 09 mar. 2026.

OLIVEIRA, C. S. *et al.* **Impact of clinical pharmacy in oncology and hematology centers: a systematic review**. Journal of Oncology Pharmacy Practice, v. 27, n. 3, p. 679-692, 2021. DOI: 10.1177/1078155220976801. Acesso em: 09 mar. 2026.

ROWLAND, M.; TOZER, T. N. **Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics:**

concepts and applications. 5. ed. Philadelphia: Wolters Kluwer, 2019. Acesso em: 09 mar. 2026.

SIEGEL, R. L. *et al.* **Cancer statistics, 2023**. **CA: A Cancer Journal for Clinicians**, v. 73, n. 1, p. 17-48, 2023. DOI: 10.3322/caac.21763. Acesso em: 09 mar. 2026.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE ONCOLOGIA CLÍNICA. **Diretrizes brasileiras para o tratamento do câncer colorretal metastático**. São Paulo, 2023. Disponível em: <https://www.sboc.org.br>. Acesso em: 09 mar. 2026.

SOLEIMANPOUR, H. *et al.* **Opioid drugs in patients with liver disease: pharmacokinetic alterations and clinical implications**. *Hepatitis Monthly*, v. 16, n. 4, e32636, 2016. DOI: 10.5812/hepatmon.32636. Acesso em: 03 mar. 2026.

STORPIRTIS, S. *et al.* **Biofarmacotécnica: fundamentos de biodisponibilidade, bioequivalência, dissolução e intercambialidade de medicamentos**. 2. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2020. Acesso em: 09 mar. 2026.

SUNG, H. *et al.* **Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries**. **CA: A Cancer Journal for Clinicians**, v. 71, n. 3, p. 209-249, 2021. DOI: 10.3322/caac.21660. Acesso em: 09 mar. 2026.

VALDERRAMA-TREVIÑO, A. I. *et al.* **Hepatic metastasis from colorectal cancer**. *Euroasian Journal of Hepato-Gastroenterology*, v. 7, n. 2, p. 166-175, 2017. DOI: 10.5005/jp-journals-10018-1241. Acesso em: 09 mar. 2026.

VASILOGIANNI, M. *et al.* **Drug metabolism and transport alterations in liver disease**. *Pharmaceutics*, v. 14, n. 6, 2022. DOI: 10.3390/pharmaceutics14061123. Acesso em: 09 mar. 2026.

ZHANG, X. *et al.* **Altered expression of cytochrome P450 enzymes in liver diseases and its clinical implications**. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, v. 133, 2021. DOI: 10.1016/j.biopha.2020.110933. Acesso em: 09 mar. 2026.