



Incidência de neutropenia induzida por quimioterapia no tratamento do câncer colorretal

Incidence of neutropenia induced by chemotherapy in the treatment of colorectal cancer

Rafael Fernando Mendes Barbosa¹, Bruna Francielle Toneti¹, Juliana Maria de Paula Avelar¹, Amanda Fonseca Baviera¹, Liyoko Okino², Namie Okino Sawada¹

Objetivo: analisar a incidência de neutropenia em pacientes com câncer colorretal, submetidos ao tratamento quimioterápico. **Métodos:** revisão integrativa, realizada nas bases de dados *National Library of Medicine National Institutes of Health, Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature*, Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde e SciVerse Scopus. **Resultados:** identificaram-se 499 artigos, dos quais 15 atenderam aos critérios de inclusão, publicados entre 2006 e 2016 e analisados na íntegra. A neutropenia foi a toxicidade hematológica mais relatada em 12 (80,0%) estudos, e a segunda mais comum em três (20,0%), em graus variáveis, sendo responsável pela redução e/ou atraso de doses em seis (40,0%) estudos. **Conclusão:** os estudos incluídos nesta revisão evidenciaram que a neutropenia em pacientes com câncer colorretal em tratamento quimioterápico tem incidência baixa em diferentes graus, apesar das associações significativamente alta das taxas de neutropenia, como o evento adverso mais comum nos diferentes regimes analisados.

Descritores: Neutropenia; Neoplasias Colorretais; Incidência; Epidemiologia; Protocolos de Quimioterapia Combinada Antineoplásica.

Objective: to analyze the incidence of neutropenia in patients with colorectal cancer, undergoing chemotherapy treatment. **Methods:** integrative review performed in the following databases: National Library of Medicine, National Institutes of Health, Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature, Latin American literature and Caribbean Center in Health Sciences, and SciVerse Scopus. **Results:** 499 articles were identified, of which 15 met the criteria for inclusion, published between 2006 and 2016 and analyzed in their entirety. Neutropenia was the most reported hematologic toxicity in 12 (80.0%) studies, and the second most common in three (20.0%), in varying degrees, being responsible for reducing and/or delaying of doses in six (40.0%) studies. **Conclusion:** the studies included in this review showed that neutropenia in patients with colorectal cancer in chemotherapy treatment have low incidences in different degrees, despite the significantly high rates of neutropenia associations, as the most common adverse event in the various analyzed regimes.

Descriptors: Neutropenia; Colorectal Neoplasms; Incidence; Epidemiology; Antineoplastic Combined Chemotherapy Protocols.

¹Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo. Ribeirão Preto, SP, Brasil.

²Clínica Okino. Ribeirão Preto, SP, Brasil.

Autor correspondente: Rafael Fernando Mendes Barbosa

Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo. Av. Bandeirantes, 3.900, Campus Universitário, Monte Alegre. CEP: 140040-902. Ribeirão Preto, SP, Brasil. E-mail: rafaelfmb16@hotmail.com

Introdução

O tratamento quimioterápico está associado ao surgimento de efeitos colaterais ou toxicidades indesejáveis que podem acarretar atraso do tratamento e redução de doses, ocasionando implicações nos resultados finais do tratamento.

Consequentemente, não somente o tratamento quimioterápico em si, como também a doença oncológica, determina multiplicidade de manifestações clínicas que compromete, de maneira expressiva, a qualidade de vida relacionada à saúde de pacientes acometidos por câncer⁽¹⁻³⁾.

Entre as toxicidades presentes nos diversos protocolos de tratamento para o câncer colorretal, revelam-se as toxicidades não hematológicas: náusea, vômitos, diarreia, constipação, fadiga, anoxeria, mucosite, neuropatia periférica, alopecia; e as toxicidades hematológicas: leucopenia, neutropenia, neutropenia febril, anemia, trombocitopenia⁽⁴⁻⁶⁾.

A neutropenia é uma das toxicidades hemotológicas presentes em pacientes com câncer colorretal que recebem tratamento quimioterápico, é um dos principais fatores de risco no suporte das complicações de pacientes oncológicos. Por não apresentar sintomas, a neutropenia, muitas vezes, é detectada durante exames de sangue de rotina ou testes para outras condições. Por este e outros motivos, pacientes submetidos à quimioterapia, que correm maior risco pela condição, necessitam realizar coletas de sangue para exames laboratoriais regularmente⁽⁷⁾.

Assim, tal situação é determinada pela diminuição do número de neutrófilos circulantes no sangue. Quando estes níveis se encontram abaixo dos valores de referência, o organismo se encontra mais susceptível ao desenvolvimento de infecções, uma vez que os neutrófilos são glóbulos brancos especializados em combater a infecção no organismo⁽⁸⁾.

Mediante a importância do estudo acerca da neutropenia em pacientes com câncer colorretal

tratados com quimioterapia, relacionada às complicações, interrupções ou atraso do tratamento estimulado por sua ocorrência, objetivou-se analisar a incidência de neutropenia em pacientes com câncer colorretal, submetidos ao tratamento quimioterápico. Assim, espera-se que o conhecimento proveniente deste estudo contribua para o desenvolvimento da enfermagem e da prática clínica em oncologia, uma vez que, pela análise das evidências científicas propostas, o profissional de enfermagem poderá conhecer o atual panorama da incidência da neutropenia no contexto clínico do câncer colorretal, o possibilitando, desta forma, quanto à formulação de ações para melhoria da assistência a esses pacientes.

Métodos

Trata-se de revisão integrativa, método que avalia, sintetiza resultados e fornece subsídios para o conhecimento abrangente de determinada temática aplicada na prática clínica. As etapas percorridas para realização do estudo foram: elaboração da questão de pesquisa, amostragem, categorização dos estudos, avaliação dos estudos incluídos na revisão integrativa, interpretação dos resultados e síntese dos resultados⁽⁹⁾.

A elaboração da questão de pesquisa desta revisão integrativa foi constituída por meio da estratégia PICO⁽¹⁰⁾, em que “P” referiu-se à população do estudo (pacientes com câncer colorretal); “I” à intervenção estudada ou à variável de interesse (quimioterapia); “C” à comparação com outra intervenção (não se aplicou neste estudo); e “O” ao desfecho de interesse (incidência de neutropenia). Aponta-se, ainda, a importância desta estratégia em revisão integrativa, tanto para formulação da questão de pesquisa quanto para construção da estratégia de busca, por meio da utilização de descritores controlados e não controlados para cada elemento da PICO, com posterior, busca dos estudos nas bases de dados. Assim, a questão de

pesquisa delimitada foi: qual a incidência de neutropenia em pacientes com câncer colorretal, submetidos ao tratamento quimioterápico?

A seleção dos estudos ocorreu em março de 2018, nas seguintes bases de dados: *National Library of Medicine National Institutes of Health* (PubMed), *Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature* (CINAHL); Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS); e SciVerse Scopus (SCOPUS). Para tanto, foram utilizadas combinações na estratégia de busca dos descritores controlados e não controlados, conforme os Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) e *Medical Subject Headings* (MeSH).

Medline: “neutropenia” AND “incidence” OR “epidemiology” AND “colorectal neoplasms” AND “antineoplastic combined chemotherapy protocols”. CINAHL (Títulos CINAHL): MH “Neutropenia+” AND MH “Incidence” OR MH “Epidemiology+” AND MH “Colorectal Neoplasms+” AND MH “Antineoplastic Agents, Combined”. LILACS: (tw: “neoplasias colorretais” AND “neutropenia” AND “Protocolos de Quimioterapia Combinada Antineoplásica”). SCOPUS: “neutropenia” AND “incidence” OR “epidemiology” AND “colorectal neoplasms” AND “antineoplastic combined chemotherapy protocols” OR “chemotherapy”.

Os critérios de inclusão para pré-seleção dos estudos foram: ensaios clínicos randomizados e sem randomização, estudos quase experimentais e observacionais disponíveis na íntegra, publicados em espanhol, inglês e português, que abordassem entre os objetivos primários e/ou secundários a avaliação do perfil de toxicidades dos esquemas quimioterápicos utilizados, assim como a ocorrência de neutropenia, de janeiro de 2006 a dezembro de 2017, a fim de obter melhor credibilidade aos resultados do estudo, com utilização de referências adequadamente atualizadas.

Os estudos de opinião e revisões foram excluídos.

A seleção dos estudos foi realizada por três revisores pela leitura minuciosa dos títulos e resumos, de modo que foram selecionados os estudos que atendiam aos critérios de inclusão supracitados. Posteriormente, para seleção final dos artigos foi realizada leitura do trabalho na íntegra e selecionados aqueles que apresentavam o perfil de toxicidade, bem como as taxas de ocorrência de neutropenia. Para gerenciamento dessas referências, utilizou-se, também, o *End-Note*, plataforma digital que permite a exportação dos estudos e criação de filtros para identificação de artigos duplicados no processo de seleção da revisão integrativa.

A extração de dados dos artigos incluídos na revisão integrativa foi baseada no instrumento de coleta de dados validado⁽¹¹⁾, o qual foi adaptado para atender aos objetivos do estudo. Os tópicos de interesse abordados no instrumento foram: título do artigo, ano de publicação, idioma, país de origem da publicação, base de dados, objetivo, método, resultados, conclusões e nível de evidência.

Ao ser iniciada a pesquisa, o processo de seleção e inclusão dos estudos ocorreu em duas etapas. Na primeira etapa, procedeu-se à leitura dos títulos e resumos dos 499 artigos encontrados nas diferentes bases de dados, à luz dos critérios de inclusão, e após exclusão dos duplicados. Desta maneira, foram selecionados 16 artigos pelos três revisores independentes, como apresentado no fluxo de seleção abaixo. Na segunda etapa, realizou-se a leitura dos artigos na íntegra, de modo que a amostra final ficou constituída por 15 artigos para análise. A Figura 1 ilustra o processo de seleção dos artigos desta revisão integrativa, como recomendado pelo grupo PRISMA⁽¹²⁾.

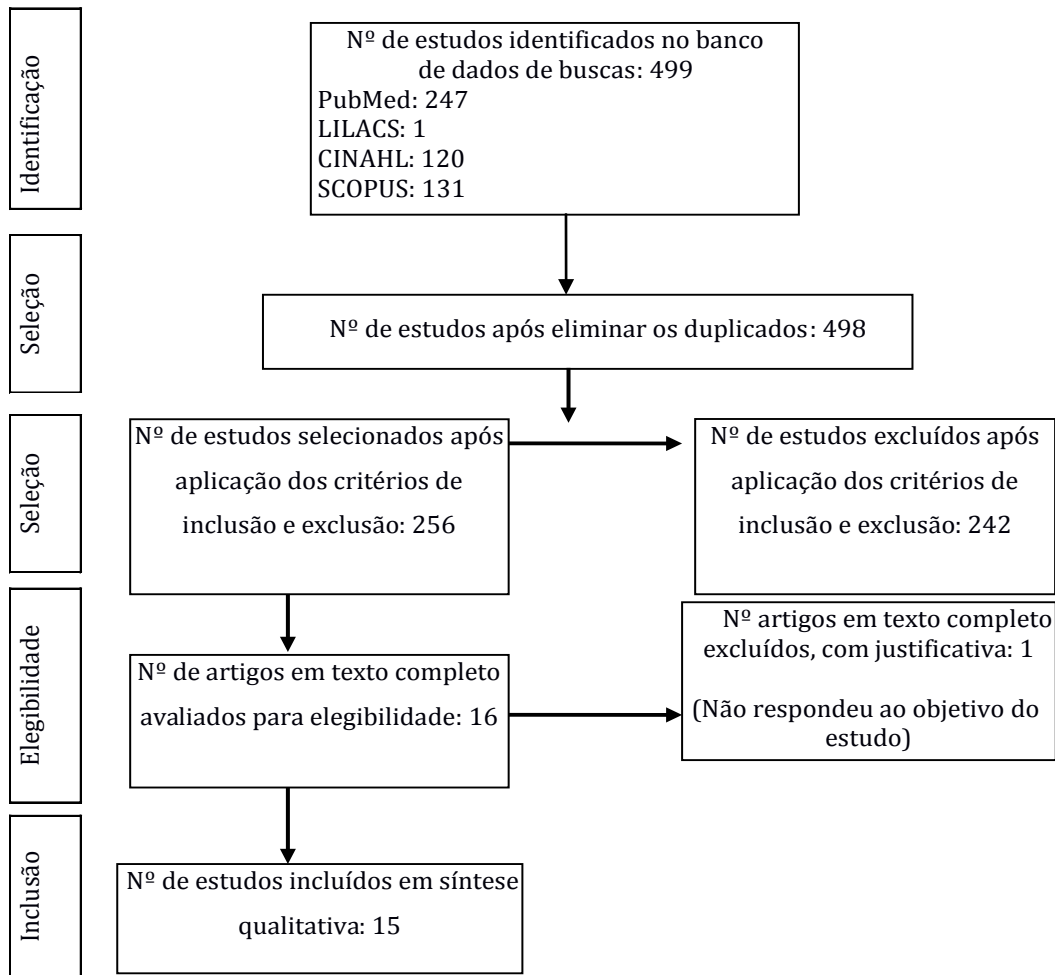


Figura 1 – Fluxograma dos estudos incluídos na revisão integrativa, de acordo com as bases de dados

Resultados

A amostra da revisão integrativa foi composta por 15 estudos, em que 14 (93,3%) foram publicados em inglês e um (11,1%) em português. Quanto ao ano de publicação, houve maior concentração de estudos publicados no ano de 2006, totalizando quatro (26,6%) estudos nesse período. Um terço dos estudos (33,3%) foi conduzido no Japão, sendo publicado pelas revistas *BioMed Central Cancer*, *Japanese Journal*

of Clinical Oncology, *International Journal of Cancer*, *Asia-Pacific Journal of Clinical Oncology* e *International Journal of Clinical Oncology*.

Com relação à síntese dos dados sobre autores, tipos de estudo, níveis de evidência, principais resultados e conclusões, a Figura 2 apresenta esses achados:

| Autores | Tipos de estudo/Níveis de evidência | Principais resultados e conclusões |
|---------------------------------------|--|---|
| Munemoto Y et al. ⁽⁵⁾ | Ensaio clínico sem randomização NE = 3 | O regime quimioterápico utilizado foi bem tolerado e considerado vantajoso, devido à baixa taxa de neutropenia e outras toxicidades. |
| Pectasides D et al. ⁽⁶⁾ | Ensaio clínico randomizado NE = 2 | O teste não mostrou diferenças significativas na eficácia entre os grupos A e B. No entanto, a taxa de neutropenia era diferente em ambos os grupos, com maior ocorrência no grupo B do que no grupo A. |
| Nishina T et al. ⁽¹³⁾ | Ensaio clínico sem randomização NE = 3 | Os eventos adversos de graus 3 e 4 mais comuns incluiu neutropenia, e os perfis de toxicidades foram semelhantes tanto em toxicidades hematológicas e toxicidades não hematológicas. |
| Kim S et al. ⁽¹⁴⁾ | Ensaio clínico sem randomização NE = 3 | A toxicidade hematológica mais comum foi a neutropenia, houve a ocorrência de um caso de neutropenia febril e morte de um paciente por sepse em decorrência de um episódio de neutropenia. |
| Uygyn K et al. ⁽¹⁵⁾ | Ensaio clínico randomizado NE = 2 | Os regimes quimioterápicos empregados foram considerados tratamentos eficazes para o câncer colorretal metastático, com taxas de neutropenia e demais toxicidades aceitáveis e manejáveis. |
| Sobrero A et al. ⁽¹⁶⁾ | Ensaio clínico randomizado NE = 2 | A terapia utilizada dispõe de baixa incidência de neutropenia, porém frequentes modificações na dose de quimioterapia pela mesma e outras toxicidades foram necessárias. |
| Shigeta K et al. ⁽¹⁷⁾ | Ensaio clínico randomizado NE = 2 | A neutropenia ocorreu mais frequentemente no grupo A do que no grupo B, embora não tenha sido estatisticamente significativa. |
| Kim CA et al. ⁽¹⁸⁾ | Estudo retrospectivo NE = 4 | A neutropenia foi o evento mais comum em ambos os regimes quimioterápicos. Houve significativos atrasos de dose (38%), reduções de dose (20%) e descontinuação da quimioterapia (17%) nos regimes, em decorrência de neutropenia. |
| Roque VMN, Forones NM ⁽¹⁹⁾ | Estudo prospectivo NE = 4 | As toxicidades gastrointestinais foram mais frequentes neste estudo. Contudo, a toxicidade hematológica mais encontrada foi neutropenia (15,7%), seguido de anemia (7%), leucopenia (2,6%) e plaquetopenia (2,6%). |
| Terazawa T et al. ⁽²⁰⁾ | Ensaio clínico sem randomização NE = 3 | O regime quimioterápico foi bem tolerado em pacientes japoneses com câncer colorretal, demonstrando viabilidade quanto ao uso, com incidência de neutropenia e eventos adversos gerenciáveis. |
| Loupakis F et al. ⁽²¹⁾ | Ensaio clínico randomizado NE = 3 | O esquema quimioterápico utilizado no grupo B, em comparação com o grupo A, melhorou o desfecho do tratamento, mas aumentou significativamente a incidência de neutropenia e demais toxicidades. |
| Shimizu T et al. ⁽²²⁾ | Estudo retrospectivo NE = 4 | A neutropenia grau 3 foi experimentada em 20,0% dos pacientes, ocasionando atraso no curso de tratamento. |
| Rosati G, Cordio S ⁽²³⁾ | Estudo retrospectivo NE = 4 | Neutropenia foi a toxicidade hematológica mais frequente. Houve um caso de neutropenia febril. No entanto, deve-se manter cuidado na monitorização da toxicidade hematológica. |
| Huang J et al. ⁽²⁴⁾ | Ensaio clínico sem randomização NE = 3 | Entre as toxicidades hematológicas, neutropenia de grau 1 foi a principal toxicidade relatada. |
| Souglakos J et al. ⁽²⁵⁾ | Ensaio clínico randomizado NE = 2 | Em ambos os esquemas de drogas propostos neste estudo, o esquema utilizado pelo grupo B teve incidência significativamente maior de neutropenia em comparação com o grupo A. |

Figura 2 – Síntese dos estudos incluídos na revisão, segundo autores, tipos de estudo, níveis de evidência, principais resultados e conclusões

No que concerne aos objetivos primários e/ou secundários dos estudos, notou-se que todos tinham, entre os objetivos, a avaliação do perfil de toxicidade hematológica e toxicidade não hematológica relacionada ao tratamento quimioterápico proposto no estudo.

A neutropenia revelou-se como a toxicidade hematológica mais relatada em 12 (80,0%) dos estudos, e a segunda mais comum em três deles (20,0%), além de ser responsável pela redução e/ou atraso de doses em seis (40,0%) destes.

Os regimes de quimioterapia utilizados nos estudos foram 5-FU/LV (fluorouracil e leucovorin), CAPOX ou XELOX (capecitabina e oxaliplatina), XELIRI (capecitabina e irinotecano), FOLFIRI (fluorouracil, leucovorin e irinotecano), FOLFOX (fluorouracil, leucovorin e oxaliplatina), TEGAFIRI (tegafur/uracil, leucovorin oral e irinotecano), FOLFOXIRI (fluorouracil, leucovorin, oxaliplatina e irinotecano), Capecitabina monodroga e Irinotecano monodroga, combinados ou não com anticorpos monoclonais.

Discussão

Os resultados desta revisão integrativa apontam que pesquisas sobre o perfil de toxicidades, relacionadas aos diversos regimes quimioterápicos para tratamento do câncer colorretal, ainda constituem-se lacuna do conhecimento produzido no Brasil. Embora, reconheça-se a relevância desses eventos adversos no prejuízo do tratamento oncológico, pouco se verificou na literatura, pela síntese apresentada, sobre aplicação de medidas para reduzir tais efeitos, de modo a melhorar a eficácia do tratamento, evitar as reduções e/ou atrasos de doses, bem como de aumentar a qualidade de vida e sobrevida de pacientes.

A despeito de que se tenham encontrado estudos primários com níveis de evidência dois, três e quatro, observou-se como limitação, também, a escassez de estudos que tivessem como objetivo principal a investigação da neutropenia entre as toxicidades

avaliadas no tratamento quimioterápico do câncer colorretal, de modo a possibilitar a generalização desses resultados para essa área do conhecimento.

Sabe-se que o manejo no tratamento das toxicidades graves resultantes da terapia antineoplásica do câncer colorretal é altamente associado à interrupção ou mesmo descontinuação da terapêutica, assim como necessidade de hospitalização, com conseqüente impacto no prognóstico, qualidade de vida do paciente e aumento dos custos dos cuidados em serviços de saúde⁽²⁶⁾. Neste sentido, esta revisão, pela incidência de neutropenia revelada e respectiva gravidade em meio às toxicidades analisadas pelos estudos robustos da área, contribui para evidência da importância do conhecimento acerca de sua relação com os regimes quimioterápicos prescritos, assim como de possíveis ações profiláticas e redução de danos em meio aos cuidados de enfermagem a pacientes com câncer colorretal.

O planejamento da assistência de enfermagem deve ocorrer de forma mais individualizada aos pacientes com câncer colorretal em risco de desenvolvimento da neutropenia ao tratamento quimioterápico, ao passo que haja promoção de ações educativas relacionadas ao manejo desse efeito adverso junto aos pacientes e familiares. Contudo, mesmo a neutropenia mostrando-se importante foco para o cuidado de enfermagem em oncologia, pouco se tem produzido acerca dos protocolos de enfermagem voltados a esse efeito adverso.

Estudo sobre ocorrência e manejo da neutropenia em mulheres com câncer de mama vai ao encontro dos resultados desta pesquisa, no que diz respeito à necessidade do empoderamento da enfermagem aos cuidados a esses pacientes, revelando, também, que o enfermeiro pode contribuir para que os pacientes realizem tratamento conforme cronograma estipulado, por meio da padronização da conduta assistencial, promoção do uso de fator estimulador de colônia e auxílio na tomada de decisões clínicas⁽²⁷⁾.

Notou-se, ainda, que grande parte dos estudos

não avaliou, como referida, somente um tipo de toxicidade, mas o perfil delas em meio aos regimes quimioterápicos, determinando, assim, a alteração individual de cada protocolo. Apesar disso, nos estudos incluídos nesta revisão, a neutropenia apareceu como evento adverso de maior destaque e frequência entre as toxicidades hematológicas, o que também vai ao encontro dos resultados encontrados por meta-análise da área⁽²⁸⁾.

Entre os regimes quimioterápicos avaliados nos estudos, a fluoropirimidina, mais precisamente o antimetabólito 5-FU⁽¹⁹⁾, esteve presente em grande parte deles, utilizados tanto na forma intravenosa quanto na oral. Sabe-se que a Capecitabina e o TEGAFUR são derivados orais do 5-FU e atuam como pró-fármaco, possuindo mecanismos de ação semelhantes à combinação padrão de 5-FU/LV com relação à sobrevivência livre de progressão da doença e sobrevida global, bem como de melhor tolerabilidade entre os perfis de toxicidade avaliados^(15,17-18). Isto se explica porque esses fármacos passam por processo de conversão enzimática, transformando em fluorouracil (antimetabólito), que, quando absorvido pelo organismo, retarda o crescimento do tecido tumoral. Esse regime revelou-se, nos estudos avaliados, como uma das opções de tratamento ambulatorial do câncer colorretal, devido à capacidade de redução das complicações e desconfortos associados à terapia intravenosa⁽¹⁷⁻¹⁸⁾.

Ademais, pode-se verificar, também, que para o tratamento do câncer colorretal, a oxaliplatina e o irinotecano foram fármacos eficientes quando empregados como monodroga ou associados às fluoropirimidinas (intravenosa ou oral), constituindo-se como regimes quimioterápicos que atuam no tratamento de primeira e segunda linha do câncer colorretal, em especial, nos estágios mais avançados. Na realidade, evidenciou-se que a combinação destes fármacos com 5-FU e o LV, constituídos pelos regimes quimioterápicos, a saber, FOLFOX, FOLFIRI, FOLFOXIRI, na terapia intravenosa, aumenta expressivamente a resposta do tratamento e a sobrevida de pacientes, se comparados com a utilização do 5-FU e LV sozinhos⁽²⁹⁾. O mesmo

ocorreu com a combinação de Capecitabina, via oral, com oxaliplatina e irinotecano, demonstrado pelos regimes XELOX e XELIRI^(5-6,15).

Quanto às taxas de neutropenia nos estudos analisados, constatou-se que a incidência destas diferiu entre os diversos estudos em quatro graus, até mesmo para o mesmo tipo de regime quimioterápico utilizado, podendo estar relacionados a múltiplos fatores clínicos de pacientes, como idade, desnutrição, presença de comorbidades, estágio clínico avançado, doença sistêmica não controlada e número de aplicações prévias de quimioterapia⁽¹⁹⁾. No entanto, destaca-se que os dados relativos à ocorrência não foram clarificados em todos os graus nessas pesquisas, embora seja importante ratificar, novamente, que a neutropenia tenha sido a principal alteração hematológica relatada em 12 delas.

Diante da escassez encontrada da participação do enfermeiro quanto à produção do conhecimento acerca do cuidado ao paciente neutropênico, recomenda-se que este profissional, em contato direto na prática com o paciente com câncer colorretal, envolva-se mais no desenvolvimento e aperfeiçoamento de pesquisas na área. É preciso que o enfermeiro se mantenha atualizado sobre as pesquisas a respeito e abandone, também, a condição de ser apenas um consumidor delas, assumindo o papel de produtor de protocolos de enfermagem para o cuidado a esses pacientes oncológicos. Recomenda-se, neste sentido, que a enfermagem também se envolva na avaliação de pacientes e dos resultados dos exames laboratoriais a cada ciclo de quimioterapia, orientando os mesmos sobre complicações e eventuais cuidados que necessitam ser realizados no aparecimento da neutropenia⁽³⁰⁾.

Propõe-se, por esta revisão, o desenvolvimento de estudos que também testem as associações de variáveis referentes às características individuais e fatores clínicos de pacientes, como idade, estadiamento, regime quimioterápico utilizado, presença de comorbidades, entre outros. Além do mais, esta revisão denota relevância pela síntese do conhecimento acerca

da incidência de neutropenia induzida por quimioterapia em pacientes com câncer colorretal, fornecendo orientações aos profissionais de enfermagem sobre taxas para implementação de medidas preventivas e de detecção precoce que sejam possíveis de serem realizadas na prática clínica, a fim de melhorar os resultados do tratamento, bem como prognóstico e assistência prestada ao paciente.

Conclusão

Os estudos evidenciaram que a neutropenia em pacientes com câncer colorretal em tratamento quimioterápico tem incidência baixa em diferentes graus, apesar das associações significativamente alta das taxas de neutropenia, como o evento adverso mais comum nos diferentes regimes analisados.

Agradecimentos

Ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico, pela concessão da bolsa de produtividade em pesquisa para Namie Okino Sawada, processo nº 302271/2016-3.

Colaborações

Barbosa RFM contribuiu na concepção do projeto, análise dos dados e redação do artigo. Toneti BF participou da análise dos dados e redação do artigo. Avelar JMP, Baviera AF e Okino L colaboraram com coleta e análise dos dados. Sawada NO auxiliou na revisão crítica relevante do conteúdo intelectual e aprovação da versão final a ser publicada.

Referências

1. Freire MEM, Costa SFG, Lima RAG, Sawada NO. Health-related quality of life of patients with cancer in palliative care. *Text Contexto Enferm.* 2018; 27(2):1-13. doi: dx.doi.org/10.1590/0104-070720180005420016
2. Nicolussi AC, Sawada NO, Cardozo FMC, Andrade V, Paula JM. Health-related quality of life of cancer patients undergoing chemotherapy. *Rev Rene.* 2014; 15(1):132-40. doi: http://dx.doi.org/10.15253/2175-6783.2014000100017
3. Toneti BF, Paula JM, Nicolussi AC, Sawada NO. Health-related quality of life of the elderly with cancer in adjuvant treatment. *Rev Rene.* 2014; 15(6):1030-8. doi: dx.doi.org/10.15253/2175-6783.2014000600017
4. Munemoto Y, Kanda M, Ishibashi K, Hata T, Kobayashi M, Hasegawa J, et al. Capecitabine and oxaliplatin combined with bevacizumab are feasible for treating selected Japanese patients at least 75 years of age with metastatic colorectal cancer. *BMC Cancer.* 2015; 15:786. doi: doi.org/10.1186/s12885-015-1712-0
5. Pectasides D, Papaxoinis G, Kalogeras KT, Eleftheraki AG, Xanthakis I, Makatsoris T, et al. XELIRI-bevacizumab versus FOLFIRI-bevacizumab as first-line treatment in patients with metastatic colorectal cancer: a Hellenic Cooperative Oncology Group phase III trial with collateral biomarker analysis. *BMC Cancer.* 2012; 12:271. doi: doi.org/10.1186/1471-2407-12-271
6. Tsuji Y, Satoh T, Tsuji A, Muro K, Yoshida M, Nishina T, et al. First-line sunitinib plus FOLFIRI in Japanese patients with unresectable/metastatic colorectal cancer: a phase II study. *Cancer Sci.* 2012; 103(8):1502-7. doi: https://doi.org/10.1111/j.1349-7006.2012.02320.x
7. Martins AVC, Didier MEV. Neutropenia febril. In: Fonseca RP, Coelho OFL. *Urgências oncológicas no pronto-socorro: uma abordagem para o clínico.* São Paulo: Atheneu; 2015. p.187-96.
8. Yoshida Y, Hoshino S, Aisu N, Mogi A, Yamada T, Kojima D, et al. Can grade 2 neutropenia predict the risk of grade 3 neutropenia in metastatic colorectal cancer patients treated with chemotherapy? *Support Care Cancer.* 2015; 23(6):1623-7. doi: https://doi.org/10.1007/s00520-014-2518-3
9. Mendes KDS, Silveira RCCP, Galvão CM. Revisão integrativa: método de pesquisa para a incorporação de evidências na saúde e na enfermagem. *Texto Contexto Enferm.* 2008; 17(4):756-64. doi: http://dx.doi.org/10.1590/S0104-07072008000400018

10. Fineout-Overholt E, Stillwell SB. Asking compelling, clinical questions. In: Melnyk BM, Fineout-Overholt E. Evidence-based practice in nursing & healthcare: a guide to best practice [Internet]. 2011 [cited Jan. 19, 2019]. Available from: <http://file.zums.ac.ir/ebook/208-Evidence-Based%20Practice%20in%20Nursing%20&%20Health-care%20-%20A%20Guide%20to%20Best%20Practice,%20Second%20Edition-Be.pdf>
11. Ursi ES, Galvão CM. Prevenção de lesões de pele no perioperatório: revisão integrativa da literatura. *Rev Latino-Am Enfermagem*. 2006; 14(1):124-31. doi: [dx.doi.org/10.1590/S0104-11692006000100017](https://doi.org/10.1590/S0104-11692006000100017)
12. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. The PRISMA Group 2009. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA Statement. *PLoS Med*. 2009; 6(6):e1000097. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1000097>
13. Nishina T, Takano Y, Denda T, Yasui H, Takeda K, Ura T, et al. A phase ii clinical study of mFOLFOX6 plus bevacizumab as first-line therapy for Japanese advanced/recurrent colorectal cancer patients. *Jpn J Clin Oncol*. 2013; 43(11):1080-6. doi: <https://doi.org/10.1093/jjco/hyt127>
14. Kim S, Dobi E, Jary M, Monnien F, Curtit E, Nguyen T, et al. Bifractionated CPT-11 with LV5FU2 infusion (FOLFIRI-3) in combination with bevacizumab: clinical outcomes in first-line metastatic colorectal cancers according to plasma angiopoietin-2 levels. *BMC Cancer*. 2013; 13:611. doi: <https://doi.org/10.1186/1471-2407-13-611>
15. Uygyn K, Bilici A, Kaya S, Ustaalioglu BBO, Yildiz R, Temiz S, et al. Xeliri plus bevacizumab compared with folfiri plus bevacizumab as first-line setting in patients with metastatic colorectal cancer: experiences at two-institutions. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2013; 14(4):2283-8. doi: <http://dx.doi.org/10.7314/APJCP.2013.14.4.2283>
16. Sobrero A, Ackland S, Clarke S, Perez-Carrión R, Chiara S, Gapski J, et al. Phase IV study of bevacizumab in combination with infusional fluorouracil, leucovorin and irinotecan (FOLFIRI) in first-line metastatic colorectal cancer. *Oncology*. 2009; 77(2):113-9. doi: <https://doi.org/10.1159/000229787>
17. Shigeta K, Hasegawa H, Okabayashi K, Tsuruta M, Ishii Y, Endo T, et al. Randomized phase II trial of TEGAFIRI (tegafur/uracil, oral leucovorin, irinotecan) compared with FOLFIRI (folinic acid, 5-fluorouracil, irinotecan) in patients with unresectable/recurrent colorectal cancer. *Int J Cancer*. 2016; 139(4):946-54. doi: <https://doi.org/10.1002/ijc.30127>
18. Kim CA, Spratlin JL, Armstrong DE, Ghosh S, Mulder KE. Efficacy and safety of single agent or combination adjuvant chemotherapy in elderly patients with colon cancer: a Canadian cancer institute experience. *Clin Colorectal Cancer*. 2014; 13(3):199-206. doi: <https://doi.org/10.1016/j.clcc.2014.06.002>
19. Roque VMN, Forones NM. Avaliação da qualidade de vida e toxicidades em pacientes com câncer colorretal tratados com quimioterapia adjuvante baseada em fluoropirimidinas. *Arq Gastroenterol*. 2006; 43(2):94-101. doi: [dx.doi.org/10.1590/S0004-28032006000200007](https://doi.org/10.1590/S0004-28032006000200007)
20. Terazawa T, Nishitani H, Kato K, Hashimoto H, Akiyoshi K, Ito Y, et al. Phase II study of cetuximab with irinotecan for KRAS wild-type colorectal cancer in Japanese patients. *Asia Pac J Clin Oncol*. 2015; 13(2):132-7. doi: <https://doi.org/10.1111/ajco.12405>
21. Loupakis F, Cremolini C, Masi G, Lonardi S, Zagonel V, Salvatore L, et al. Initial therapy with FOLFOXIRI and bevacizumab for metastatic colorectal cancer. *N Eng J Med*. 2014; 371(17):1609-18. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1403108>
22. Shimizu T, Satoh T, Tamura K, Ozaki T, Okamoto I, Fukuoka M et al. Oxaliplatin/fluorouracil/leucovorin (FOLFOX4 and modified FOLFOX6) in patients with refractory or advanced colorectal cancer: post-approval Japanese population experience. *Int J Clin Oncol*. 2007; 12(3):218-23. doi: doi.org/10.1007/s10147-007-0658-x
23. Rosati G, Cordio S. Single-agent irinotecan as second-line weekly chemotherapy in elderly patients with advanced colorectal cancer. *Tumori*. 2006; 92(4):290-4. doi: <https://doi.org/10.1177/030089160609200405>

24. Huang J, Yen C, You Y, Wang C, Lan Y, Lai C, et al. Decreasing dosage of irinotecan, 5-fluorouracil (5-FU) and leucovorin (LV) in the treatment of advanced and/or metastatic colorectal cancer: a phase II study. *Chang Gung Med J* [Internet]. 2006 [cited 2018 Apr 29]; 29:297-305. Available from: <http://cgmj.cgu.edu.tw/2903/290311.pdf>
25. Souglakos J, Androulakis N, Syrigos K, Polyzos A, Ziras N, Athanasiadis A, et al. FOLFOXIRI (folinic acid, 5-fluorouracil, oxaliplatin and irinotecan) vs FOLFIRI (folinic acid, 5-fluorouracil and irinotecan) as first-line treatment in metastatic colorectal cancer (MCC): a multicenter randomised phase III trial from the Hellenic Oncology Research Group (HORG). *Br J Cancer*. 2006; 94(6):798-805. doi: <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6603011>
26. Deenen MJ, Meulendijks D, Cats A, Sechterberger MK, Severens JL, Boot H, et al. Upfront genotyping of dpyd 2a to individualize fluoropyrimidine therapy: a safety and cost analysis. *J Clin Oncol*. 2016; 34(3):227-34. doi: <https://doi.org/10.1200/JCO.2015.63.1325>
27. Nascimento TG, Andrade M, Oliveira RA, Almeida AM, Gozzo TO. Neutropenia: occurrence and management in women with breast cancer receiving chemotherapy. *Rev Latino-Am Enfermagem*. 2014; 22(2):301-8. doi: <http://dx.doi.org/10.1590/0104-1169.3305.2416>
28. Tan X, Wen Q, Wang R, Chen Z. Chemotherapy-induced neutropenia and the prognosis of colorectal cancer: a meta-analysis of cohort studies. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2017; 17(11):1077-85. doi: <dx.doi.org/10.1080/14737140.2017.1380521>
29. Vasile E, Masi G, Fornaro L, Cupini S, Loupakis F, Bursi S, et al. A multicenter phase II study of the combination of oxaliplatin, irinotecan and capecitabine in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *Br J Cancer*. 2009; 100(11):1720-4. doi: <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6605075>
30. Koutras AK, Kalofonos HP. Myelotoxicity in cancer patients treated with chemotherapy: negative or positive prognostic factor? *Clin Cancer Res*. 2008; 14(22):7579. doi: <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-08-1519>