

**MINISTÉRIO DA SAÚDE
INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA
COORDENAÇÃO DE ENSINO**

Isabel Rebecca Melo Albino

**Elaboração de um instrumento para monitoramento de reações adversas graves em
pacientes com câncer de cólon e reto em tratamento quimioterápico.**

Rio de Janeiro – RJ

2022

Isabel Rebecca Melo Albino

Elaboração de um instrumento para monitoramento de reações adversas graves em pacientes com câncer de cólon e reto em tratamento quimioterápico.

Trabalho de conclusão de residência apresentado ao Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva – INCA. Sob orientação de Erika da Silva Magliano, e coorientação de Marcelle Jacomelli Ramos.

Rio de Janeiro – RJ

2022

AGRADECIMENTOS

Nessa longa jornada da Residência Multiprofissional em Oncologia, coloquei à prova habilidades e conhecimentos aprendidos durante minha formação como farmacêutica. A tomada de decisões, a comunicação interpessoal, o espírito coletivo, e a determinação, que sempre me acompanharam, me trouxeram até esse momento final de trabalho de conclusão de residência. Muitos cruzaram meu caminho durante esse período, dos quais nunca esquecerei, e serei eternamente grata. Deus foi a minha principal fortaleza, sendo meu refúgio nas horas difíceis e a minha alegria e luz diária. A minha mãe continuou sendo orientação nessa caminhada, com conselhos e exemplo de persistência e profissionalismo. A família foi o porto seguro que, apesar de estarem longe, nunca saíram do meu coração. Agradeço aos meus amigos de turma, que compartilhando momentos e histórias durante esses dois anos, tornaram tudo muito mais leve. Agradeço ao meu namorado e grande amor Manassés, por toda compreensão nas horas de estudo e apoio em todos os momentos. A minha orientadora Erika Magliano e coorientadora Marcelle Jacomelli todo meu carinho e admiração por abrilhantarem esse trabalho com maestria.

*SONHAR É ACREDITAR, E NUNCA DEVEMOS DEIXAR ISSO. NO ENTANTO,
PERCEBER O PRESENTE É SONHAR ACORDADO E SORRIR, SABENDO, QUE O
AGORA JÁ É ESPECIAL O BASTANTE.*

Isabel Rebecca Melo Albino

RESUMO

Introdução: O câncer de cólon e reto (CCR) é o quarto tipo de neoplasia mais frequente no mundo, sendo sua ocorrência mais comum na sexta década de vida. Suas modalidades de tratamento incluem: cirurgia, radioterapia, quimioterapia e imunoterapia. A quimioterapia é o principal tratamento que consiste no uso de antineoplásicos administrados principalmente, por via sistêmica (endovenosa). Tais fármacos podem provocar diversas reações adversas de diferentes gravidades, podendo comprometer o tratamento, e até levar ao óbito. **Objetivo:** Elaboração de um instrumento de monitoramento de reação adversa grave ao medicamento em pacientes em tratamento quimioterápico para câncer de cólon e reto. **Método:** Trata-se de um estudo com abordagem qualitativa e quantitativa. O trabalho foi dividido em três momentos, em que o primeiro consistiu em revisão de literatura com artigos que continham os medicamentos para CCR e suas respectivas reações adversas, a segunda parte foi a criação do formulário baseado na análise desses dados, e a terceira utilizou-se a utilização da metodologia Delphi para consenso e validação do formulário. **Resultados:** Ao todo foram utilizados 64 artigos encontrados na literatura para primeira etapa do estudo. No total, 20 tipos diferentes de protocolos foram reunidos, sendo os mais frequentes: FOLFOX + Bevacizumabe (16,9%), seguido de FOLFIRI + Bevacizumabe (14,2%), e FOLFOX (13,5%). Suas respectivas reações adversas graves foram: neutropenia e diarreia; neuropatia periférica, hipertensão arterial e neutropenia; e neutropenia, toxicidade hematológica e diarreia. As considerações dos especialistas foram fundamentais para a construção de um formulário mais robusto na terceira etapa. **Conclusão:** Desta forma, a identificação precoce de reações graves em seus estágios iniciais de apresentação para pacientes portadores do câncer de cólon e reto revela-se de extrema importância. Além disso, acredita-se que posteriormente os resultados oriundos da utilização desse instrumento possam contribuir para a melhoria do cuidado farmacêutico e do fortalecimento de ações de segurança do paciente e de farmacovigilância em oncologia.

Descritores: Neoplasia do Reto; Neoplasia do Cólon; Quimioterapia; Efeitos adversos; Reações Adversas; Toxicidade.

ABSTRACT

Introduction: Colon and rectal cancer (CRC) is the fourth most frequent type of neoplasm in the world, with its most common occurrence in the sixth decade of life. Its treatment modalities include surgery, radiotherapy, chemotherapy and immunotherapy. Chemotherapy is the main treatment that consists of the use of antineoplastic drugs, mainly administered systemically (intravenously). Such drugs can cause several adverse reactions of different severity, which may compromise the treatment, and even lead to death. **Objective:** Development of an instrument to monitor severe adverse drug reaction in patients undergoing chemotherapy treatment for colon and rectal cancer. **Method:** This is a study with a qualitative and quantitative approach. The work was divided into three stages, in which the first consisted of a literature review with articles that contained the drugs for CRC and their respective adverse reactions, the second part was the creation of the form based on the analysis of these data, and the third used the use of the Delphi methodology for consensus and validation of the form. **Results:** Altogether, 64 articles were utilized in the first stage of the study. In total, 20 different types of protocols were gathered, the most frequent ones being: FOLFOX + Bevacizumab (16,9%), followed by FOLFIRI + Bevacizumab (14,2%), and FOLFOX (13,5%). Their respective severe adverse reactions were: neutropenia and diarrhea; peripheral neuropathy, arterial hypertension and neutropenia; as of FOLFOX: neutropenia, hematological toxicity and diarrhea. The professionals' considerations were fundamental for the construction of a more robust form. **Conclusion:** Early identification of severe reactions in their initial stages of presentation for patients with colon and rectal cancer is extremely important. In addition, it is believed that later the results from the use of this instrument can contribute to the improvement of pharmaceutical care and the strengthening of patient safety actions and pharmacovigilance in oncology

Keywords: Rectal cancer; Colon cancer; Chemotherapy; Adverse effects; Adverse reactions; Toxicity.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AND	Operador Booleano “E”
CID	Classificação Internacional de Doenças
CCR	Câncer de Cólon e Reto
CTCAE	Critérios de Terminologia Comum para Efeitos Adversos (Common Terminology Criteria for Adverse Events)
DM	Diabetes Mellitus
DPD	Dihidropirimidina Desidrogenase
EGFR	Fator de Crescimento Epidérmico
HAS	Hipertensão Arterial Sistêmica
HB	Hemoglobina
INCA	Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva
IVC	Índice de Validade de Conteúdo
LV	Leucovorin ou Ácido folínico
OMS	Organização Mundial de Saúde
OR	Operador Booleano “OU”
PRM	Problemas Relacionados a Medicamento
PS	Condição de Desempenho (<i>Performance Status</i>)
RAM	Reações Adversas a Medicamento
RXT	Radioterapia
SOBRAFO	Sociedade Brasileira de Farmacêuticos em Oncologia
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TGI	Trato Gastrointestinal
TNM	Classificação de Tumores Malignos
VEGF	Fator de Crescimento Endotelial Vascular (Vascular Endothelial Growth Fator)
5-FU	5-Fluorouracil

SUMÁRIO

1 - INTRODUÇÃO	8
2 - OBJETIVOS	11
2.1 - OBJETIVO GERAL	11
2.2 - OBJETIVOS ESPECÍFICOS	11
3 - JUSTIFICATIVA	12
4 - PROCEDIMENTOS METODOLÓGICOS	13
5 - RESULTADOS	17
6 - DISCUSSÃO	27
7 - CONCLUSÃO	32
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	33
APÊNDICE 1	40
APÊNDICE 2	43

1 – INTRODUÇÃO

Câncer é o nome dado a um conjunto de mais de 100 doenças que têm em comum o crescimento desordenado de células que invadem os tecidos e órgãos, podendo se espalhar para outras regiões do corpo (metástase)¹. O termo câncer de cólon e reto (CCR) é um tipo de neoplasia que abrange os tumores que se iniciam na parte do intestino grosso (cólon) e no reto (final do intestino, e ânus). Ele é passível de tratamento e, na maioria dos casos, é curável, quando detectado precocemente e nos estágios iniciais da doença².

O Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA) estima que para cada ano do triênio 2020-2022, sejam diagnosticados 41.010 novos casos de CCR no Brasil, (20.540 em homens e 20.470 em mulheres). Esses valores correspondem a um risco estimado de 19,63 casos novos a cada 100 mil homens e 19,03 para cada 100 mil mulheres³.

Os principais fatores de risco para CCR são: idade igual ou acima de 50 anos, obesidade, inatividade física, tabagismo prolongado, alto consumo de carne vermelha ou processada, consumo excessivo de álcool e alimentação pobre em frutas e fibras. Vale ressaltar, que existem fatores de origem hereditária que também podem contribuir para incidência desse tipo de câncer, os quais incluem: histórico familiar de CCR e/ou pólipos adenomatosos, algumas condições genéticas como a polipose adenomatosa familiar, histórico de doença inflamatória intestinal crônica (colite ulcerativa ou doença de Crohn) e diabetes⁴.

As modalidades terapêuticas para o tratamento do CCR compreendem: cirurgia, radioterapia, quimioterapia e imunoterapia. Embora a cirurgia seja o principal tratamento, ela pode ser precedida pela radioterapia, para redução do tumor, ou ser concomitante a ela, na chamada terapia adjuvante. Essas terapias em combinação podem permitir um ganho na sobrevida do paciente⁵. A quimioterapia é uma das modalidades mais utilizadas nesse tipo de câncer, e consiste no uso de substâncias antineoplásicas, administradas principalmente por via sistêmica (endovenosa). Contudo, pode atingir indiscriminadamente todas as células do organismo, principalmente as células de rápida proliferação (de forma não seletiva), essa forma de tratamento produz reações adversas a medicamentos (RAM) indesejadas nos pacientes⁶. Já a terapia alvo molecular permite a modulação da resposta imunológica e o controle da cascata bioquímica envolvida na divisão celular, proporcionando a destruição de células neoplásicas e diminuindo a ocorrência de efeitos colaterais atrelados à quimioterapia⁷.

É importante salientar que a associação desses dois agentes (quimioterapia e imunoterapia) garante uma maior efetividade do tratamento⁸. O quimioterápico mais utilizado

para o tratamento do CCR é o 5-fluorouracil. Suas principais reações adversas são: leucopenia, trombocitopenia, anorexia, mucosite, estomatite, náusea, diarreia, vômito, alopecia, fotossensibilidade e hiperpigmentação⁹. Outros antineoplásicos muito utilizados para esse tratamento são: oxaliplatina, irinotecano, ácido folínico, e alguns anticorpos monoclonais, tais como: bevacizumabe, panitumumabe e cetuximabe¹⁰.

A neurotoxicidade cumulativa é o fator dose-limitante que causa grande desconforto ao paciente em uso de oxaliplatina. Ainda sobre esse fármaco podemos citar como reações adversas: mielossupressão, náuseas, vômitos, diarreias, neuropatias periféricas, parestesias e disestesia das mãos e dos pés, bem como da laringe e da mandíbula, tensão muscular prolongada e síndrome mão-pé¹¹.

As toxicidades mais comuns do irinotecano consistem em síndrome colinérgica aguda com diarreias, náuseas e vômitos¹¹. Quanto aos anticorpos monoclonais, as reações mais prevalentes com o uso do panitumumabe e cetuximabe são: problemas de pele, como erupção cutânea na face e no tórax, que em alguns casos pode levar a infecções. Outros efeitos podem incluir dores de cabeça, cansaço, febre e diarreia¹².

Essas reações adversas podem ser definidas como “qualquer resposta prejudicial ou indesejável, não intencional, a um medicamento, que ocorre nas doses usualmente empregadas no homem para profilaxia, diagnóstico, terapia da doença ou para a modificação de funções fisiológicas”¹³. Elas também estão relacionadas ao estado do paciente e ao estadiamento da doença, e é de fundamental importância que sejam prevenidas, evitando que danos irreversíveis, e até mesmo letais, sejam causados aos pacientes em quimioterapia¹⁴.

De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS), um sistema de farmacovigilância hospitalar é necessário para prevenir ou reduzir os efeitos nocivos apresentados pelos medicamentos, e conseqüentemente, melhorar as ações para a saúde pública. As unidades hospitalares necessitam de uma avaliação e/ou identificação de fatores que busquem prevenir problemas relacionados a medicamentos (PRM), dentre eles as RAMs, sendo o acompanhamento farmacoterapêutico um serviço farmacêutico relacionado à farmácia clínica que visa à segurança e efetividade do tratamento e melhoria de qualidade de vida^{15, 16}.

Entretanto, o problema encontrado muitas vezes, é a baixa adesão dos profissionais de saúde à notificação espontânea de casos suspeitos de reação adversa a medicamento (RAM), o que favorece a subnotificação. Isso ocorre por vários motivos, como por exemplo: dificuldade em reconhecer que o quadro clínico apresentado possa ser uma reação adversa ao

medicamento prescrito; o fato de prescritores acreditarem no sistema de aprovação e regulamentação de medicamentos como sendo totalmente seguros e desprovidos de danos; falta de tempo e dificuldade para interpretação dos termos usados em farmacovigilância^{17, 18}.

Portanto, diante desse cenário de reações adversas que podem interferir no tratamento e no prognóstico do paciente, torna-se muito importante a identificação de fatores e condições que possam levar à identificação precoce da reação adversa. Como tentativa de mudança desse quadro, esse estudo buscou criar um instrumento para monitoramento da ocorrência de RAM's, principalmente as formas graves, durante o tratamento de quimioterapia do paciente com CCR nos diferentes estádios da doença.

2 – OBJETIVOS

2.1 - Objetivo geral

Elaboração de um instrumento para monitoramento de reação adversa grave a medicamento em pacientes em tratamento quimioterápico para câncer de cólon e reto em diferentes estágios da doença.

2.2 – Objetivos específicos

- Pesquisar na literatura as RAMs atribuídas ao tratamento de quimioterapia para câncer de cólon e reto;
- Elaborar um instrumento com base nos dados coletados acima para monitoramento de reação adversa grave a medicamento nesses pacientes;
- Validar o instrumento através da técnica de consenso pelo método Delphi.

3 - JUSTIFICATIVA

O emprego da quimioterapia continua sendo a base do tratamento não só para CCR, como também para outras neoplasias, levando a uma maior taxa de resposta e sobrevida do paciente. Entretanto, este benefício às vezes pode ser ofuscado por RAMs/toxicidades que, se não controladas podem evoluir a eventos potencialmente fatais¹⁹.

Dessa maneira, um olhar mais cuidadoso e de maior conhecimento técnico sobre os protocolos de quimioterapia e das possíveis reações adversas de determinados medicamentos, aliado ao manejo adequado, faz com que a equipe multidisciplinar do cuidado esteja apta a intervir quando necessário. Isso faz com que o problema seja detectado precocemente, reduzindo danos ao paciente e custos pelos serviços de saúde, pela redução de internações por complicações e atrasos no tratamento²⁰.

Essa população de estudo foi escolhida, pois o CCR é muito prevalente na instituição do estudo, e não há disponível nenhum material ou instrumento validado que possa ser aplicado enquanto o paciente está em tratamento quimioterápico intravenoso para detecção da reação adversa.

Como perspectiva, há a intenção de que esse instrumento seja aplicado e empregado em atividades de farmácia clínica na instituição de estudo, em outra etapa. A aplicabilidade futura desse formulário possivelmente será realizada por um profissional farmacêutico, idealmente a cada ciclo de quimioterapia, ou quando houver mudança de protocolo, tanto para utilização ambulatorial quanto para internação. Desta forma, acredita-se que posteriormente os resultados oriundos da utilização desse instrumento possam contribuir para o aumento do cuidado farmacêutico de forma a fortalecer as ações de segurança do paciente e a farmacovigilância em oncologia.

4 - PROCEDIMENTOS METODOLÓGICOS

O método da pesquisa foi realizado em três etapas, com a finalidade de criação de um formulário de monitoramento de RAM adequado, que pudesse atender ao objetivo de busca e acompanhamento de RAM em pacientes com CCR. A partir dos resultados obtidos pela busca na literatura das reações adversas moderadas e graves, foi elaborada uma proposta de cuidado farmacêutico com foco no monitoramento de RAM, que poderá contribuir para o aumento da segurança do paciente em vigência de tratamento com antineoplásicos intravenosos e com o aprimoramento das atividades de farmácia clínica e farmacovigilância em oncologia na instituição. Trata-se de um estudo com abordagem qualitativa e quantitativa.

4.1 Busca na literatura de RAMs causadas pelos medicamentos para CCR

Na primeira etapa do trabalho realizou-se uma revisão de literatura. A estratégia de busca foi realizada nas bases de dados: Pubmed, Scielo e Web of Science. Esta foi composta por blocos, com utilização de descritores por assunto. O bloco 1 continha as palavras câncer, oncologia e câncer de cólon e reto, unidas pelo operador booleano “OR”. O bloco 2 (referente aos medicamentos) continha as palavras fluorouracil, oxaliplatina, irinotecano, ácido folínico, bevacizumabe, panitumumabe e cetuximabe, também unidas pelo operador booleano “OR” e o último bloco (3) com as palavras toxicidade, reação adversa e evento adverso, utilizando como ligação o mesmo operador booleano. Os três blocos foram unidos pelo operador booleano “AND”.

Não houve limite para idioma e para o tempo o limite foi de publicações dos últimos cinco anos. Quando a base permitia, a busca dos blocos foi realizada com as palavras em português e inglês.

A seleção dos artigos foi feita por meio de leitura de título e resumo para inclusão inicial relacionada à temática. Posteriormente os artigos foram lidos na íntegra para saber se contemplavam dados de reações adversas dos medicamentos para coleta. Os critérios de inclusão foram: artigos publicados com pacientes adultos, em tratamento quimioterápico para câncer de cólon e reto, utilizando os medicamentos acima especificados. Os critérios de exclusão foram estudos em pacientes pediátricos ou que tinham outra neoplasia como abrangência que não cólon e reto.

A análise dos artigos contemplou questões relacionadas ao estudo realizado: tipo de estudo, número de participantes (masculino e feminino), tipo de medicamentos (protocolos) utilizados e suas reações adversas e suas classificações.

De acordo com a classificação utilizada para RAM (Critérios de Terminologia Comum para Efeitos Adversos – CTCAE, Critérios da Sociedade Brasileira de Farmacêuticos em Oncologia - SOBRAFO e outros), agrupamos de acordo com o grau de severidade apresentado. Consideramos grau I (leve), II (moderado), III (grave), IV (grave com risco de morte) e V (fatal). Em seguida, o enfoque foi na passagem da reação moderada para a reação grave, visto que esta reação terá maior impacto na sobrevida e qualidade de vida dos pacientes.

4.2 Elaboração do formulário para monitoramento das RAMs

A partir dos dados, obtivemos elementos suficientes para a elaboração de um formulário de acompanhamento farmacoterapêutico, que pudesse auxiliar no monitoramento de reações adversas graves para pacientes com CCR em tratamento quimioterápico.

Com a coleta, foi possível prever um cenário com o tipo e intensidade de RAM que poderia ocorrer nessa população-alvo e nos colocar um passo à frente de um agravo à saúde. Depois de completo, esse formulário idealizado incluiu dados pessoais do paciente, classificação internacional de doenças (CID), bem como, comorbidades prévias, alergias, utilização de medicamentos em uso domiciliar, medicamentos antineoplásicos utilizados no tratamento, e reações adversas relatadas por esse paciente, assim como, suas gravidades. Além disso, ele contempla também os achados dos artigos, características que possam estar presentes sem que haja relato do paciente, mas que alerte para algum problema futuro. Utilizamos a classificação CTCAE para a construção dos itens mais frequentes de reação adversa grave (III e IV), identificando a passagem da reação moderada para grave.

4.3 Validação do formulário pelo Método Delphi

O formulário elaborado foi consolidado pelo Método Delphi, que consiste em validar cientificamente, informações de campo, diversos métodos e técnicas de coleta de dados por meio de opiniões de especialistas. Seu objetivo é obter o mais confiável consenso de um

grupo de especialistas, por meio de uma série de questionários intensivos, intercalados por *feedbacks* controlados de opiniões.

Assim, a partir desse desenvolvimento metodológico, o Delphi é compreendido como uma técnica sistemática para coletar a opinião, válida cientificamente, de especialistas sobre determinado assunto²¹. A pesquisa iniciou-se com a definição do problema objeto da pesquisa. Após, foram selecionados os especialistas da área do assunto problema (médicos e enfermeiros em oncologia), que, voluntariamente, desejariam participar da pesquisa. Na sequência, preparou-se o questionário, que foi distribuído aos especialistas (1ª rodada), tendo em vista obter o parecer do especialista com base em sua experiência e conhecimento. A partir do retorno dos questionários foram analisadas as respostas, buscando-se consenso da maior parte dos especialistas em relação ao assunto.

A partir desse ponto, poderia haver duas situações: (i) haver consenso (concordância) entre os especialistas, através da compilação de respostas e apresentação dos resultados finais do estudo; ou (ii) caso haja divergência entre as respostas dos especialistas, prepara-se o próximo questionário com os pontos divergentes (2ª rodada) e encaminha-se, novamente, o questionário aos especialistas para a obtenção do consenso. Assim, busca-se, através de questionários com os especialistas, obter o consenso, em relação ao assunto tratado. Dessa maneira, as concordâncias de opiniões dos especialistas sobre um assunto ocorrem sobre quatro pilares fundamentais, que são: (i) o anonimato dos participantes da pesquisa; (ii) a consulta aos especialistas para a coleta de dados; (iii) a aplicação de rodadas interativas e com *feedback*, de forma que os participantes possam rever suas opiniões e refletir sobre elas; (iv) a busca por consenso, oriunda da avaliação do ponto de vista levantado pelo grupo²².

Vale ressaltar que ainda não existe um consenso na academia sobre a quantidade ideal de participantes num grupo Delphi²³, mas a quantidade de especialistas envolvidos num grupo Delphi tem efeito direto no potencial de ideias a serem consideradas na geração de informações e na quantidade de informações com que o pesquisador pretende trabalhar²⁴. Utilizamos como parâmetro a escala de Likert, que costuma ser apresentada como uma espécie de tabela de classificação. As afirmativas são apresentadas e o respondente é convidado a emitir o seu grau de concordância com aquela frase. Para isso, ele deve marcar na escala, a resposta que mais traduz sua opinião. Dentre as opções de respostas, considerando a escala original de 5 pontos, teríamos: 1) discordo totalmente, 2) discordo, 3) indiferente (ou neutro), 4) concordo e 5) concordo totalmente²⁵. Vale ressaltar que além da escala de Likert,

cada protocolo continha um campo aberto onde o especialista poderia deixar sua opinião, sugestão, comentário ou crítica.

Para o preenchimento da pesquisa e avaliação do formulário, utilizamos a ferramenta do Google Form®, que foi enviado por email junto com o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) e uma carta de apresentação do estudo.

Todas as análises dos protocolos envolvidos no tratamento de câncer de cólon e reto e suas respectivas reações adversas foram feitas por programação computacional em Planilha Excel® e posteriormente reunida em um painel de controle simplificado (Dashboard), bem como os resultados do método Delphi.

Os benefícios dessa pesquisa podem ser diretos e indiretos, de forma que a utilização do instrumento elaborado neste trabalho pode servir de modelo não só para a instituição em estudo, mas para outras instituições que desejarem incluir em suas rotinas hospitalares, para pacientes que estejam em situação semelhante de tratamento, como também para benefício do próprio paciente ao permitir ter um maior acompanhamento de seu tratamento e de possíveis reações.

Com relação às questões éticas, a pesquisa foi submetida ao Comitê de Ética em Pesquisa da instituição, aprovada pelo processo 46884621.0.0000.5274 na data de 31/05/21. Os riscos da pesquisa são mínimos, visto que os dados dos especialistas são sigilosos e confidenciais.

5 – RESULTADOS

5.1 Busca na literatura de RAMs causadas pelos medicamentos para CCR

Na primeira etapa do trabalho, de revisão de literatura, foram encontrados 442 artigos pelo Pubmed, 154 pela Web of Science e nenhum pela base Scielo que não estivesse aparecido nas buscas anteriores. O fluxograma de captação dos artigos baseado na leitura por título, resumo e artigo completo encontra-se na Figura 1. Além desses, foram incluídos mais oito artigos a partir da leitura das referências dos artigos acima, totalizando 64 artigos²⁶⁻⁸⁹ incluídos para a revisão das reações adversas.

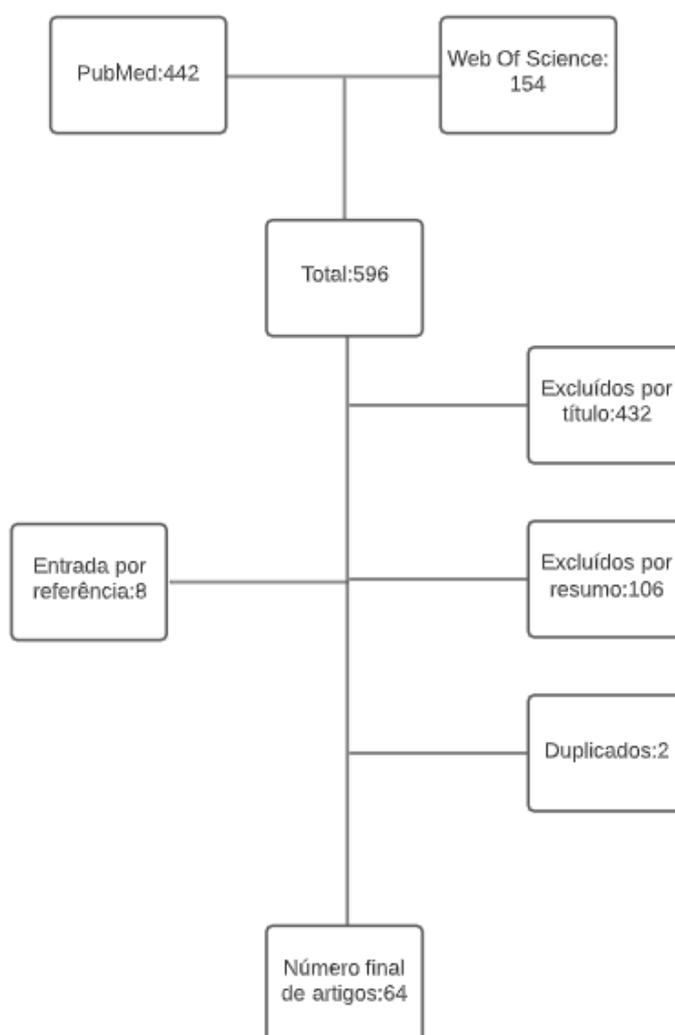


Figura 1 – Fluxograma de Seleção dos Artigos

Fonte: Elaboração da autora

Pela classificação dos tipos de estudos encontrados, a maioria foi de ensaios clínicos (48,4%), seguido por estudos transversais (25%), revisões sistemáticas (21,9%) e relatos de caso (4,7%).

Com relação à população dos artigos, todos eram adultos (>18 anos), e 94.826 foram o total de participantes dos 64 estudos. Dos estudos que especificaram o gênero a média foi de 48,7% para o feminino e 51,3% para o masculino, indicando uma distribuição relativamente homogênea (porém para apenas cerca de 13,8% dos participantes que foram classificados pelo gênero). A maior idade encontrada nos estudos foi de 87 anos.

Quanto à classificação das reações adversas encontradas nos artigos, 42 desses foram classificados de acordo com o CTCAE (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*), e 22 artigos não informaram a classificação das reações adversas encontradas.

Os protocolos pesquisados e coletados nos artigos foram os utilizados como tratamento quimioterápico para câncer de cólon e reto na instituição do estudo. No total, 20 tipos diferentes de protocolos foram reunidos (Quadro 1). Dentre eles os três principais, ou seja, que tiveram maior frequência foram: FOLFOX + Bevacizumabe (16,9%), seguido de FOLFIRI + Bevacizumabe (14,2%), e FOLFOX (13,5%). Juntos, esses três protocolos somam quase 45% dos protocolos utilizados nos artigos.

Quadro 1 – Protocolos utilizados na instituição para câncer de cólon e reto, frequência de aparecimento nos artigos e posologia dos medicamentos.

Protocolo	Frequência	Medicamento	Posologia	Regime
FOLFOX + BEVACIZUMABE	56 (16,9%)	5fluorouracil 5fluorouracil BI 46h Oxaliplatina Leucovorin Bevacizumabe	400mg/m ² 2400mg/m ² 85mg/m ² 400mg/m ² 5mg/kg ou 10mg/kg	D1e D15
FOLFIRI + BEVACIZUMABE	47 (14,2%)	5fluorouracil 5fluorouracil BI 46h Leucovorin Irinotecano Bevacizumabe	400mg/m ² 2400mg/m ² 200mg/m ² 180mg/m ² 5mg/kg ou 10mg/kg	
FOLFOX	45 (13,5%)	5fluorouracil 5fluorouracil BI 46h Oxaliplatina Leucovorin	400mg/m ² 2400mg/m ² 85mg/m ² 400mg/m ²	D1 e D15
BEVACIZUMABE	23 (6,9%)	Bevacizumabe	5mg/kg ou 10mg/kg	
CAPOX	21 (6,3%)	Oxaliplatina Capecitabina	130mg/m ² 1000mg/m ² 2x dia	D1e D21

Protocolo	Frequência	Medicamento	Posologia	Regime
FOLFOXIRI + BEVACIZUMABE	20 (6%)	5fluorouracil 5fluorouracil BI 46h Oxaliplatina Leucovorin Irinotecano Bevacizumabe	400mg/m ² 3200mg/m ² 85mg/m ² 400mg/m ² 150-165mg/m ² 5mg/kg ou 10mg/kg	D1 e D15
CETUXIMABE	13 (3,9%)	Cetuximabe	500mg/m ²	
IRINOTECANO + CETUXIMABE	13 (3,9%)	Irinotecano Cetuximabe	180mg/m ² 500mg/m ²	
IRINOTECANO + PANITUMUMABE	12 (3,6%)	Irinotecano Panitumumabe	180mg/m ² 6mg/kg	
FOLFOX + PANITUMUMABE	10 (3%)	5fluorouracil 5fluorouracil BI 46h Oxaliplatina Leucovorin Panitumumabe	400mg/m ² 2400mg/m ² 85mg/m ² 400mg/m ² 6mg/kg	
FOLFIRI + PANITUMUMABE	10 (3%)	5fluorouracil 5fluorouracil BI 46h Leucovorin Irinotecano Panitumumabe	400mg/m ² 2400mg/m ² 200mg/m ² 180mg/m ² 6mg/kg	
IRINOTECANO	9 (2,7%)	Irinotecano	350mg/m ² ou 300mg/m ²	D1 e D21
PANITUMUMABE	8 (2,4%)	Panitumumabe	6mg/m ²	D1 e D15
FOLFIRI + CETUXIMABE	8 (2,4%)	5fluorouracil 5fluorouracil BI 46h Leucovorin Irinotecano Cetuximabe	400mg/m ² 2400mg/m ² 200mg/m ² 180mg/m ² 500mg/m ²	
CAPOX + CETUXIMABE	8 (2,4%)	Oxaliplatina Capecitabina Cetuximabe	130mg/m ² 1000mg/m ² 2x dia 500mg/m ²	
FOLFOXIRI	8 (2,4%)	5fluorouracil 5fluorouracil BI 46h Oxaliplatina Leucovorin Irinotecano	400mg/m ² 2400mg/m ² 85mg/m ² 400mg/m ² 150-165mg/m ²	
FOLFIRI	7 (2,1%)	5fluorouracil 5fluorouracil BI 46h Leucovorin Irinotecano	400mg/m ² 2400mg/m ² 200mg/m ² 180mg/m ²	
CAPOX + BEVACIZUMABE	6 (1,9%)	Oxaliplatina Capecitabina Bevacizumabe	130mg/m ² 1000mg/m ² 2x dia 5mg/kg ou 10mg/kg	
FOLFOX + CETUXIMABE	5 (1,6%)	5fluorouracil 5fluorouracil BI 46h Oxaliplatina Leucovorin Cetuximabe	400mg/m ² 2400mg/m ² 85mg/m ² 400mg/m ² 500mg/m ²	
FOLFOXIRI + CETUXIMABE	3 (0,9%)	5fluorouracil 5fluorouracil BI 48h Oxaliplatina Leucovorin Irinotecano Cetuximabe	400mg/m ² 3200mg/m ² 85mg/m ² 400mg/m ² 150-165mg/m ² 500mg/m ²	

BI – Bomba infusional

Fonte: Elaboração da autora

Com relação às RAMs, no total, foram apresentadas 563 reações adversas (de todos os graus). As principais RAM's e suas graduações, independentemente da relação com os protocolos, foram: neutropenia graus III ou IV, diarreia graus I, II, III ou IV, anemia graus I e II, e neuropatia periférica graus I e II. O Quadro 2 mostra os protocolos coletados na pesquisa com suas respectivas reações adversas, sendo apresentadas as de maior gravidade, ou seja, graus III e IV.

Quadro 2 – Protocolos de Quimioterapia para CCR e Reações Adversas Graus III e IV

PROTOSCOLOS		REAÇÕES ADVERSAS GRAVES	
		III	IV
FOLFOX	NEUTROPENIA	X	X
	TOXICIDADE HEMATOLÓGICA	X	X
	DIARREIA	X	X
	PARESTESIA	X	X
	TOXICIDADE TGI	X	X
	SANGRAMENTO	X	
CETUXIMABE ISOLADO	ANEMIA	X	X
	ANOREXIA	X	X
FOLFOX + CETUXIMABE	TOXICIDADE CUTÂNEA	X	X
	DIARREIA	X	X
	NEUTROPENIA	X	X
	VÔMITO	X	
	FADIGA	X	
BEVACIZUMABE ISOLADO	SANGRAMENTO	X	X
	PROTEINÚRIA	X	X
	NEUROPATIA PERIFÉRICA	X	X
	DIARREIA	X	X
	RASH CUTÂNEO	X	X
	PERDA DE APETITE	X	X
FOLFOX + BEVACIZUMABE	NEUTROPENIA	X	X
	DIARREIA	X	X
	PERDA DE APETITE	X	X
PANITUMUMABE ISOLADO	NEUROPATIA PERIFÉRICA	X	X
	RASH CUTÂNEO	X	X
	NEUTROPENIA	X	X
	ESTOMATITE	X	X
	DIARREIA	X	X
	FADIGA	X	X

PROTOCOLOS	REAÇÕES ADVERSAS GRAVES		
	III	IV	
FOLFOX + PANITUMUMABE	PRURIDO	X	X
	NUTROPENIA	X	X
	ASTENIA	X	X
	CONJUNTIVITE	X	X
	PELE SECA	X	X
	DERMATITE	X	X
	RASH CUTÂNEO	X	X
	DIARREIA	X	X
IRINOTECANO ISOLADO	NEUTROPENIA	X	X
	DISPNÉIA	X	X
	NEUTROPENIA FEBRIL	X	X
	INSUFICIÊNCIA CARDÍACA	X	X
	TOXICIDADE CUTÂNEA	X	X
	INSUFICIÊNCIA RENAL	X	X
IRINOTECANO + PANITUMUMABE	ANEMIA	X	X
	PELE SECA	X	X
	LEUCOPENIA	X	X
IRINOTECAO + CETUXIMABE	NAUSEA	X	X
	VOMITO	X	X
	NEUTROPENIA	X	X
	ANOREXIA	X	X
	ANEMIA	X	X
	DIARREIA	X	X
	NEUTROPENIA FEBRIL	X	X
FOLFIRI	DIARREIA	X	X
	TOXICIDADE CUTÂNEA	X	X
	HIPERTENSÃO ARTERIAL	X	X
	NEUTROPENIA	X	X
FOLFIRI + BEVACIZUMABE	NEUROPATIA PERIFÉRICA	X	X
	HIPERTENSÃO ARTERIAL	X	X
	TROMBOEMBOLISMO ARTERIAL E VENOSO	X	X
	NEUTROPENIA	X	X
	SANGRAMENTO	X	X
	MUCOSITE	X	X
	DIARREIA	X	X

PROTOCOLOS	REAÇÕES ADVERSAS GRAVES		
	III	IV	
FOLFIRI + PANITUMUMABE	NEUTROPENIA	X	X
	NECROSE HEPÁTICA	X	X
	RASH CUTÂNEO	X	X
	CONJUNTIVITE	X	X
	NEUROPATIA PERIFÉRICA	X	X
	DERMATITE	X	X
	PRURIDO	X	X
	DIARREIA	X	X
FOLFIRI + CETUXIMABE	NEUTROPENIA	X	X
	VOMITO	X	X
	TOXICIDADE CUTÂNEA	X	X
	FADIGA	X	X
	DIARREIA	X	X
	NAUSEA	X	X
CAPOX	MUCOSITE	X	
	SÍNDROME MÃO PÉ	X	
	RASH CUTÂNEO	X	X
	NEUROPATIA PERIFÉRICA	X	X
CAPOX + BEVACIZUMABE	SEM REAÇÃO III E IV		
CAPOX + CETUXIMABE	RASH CUTÂNEO	X	
	DERRAME		X
FOLFOXIRI	NEUTROPENIA	X	X
	DIARREIA	X	X
	SANGRAMENTO	X	X
	FADIGA	X	X
	TOXICIDADE CUTÂNEA	X	X
FOLFOXIRI + CETUXIMABE	HIPERTENSÃO ARTERIAL	X	X
	TOXICIDADE CUTÂNEA	X	X
	SÍNDROME MÃO PÉ	X	X
FOLFOXIRI + BEVACIZUMABE	NEUTROPENIA	X	X
	NEUTROPENIA FEBRIL	X	X
	CONSTIPAÇÃO	X	X
	DIARREIA	X	X

Fonte: Elaborado pela autora

Nos protocolos mais prevalentes, as reações de grau III e IV principais foram: para FOLFOX com Bevacizumabe: neutropenia e diarreia; para FOLFIRI com Bevacizumabe: neuropatia periférica, hipertensão arterial e neutropenia; e para FOLFOX: neutropenia, toxicidade hematológica e diarreia.

5.2 Elaboração do formulário para monitoramento das RAMs

A elaboração do formulário de prevenção e busca ativa de reações adversas abrangeu, portanto, um total de 20 protocolos utilizados na instituição, contendo perguntas sobre possíveis reações que o paciente possa vir a apresentar, baseado no que foi encontrado no Quadro 2.

5.3 Validação do formulário pelo Método Delphi

Foram recrutados 21 participantes para a pesquisa, porém, mesmo após cumprimento dos três lembretes em um intervalo de 15 dias, só obtivemos resposta de 11 participantes com todos os dados preenchidos e TCLE assinados. Esse foi o total de especialistas incluídos para o consenso.

A primeira versão do formulário apresentou um total de 76 itens, no qual o índice de validade de conteúdo (IVC) global foi de 86,5% de aprovação (medida de concordância) pelos especialistas. Esse índice foi calculado pela soma dos itens de concordância (5 e 4) da escala de Likert de cada questão do formulário, e dividido pelo número total de participantes do estudo, ou seja, os 11 especialistas. Para a maioria dos itens que compõem o formulário o IVC foi maior que 80%, apresentando apenas 10 itens abaixo desse valor. Esses itens discordantes foram discutidos e resolvidos de acordo com os comentários sugeridos pelos especialistas (Quadro 3).

Depois de feito o formulário, esse foi enviado para os 11 participantes para uma segunda rodada, e o retorno foi de total concordância entre os participantes, que foram orientados a retornar caso discordassem de mais algum ponto. O formulário final encontra-se como Apêndice 1 e o TCLE como Apêndice 2.

Quadro 3 – Sugestões de Modificações do Formulário

SUGESTÕES	DISCORDÂNCIAS	RESOLUÇÃO
IDENTIFICAÇÃO DO PACIENTE		
Inclusão de município de residência, informação de <i>performance status</i> (PS) do paciente, cirurgia prévia do trato gastrointestinal, deficiência de dihidropirimidina desidrogenase (DPD) radioterapia prévia em pelve, presença de colostomia ou ileostomia.		Inclusão dos itens, vistos que podem influenciar no tratamento do paciente e em sua qualidade de vida.
FOLFOX		
Inclusão de item sobre neuropatia periférica		Item incluído como item 1D: “ <i>Tem sentido formigamento ou dormência nas mãos ou nos pés?</i> ” pois parestesia apareceu como reação moderada e grave.
Modificar item 1C: pergunta sobre temperatura corporal.	Trocar o Item 1C: “ <i>Tem percebido alguma alteração na temperatura corporal?</i> ” para “ <i>temperatura acima de 37,8°C</i> ”	Troca aceita. Item remodelado. Novo Item 1C: “ <i>Percebeu ou mediu a temperatura corporal acima de 37,8°C?</i> ”
CETUXIMABE ISOLADO		
Inclusão de item que contemple toxicidade cutânea		Inclusão do item, visto que é uma característica importante para esse medicamento, apesar dos artigos não terem apresentado grau grave desse tipo de reação. Novo Item 2B: “ <i>Apresentou manchas avermelhadas pelo corpo, pele descamada ou seca ou surgimento de lesão ou inflamação na pele?</i> ”
BEVACIZUMABE ISOLADO		
Alteração do item 4B: número de evacuações	Discordância no Item 4B: “ <i>Está apresentando mais do que 7 evacuações por dia?</i> ”. Sugestão de troca para “ <i>Está apresentando mais do que 4 evacuações por dia?</i> ”	Troca não aceita. O número de evacuações (detecção de grau de reação grave) foi baseado nos critérios CTCAE. Item mantido.
Reformulação do Item 4C para captar sangramento e outras alterações hematológicas	Discordância no Item 4C: “ <i>Apresentou manchas avermelhadas pelo corpo, pele descamada ou surgimento de lesão na pele?</i> ”. Sugestão de reformulação para: “ <i>Tem apresentado algum tipo de sangramento?</i> ”	Item 4C anterior mantido por frequência de aparecimento nos artigos e incluído novo item 4D: “ <i>Tem apresentado algum tipo de sangramento?</i> ”
Inclusão de item para observação de aumento de pressão arterial		Item incluído como Item 4E pois é uma reação adversa importante do medicamento, apesar de não ter sido relatado nos artigos como reações graves: “ <i>Teve algum episódio recente de pressão arterial acima de 16x10?</i> ”

SUGESTÕES	DISCORDÂNCIAS	RESOLUÇÃO
PANITUMUMABE ISOLADO		
Inclusão de item sobre paroníquia (infecção na pele ao redor da unha)		Inclusão do Item 6G: “Apresentou infecção na pele ao redor da unha?”
	Discordância no Item 6A: “Tem sentido formigamento ou dormência nas mãos ou nos pés?”	Mantido o item por falta de informações sobre discordância dos especialistas. Seguindo resultados dos estudos.
Alteração do item 6C: número de evacuações	Discordância no Item 6C: “Está apresentando mais do que 7 evacuações por dia?”. Sugestão de troca para “Está apresentando mais do que 4 evacuações por dia?”	Troca não aceita. O número de evacuações (detecção de grau de reação grave) foi baseado nos critérios CTCAE. Item mantido.
IRINOTECANO ISOLADO		
Inclusão de item para sintomas de síndrome colinérgica.		Sugestão não aceita, pois entendemos que essa condição já está contemplada nos outros itens.
	Discordância no Item 8B: “Apresentou manchas avermelhadas pelo corpo, pele descamada ou seca ou surgimento de lesão ou inflamação na pele?”	Mantido o item por falta de informações sobre discordância dos especialistas. Seguindo resultados dos estudos.
	Discordância no Item 8C: “Sente a respiração curta (cansaço) em repouso?”	Mantido o item por falta de informações sobre discordância dos especialistas. Seguindo resultados dos estudos.
FOLFIRI		
	Discordância no Item 11B: “Apresentou manchas avermelhadas pelo corpo, pele descamada ou seca ou surgimento de lesão ou inflamação na pele?”	Mantido o item por falta de informações sobre discordância dos especialistas. Seguindo resultados dos estudos.
FOLFIRI + BEVACIZUMABE		
	Discordância no Item 12A: “Tem apresentado coloração azul-arroxeadada na pele em alguma parte do corpo?”	Mantido o item por falta de informações sobre discordância dos especialistas. Seguindo resultados dos estudos.
Inclusão de item que contemple a condição de infarto do baço.		Sugestão não aceita pois o item é de difícil mensuração em um questionário.
CAPOX		
Inclusão de item sobre neuropatia periférica		Inclusão do item, visto que é importante nesse protocolo. Novo Item 15D: “Tem sentido formigamento ou dormência nas mãos ou nos pés?”
FOLFOXIRI		
Inclusão de itens que contemplem: toxicidade hepática, neuropatia periférica, náusea e vômitos.		Sugestão aceita apenas para o item de neuropatia periférica. Apesar de não constar como reação grave nos artigos para esse protocolo, apareceu para os outros com oxaliplatina. Item incluído como item 18G: “Tem sentido formigamento ou dormência nas mãos ou nos pés?”
FOLFOXIRI + BEVACIZUMABE		
	Discordância no Item 19A: “Apresenta constipação mesmo com o uso de laxativos ou enema?”	Mantido o item por falta de informações sobre discordância dos especialistas. Seguindo resultados dos estudos.
	Discordância no Item 19B: “Tem notado perda de peso ou de apetite significativa?”	Mantido o item por falta de informações sobre discordância dos especialistas. Seguindo resultados dos estudos.

6 – DISCUSSÃO

Como foram 64 artigos selecionados para o estudo, e com metodologias diferentes, alguns parâmetros não puderam ser coletados por falta de informação no artigo. Podemos exemplificar no que tange ao gênero da população em estudo. Apesar dessa variável ter sido informada apenas para cerca de 14% de todos os participantes, não houve uma diferença significativa entre os sexos, sendo essa informação corroborada pelo informado na estimativa mundial mais recente. Esta aponta para um milhão de novos casos de CCR em homens, sendo o terceiro tumor mais incidente entre todos os cânceres (risco estimado de 26,6/100mil) e 800 mil casos novos para as mulheres, sendo o segundo tumor mais frequente (risco estimado de 21,8\100 mil)³.

Esses valores não diferem muito da realidade brasileira, onde para cada ano no triênio 2020/2022 há um risco estimado de 19,63 casos novos a cada 100 mil homens e 19,03 para cada 100 mil mulheres. Ou seja, de um modo geral, o risco de desenvolver câncer colorretal ao longo da vida é um pouco menor nas mulheres do que nos homens; cerca de 1 em 23 (4,4%) para homens e 1 em 25 (4,1%) para mulheres⁹⁰.

O presente estudo teve como critério de inclusão indivíduos considerados adultos, visto que o CCR é uma neoplasia predominantemente de indivíduos idosos, sendo a maior idade encontrada nos artigos a de 87 anos. Isso reafirma que o diagnóstico de CCR, em 90% dos casos, ocorre em pacientes acima de 50 anos, variando a incidência de pacientes com idade inferior aos 40 anos entre apenas 2 a 6%⁹¹⁻⁹⁴.

Existem diversos tipos de tratamento para o câncer de colón e reto, devido a sua complexidade, dificuldade de detecção precoce (alguns sinais e sintomas comuns podem ser confundidos por outras comorbidades), capacidade funcional do indivíduo (escala ECOG/Zubrod) e o grau de estadiamento da doença (classificação TNM)⁹⁵.

Por esse motivo, o presente estudo selecionou 20 diferentes protocolos dentre os artigos coletados, para tratamento dessa neoplasia, todos esses em uso na instituição de ensino. Isso ocorre pela diversidade de tratamentos, considerando características individuais, perfil de toxicidade, preferências do paciente e protocolos terapêuticos institucionais⁹⁶.

Dentre os artigos recrutados para o estudo, verifica-se a prevalência do protocolo de tratamento FOLFOX. Esse é um dos mais prescritos, mesmo existindo versões modificadas. Em tratamentos para quimioterapia adjuvante de CCR usam-se quimioterápicos a base de fluoropirimidina (5 fluorouracil ou 5-FU) e ácido folínico no estágio II invasivo e para os

estágios mais avançados, adicionando aos dois medicamentos a oxaliplatina, chegando ao protocolo FOLFOX. As doses utilizadas geralmente são: Oxaliplatina 85mg/m² + ácido folínico 400 mg/m², seguidos de 5-FU 400mg/m² bolus + 5-FU 2400mg/m² por 46 horas, nesse caso, o paciente vai para casa com um infusor programado e repete o protocolo a cada 14 dias⁹⁷.

O benefício do FOLFOX também é evidenciado pela adição de oxaliplatina à infusão de 5-FU e ácido folínico produziu melhora a sobrevida livre de doença em três anos em comparação com o mesmo regime de 5-FU e ácido folínico administrados sozinhos⁹⁸.

Podemos citar as principais reações adversas provocadas pelo FOLFOX segundo os dados dos artigos coletados, que destacam a neutropenia e a diarreia. Isso se assemelha ao apresentado em um artigo com uso do FOLFOX, em que as toxicidades de grau III ou IV mais comuns foram neutropenia (29,4%), e diarreia (6,1%)⁹⁹.

Outro protocolo presente como resultado dessa pesquisa foi o FOLFIRI, que segundo o estudo de Liu e colaboradores, obteve uma média de sobrevida livre de progressão em torno de 4 meses e sobrevida global em torno de 11 meses como segunda linha de tratamento em pacientes com CCR e com mutação KRAS. E apresentam como reações adversas graves: toxicidade cutânea, diarreia, neutropenia, e em pequenos casos a hipertensão arterial. Essas mesmas reações encontradas no estudo de Liu e colaboradores se assemelham às encontradas em nossa revisão⁵⁷.

Algumas toxicidades particularmente relacionadas ao protocolo FOLFIRI são devidas à presença do irinotecano, que tem como toxicidades mais comuns: síndrome colinérgica aguda, náuseas, vômitos, diarreia, bem como mielossupressão¹⁰⁰.

Ainda como linha de tratamento para o CCR, utiliza-se a quimioterapia combinada com anticorpos monoclonais, dependendo do tipo de tumor. Na terapia para câncer de cólon e reto ganham destaque os medicamentos: bevacizumabe (age contra a proteína de fator de crescimento endotelial vascular – VEGF - sendo essa responsável pela angiogênese); o cetuximabe e o panitumumabe (agem nas proteínas que controlam o fator de crescimento epidérmico - EGFR)¹⁰¹.

As reações de maior gravidade do bevacizumabe nos artigos foram: sangramento, proteinúria, *rash* cutâneo, diarreia, indo de acordo com as mesmas reações apresentadas no estudo de Zhang e colaboradores, no qual diarreia, proteinúria, e hipertensão também são apresentadas como frequentes. Segundo o mesmo estudo, as reações do cetuximabe e do panitumumabe também foram relatadas, sendo mencionadas: *rash* cutâneo, hipomagnesemia,

diarreia, hepatotoxicidade e hipertensão⁸⁷, bem semelhantes às encontradas nos artigos selecionados.

Uma revisão sistemática apontou que analisando um subgrupo de pacientes que recebeu manutenção de tratamento com quimioterapia convencional como FOLFOX ou FOLFIRI, em combinação com anticorpos monoclonais (cetuximabe, panitumumabe e bevacizumabe), os pacientes obtiveram maior efetividade, principalmente com antineoplásicos combinados com o bevacizumabe, no que diz respeito a sobrevida global, e sobrevida livre de progressão da doença, em pacientes com câncer de colo e reto metastático. Em contrapartida, os protocolos de tratamento tradicionais para quimioterapia utilizando FOLFOX OU FOLFIRI em combinação com bevacizumabe demonstraram reações graves (III e IV) como hipertensão, evento trombotico arterial, e perfuração gastrointestinal³⁸, sendo tromboembolismo arterial grau III e hipertensão grau IV também encontrados nos artigos coletados.

Muitos esquemas de quimioterapia podem ser usados com finalidade paliativa, como é o caso do protocolo CAPOX (capecitabina + oxaliplatina), que se mostra uma terapia eficaz para pacientes com CCR metastático. A maioria dos efeitos adversos relacionados ao tratamento foram de intensidade leve a moderada. Os eventos adversos de grau III ou IV mais comuns relacionados a esse tratamento foram: neuropatia periférica sensorial (17%), diarreia (16%) e náusea ou vômitos (13%)¹⁰².

Em nosso estudo aplicamos a metodologia Delphi, uma técnica utilizada em muitos campos, inclusive na área da saúde, que é destinada para a criação de indicadores, modificação de instrumentos para realidade local e avaliação e coleta de dados^{103,104}.

Scarparo e colaboradores definiram a técnica de Delphi como um “método sistematizado de julgamento de informações, utilizado para obter consenso de especialistas sobre determinado tema, por meio de validações articuladas em fases ou ciclos”¹⁰⁴.

A análise estatística do método Delphi é necessária para verificar a evolução da tendência de consenso (concordância) entre os especialistas^{22,105,106}. Dessa maneira foi realizado o tratamento estatístico das respostas dos especialistas utilizando o índice de validade de conteúdo (IVC), o que segundo Alexandre e Coluci, é uma ferramenta estatística muito utilizado em estudos na área da saúde. No presente estudo o IVC global foi de 86,5% de aprovação (medida de concordância) pelos especialistas, estando esse acima do valor mínimo aceitável de 0,80¹⁰⁷.

Apesar de não existir um número de especialistas definido para o desenvolvimento do método^{103,108}, observamos uma adesão regular ao método, pois recrutamos 21 especialistas (enfermeiros e médicos), sendo que apenas 11 participaram dos questionamentos do formulário. Uma revisão de literatura realizada em 2013 sobre a utilização da técnica Delphi na área da saúde aponta que é recomendável um mínimo de sete especialistas¹⁰⁶ e que se estipula que 30-50% dos convidados não retornem o convite de colaboração^{106,108}, o que de fato, aconteceu em nosso estudo. Outro estudo reforça a ideia de que em torno de 50% dos participantes abandonam a pesquisa^{104,105}.

No entanto, apesar do número de especialistas respondentes ter sido menor do que o esperado, a troca de sugestões e questionamentos foi muito proveitosa, permitindo o enriquecimento e maior robustez do instrumento, já que tivemos a oportunidade de refletir sobre as colocações inseridas, sobre o que de fato seria importante captar ou não com o formulário.

Com a colaboração dos especialistas, pelo seu conhecimento técnico e expertise, alguns itens do formulário foram incluídos (itens cujas reações não foram relatadas com grau III ou IV nos estudos), mas que de alguma forma chamaram a atenção para o seu aparecimento, o que nos leva a monitorar para que não agrave.

Como exemplo, mesmo não sendo encontrada reação de neuropatia periférica para o protocolo FOLFOX em grau III ou IV pelos artigos, é comum o uso de oxaliplatina nesse protocolo causar tal reação²⁷. Por esse motivo, foi adicionado um item referente a essa reação no formulário final, sendo um dos itens abordados como sugestão pelos especialistas.

Além desse, temos também a inclusão de sangramento e hipertensão arterial para o medicamento bevacizumabe e paroníquia para o panitumumabe. Outros itens também foram modificados ou reestruturados de acordo com as sugestões. Itens bastante pertinentes também foram sugeridos e incluídos para a seção de identificação dos pacientes (*performance status*, município de residência e existência de comorbidades importantes para o monitoramento das toxicidades relacionadas aos medicamentos).

Alguns itens que tiveram opinião neutra ou um baixo grau de concordância (3, 2 e 1 da escala de Likert), não puderam ser analisadas mais profundamente por falta de informação dos especialistas. Houve preenchimento da escala de Likert, porém sem justificativa ou embasamento que permitisse a alteração ou exclusão do item. Nesses casos, seguimos o que encontramos como reações graves nos artigos para a formulação do instrumento.

Como limitações do nosso estudo, podemos destacar a falta de tempo e a sobrecarga de atribuições, que são apontadas como os principais motivos de não colaboração dos especialistas¹⁰⁴. Há uma vantagem de ter sido realizado de modo virtual, pois o método sem interação presencial evita o desvio de foco com deturpação da discussão²² e permite a interação entre pessoas de localidade distantes e redução dos custos necessários^{104,106}.

Adicionalmente, pretende-se utilizar esse instrumento em momento posterior na instituição, aplicando-o a cada ciclo de quimioterapia que o paciente vier a fazer. A utilização do uso da metodologia Delphi com os especialistas nesse trabalho, contribuiu muito para que o produto desse estudo fosse aperfeiçoado para melhor utilização.

7 – CONCLUSÃO

Esse trabalho demonstrou a importância de se criar um instrumento para atuação clínica do profissional farmacêutico de forma a contribuir para o monitoramento de reações adversas graves oriundas do tratamento antineoplásico em pacientes com câncer de cólon e reto. Além disso, a utilização do método Delphi se mostrou eficiente como ferramenta para elaboração desse formulário na área da saúde. Com esse trabalho também foi possível observar que o processo do cuidado e todas as decisões de tratamento devem considerar fatores como potenciais efeitos adversos do plano de tratamento, além de outras comorbidades, que sugerem outras terapias medicamentosas, sobretudo, vislumbrando a segurança do paciente.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER. **O que é câncer?** Disponível em: <https://www.inca.gov.br/o-que-e-cancer>. Acesso em: 04 Jan. 2022.
2. INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER. **Câncer de intestino**. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/tipos-de-cancer/cancer-de-intestino>. Acesso em: 04 Jan. 2022.
3. INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA. **Estimativa de 2020: incidência de câncer no Brasil**. Rio de Janeiro: INCA, 2019.
4. INSTITUTO ONCOGUIA. **Fatores de risco para o Câncer Colorretal**. Disponível em: <http://www.oncoguia.org.br/conteudo/fatores-de-risco-para-o-cancer-colorretal/7271/878/>. Acesso em: 04 Jan. 2022.
5. A.C. CAMARGO CANCER CENTER. **Câncer de Cólon e Reto**. Disponível em https://www.accamargo.org.br/sites/default/files/2020-08/cartilha_colon_reto.pdf. Acesso em: 13 Abr. 2021.
6. SAWADA, Namie Okino et al. Avaliação da qualidade de vida de pacientes com câncer submetidos à quimioterapia. **Revista da Escola de Enfermagem da USP**, v. 43, p. 581-587, 2009.
7. BIOREDBRASIL. **Entenda como funciona a terapia-alvo no tratamento do câncer**. Disponível em: <https://bioredbrasil.com.br/entenda-como-funciona-a-terapia-alvo-no-tratamento-do-cancer/>. Acesso em: 13 Abr. 2021.
8. MERCK SHARP AND DOHME. **Terapia de câncer combinada**. Disponível em: <https://www.msmanuals.com/pt-br/casa/cancer/prevencao-e-tratamento-do-cancer/terapia-de-cancer-combinada>. Acesso em: 10 Jan. 2022.
9. DO ESPÍRITO SANTO, Elizete Aparecida Rubira; VANZELER, Maria Luzinete Alves. Reações adversas ao tratamento com 5-fluouracil em pacientes portadores de câncer colorretal. **Cogitare Enfermagem**, v. 11, n. 2, 2006.
10. TONON, Lenita Maria; SECOLI, Silvia Regina; CAPONERO, Ricardo. Câncer colorretal: uma revisão da abordagem terapêutica com bevacizumabe. **Revista Brasileira de Cancerologia**, v. 53, n. 2, p. 173-182, 2007.
11. MELO, Marcela Maciel; CARDOSO, Rafael Marques; DA SILVA, Mario Jorge Sobreira. Reação adversa a medicamento: uma análise comparativa de protocolos utilizados para o tratamento do câncer colorretal. **Medicina (Ribeirão Preto, Online)**, v. 50, n. 4, p. 245-54, 2017.
12. INSTITUTO ONCOGUIA. **Terapia alvo para Câncer Colorretal**. Disponível em: <http://www.oncoguia.org.br/conteudo/terapiaalvo-para-cancer-colorretal/1721/180/>. Acesso em: 12 Abr. 2021.

13. SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE DE SÃO PAULO. **Reação Adversa à Medicamento**. Disponível em: <http://www.saude.sp.gov.br/ses/perfil/gestor/assistencia-farmaceutica/reacao-adversa-a-medicamento>. Acesso em: 18 Jan. 2022.
14. SOARES, Lenícia Cruz et al. A quimioterapia e seus efeitos adversos: relato de clientes oncológicos. **Cogitare Enfermagem**, v. 14, n. 4, p. 714-719, 2009.
15. ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. **Segurança dos medicamentos: um guia para detectar e notificar reações adversas a medicamentos. Porque os profissionais de saúde precisam entrar em ação**. Brasília: OPAS/OMS, 2004.
16. CAPUCHO, Helaine Carneiro et al. Monitoramento e Avaliação Farmacoterapêutica: o medicamento fez efeito? Qual. **Uso racional de medicamentos**, p. 1-7, 2016.
17. SALVO, Francesco et al. Adverse drug reactions related to amoxicillin alone and in association with clavulanic acid: data from spontaneous reporting in Italy. **Journal of antimicrobial chemotherapy**, v. 60, n. 1, p. 121-126, 2007.
18. ARRAIS, P. et al. Farmacovigilância hospitalar: como implantar. **Pharmácia Bras**, 2008.
19. INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER. **Ações de enfermagem para o controle do câncer: uma proposta de integração ensino-serviço** - 3. ed. atual. amp. – Rio de Janeiro: INCA, 2008.
20. MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Capacitação para implantação dos serviços de clínica farmacêutica**. Brasília: Ministério da Saúde, 2014.
21. DALKEY, Norman C. **The Delphi method: An experimental study of group opinion**. Rand Corp Santa Monica Calif, 1969.
22. MUNARETTO, Lorimar Francisco; CORRÊA, Hamilton Luiz; DA CUNHA, Júlio Araújo Carneiro. Um estudo sobre as características do método Delphi e de grupo focal, como técnicas na obtenção de dados em pesquisas exploratórias. **Revista de Administração da Universidade Federal de Santa Maria**, v. 6, n. 1, p. 9-24, 2013.
23. VERGARA, Sylvia Constant. **Métodos de pesquisa em administração**. Atlas, 2012.
24. HASSON, Felicity; KEENEY, Sinead; MCKENNA, Hugh. Research guidelines for the Delphi survey technique. **Journal of advanced nursing**, v. 32, n. 4, p. 1008-1015, 2000.
25. DALMORO, Marlon; VIEIRA, Kelmara Mendes. Dilemas na construção de escalas Tipo Likert: o número de itens e a disposição influenciam nos resultados?. **Revista gestão organizacional**, v. 6, n. 3, 2013.
26. AGHILI, Mahdi et al. Short-course versus long-course neoadjuvant chemoradiotherapy in patients with rectal cancer: preliminary results of a randomized controlled trial. **Radiation Oncology Journal**, v. 38, n. 2, p. 119, 2020.
27. ALI, Nadeen T.; MOHAMED, Amel A.; YOUSEF, Bashir A. The Incidence of

Oxaliplatin-Induced Peripheral Neurotoxicity at Khartoum Oncology Hospital: A Cross-Sectional Survey. **Asia-Pacific Journal of Oncology Nursing**, v. 7, n. 3, p. 266, 2020.

28. BAYOGLU, Ibrahim et al. Comparison of first-line bevacizumab in combination with mFOLFOX6 or XELOX in metastatic colorectal cancer. **JOURNAL OF BUON**, v. 20, 2015.

29. BOTREL, Tobias Engel Ayer et al. Efficacy and safety of bevacizumab plus chemotherapy compared to chemotherapy alone in previously untreated advanced or metastatic colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. **BMC cancer**, v. 16, n. 1, p. 1-19, 2016.

30. BRIDGEWATER, John A. et al. Systemic chemotherapy with or without cetuximab in patients with resectable colorectal liver metastasis (New EPOC): long-term results of a multicentre, randomised, controlled, phase 3 trial. **The Lancet Oncology**, v. 21, n. 3, p. 398-411, 2020.

31. CARRATO, Alfredo et al. First-line panitumumab plus FOLFOX4 or FOLFIRI in colorectal cancer with multiple or unresectable liver metastases: a randomised, phase II trial (PLANET-TTD). **European Journal of Cancer**, v. 81, p. 191-202, 2017.

32. CHEN, Eric X. et al. Effect of combined immune checkpoint inhibition vs best supportive care alone in patients with advanced colorectal cancer: the Canadian Cancer Trials Group CO. 26 Study. **JAMA oncology**, v. 6, n. 6, p. 831-838, 2020.

33. CHEN, Jianxin et al. Meta-analysis on the risk of fatal adverse events by bevacizumab, cetuximab, and panitumumab in 31 randomized trials including 25,000 patients with colorectal carcinoma. **Medicine**, v. 99, n. 25, 2020.

34. CORNELIO, Gerardo H. et al. BTH1677 in combination with cetuximab with and without irinotecan in patients with advanced metastatic colorectal cancer. **Colorectal Cancer**, v. 5, n. 3, p. 95-108, 2016.

35. CREMOLINI, Chiara et al. FOLFOXIRI plus bevacizumab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer: updated overall survival and molecular subgroup analyses of the open-label, phase 3 TRIBE study. **The Lancet Oncology**, v. 16, n. 13, p. 1306-1315, 2015.

36. CREMOLINI, Chiara et al. Activity and safety of cetuximab plus modified FOLFOXIRI followed by maintenance with cetuximab or bevacizumab for RAS and BRAF wild-type metastatic colorectal cancer: a randomized phase 2 clinical trial. **JAMA oncology**, v. 4, n. 4, p. 529-536, 2018.

37. CREMOLINI, Chiara et al. Upfront FOLFOXIRI plus bevacizumab and reintroduction after progression versus mFOLFOX6 plus bevacizumab followed by FOLFIRI plus bevacizumab in the treatment of patients with metastatic colorectal cancer (TRIBE2): a multicentre, open-label, phase 3, randomised, controlled trial. **The Lancet Oncology**, v. 21, n. 4, p. 497-507, 2020.

38. DA SILVA, Wânia Cristina et al. Comparative effectiveness and safety of monoclonal

antibodies (bevacizumab, cetuximab, and panitumumab) in combination with chemotherapy for metastatic colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. **BioDrugs**, v. 32, n. 6, p. 585-606, 2018.

39. DE TURSI, Michele et al. Skin toxicity evaluation in patients treated with cetuximab for metastatic colorectal cancer: a new tool for more accurate comprehension of quality of life impacts. **OncoTargets and therapy**, v. 10, p. 3007, 2017.

40. DOI, Toshihiko et al. Phase I study of TAS-102 and irinotecan combination therapy in Japanese patients with advanced colorectal cancer. **Investigational new drugs**, v. 33, p. 1068, 2015.

41. FERNANDEZ-MARTOS, Carlos et al. Preoperative chemotherapy in patients with intermediate-risk rectal adenocarcinoma selected by high-resolution magnetic resonance imaging: the GEMCAD 0801 Phase II Multicenter Trial. **The oncologist**, v. 19, n. 10, p. 1042, 2014.

42. GARCIA-AGUILAR, Julio et al. Effect of adding mFOLFOX6 after neoadjuvant chemoradiation in locally advanced rectal cancer: a multicentre, phase 2 trial. **The Lancet Oncology**, v. 16, n. 8, p. 957-966, 2015.

43. GEBREMEDHN, Endale Gebreegziabher; SHORTLAND, Peter John; MAHNS, David Anthony. The incidence of acute oxaliplatin-induced neuropathy and its impact on treatment in the first cycle: a systematic review. **BMC cancer**, v. 18, n. 1, p. 1-10, 2018.

44. GEBREMEDHN, Endale G.; SHORTLAND, Peter J.; MAHNS, David A. Variability of Oxaliplatin-Induced Neuropathic Pain Symptoms in Each Cycle and Its Implications on the Management of Colorectal Cancer Patients: A Retrospective Study in South Western Sydney Local Health District Hospitals, Sydney, Australia. **Journal of oncology**, v. 2019, 2019.

45. GRUENBERGER, T. et al. Bevacizumab plus mFOLFOX-6 or FOLFOXIRI in patients with initially unresectable liver metastases from colorectal cancer: the OLIVIA multinational randomised phase II trial. **Annals of Oncology**, v. 26, n. 4, p. 702-708, 2015.

46. HASEGAWA, Suguru et al. A multicenter phase 2 study on the feasibility and efficacy of neoadjuvant chemotherapy without radiotherapy for locally advanced rectal cancer. **Annals of surgical oncology**, v. 24, n. 12, p. 3587-3595, 2017.

47. HAYASHI, Naomi et al. The efficacy of oxaliplatin combination adjuvant chemotherapy for elderly patients with stage III colorectal cancer. **Nagoya Journal of Medical Science**, v. 82, n. 4, p. 603, 2020.

48. HURWITZ, Herbert I. et al. Phase II randomized trial of sequential or concurrent FOLFOXIRI-bevacizumab versus FOLFOX-bevacizumab for metastatic colorectal cancer (STEAM). **The oncologist**, v. 24, n. 7, p. 921, 2019.

49. LE HUY, Trinh et al. Efficacy and Toxicity of Folfoxiri for Patients with Metastatic Colorectal Cancer. **Open access Macedonian journal of medical sciences**, v. 7, n. 24, p. 4244, 2019.

50. IVESON, Timothy et al. 3-month versus 6-month adjuvant chemotherapy for patients with high-risk stage II and III colorectal cancer: 3-year follow-up of the SCOT non-inferiority RCT. **Health Technology Assessment (Winchester, England)**, v. 23, n. 64, p. 1, 2019.
51. IWAMOTO, S. et al. FOLFIRI plus bevacizumab as second-line therapy in patients with metastatic colorectal cancer after first-line bevacizumab plus oxaliplatin-based therapy: the randomized phase III EAGLE study. **Annals of Oncology**, v. 26, n. 7, p. 1427-1433, 2015.
52. JIA, Angela Y. et al. Sequential short-course radiation therapy and chemotherapy in the neoadjuvant treatment of rectal adenocarcinoma. **Radiation Oncology**, v. 14, n. 1, p. 1-6, 2019.
53. KAWAI, Sadayuki et al. Comparison of irinotecan and oxaliplatin as the first-line therapies for metastatic colorectal cancer: a meta-analysis. **BMC cancer**, v. 21, n. 1, p. 1-11, 2021.
54. KOTAKA, Masahito et al. Initial safety report on the tolerability of modified FOLFOX6 as adjuvant therapy in patients with curatively resected stage II or III colon cancer (JFMC41-1001-C2: JOIN trial). **Cancer chemotherapy and pharmacology**, v. 76, n. 1, p. 75-84, 2015.
55. KOUKAKIS, Reija et al. Skin toxicity and quality of life during treatment with panitumumab for RAS wild-type metastatic colorectal carcinoma: results from three randomised clinical trials. **Quality of Life Research**, v. 25, n. 10, p. 2645-2656, 2016.
56. LI, Xin-Xiang et al. Standard chemotherapy with cetuximab for treatment of colorectal cancer. **World Journal of Gastroenterology: WJG**, v. 21, n. 22, p. 7022, 2015.
57. LIU, Yuguo; LUAN, Lijuan; WANG, Xingli. A randomized Phase II clinical study of combining panitumumab and bevacizumab, plus irinotecan, 5-fluorouracil, and leucovorin (FOLFIRI) compared with FOLFIRI alone as second-line treatment for patients with metastatic colorectal cancer and KRAS mutation. **OncoTargets and therapy**, v. 8, p. 1061, 2015.
58. MARKOVINA, Stephanie et al. Improved metastasis-and disease-free survival with preoperative sequential short-course radiation therapy and FOLFOX chemotherapy for rectal cancer compared with neoadjuvant long-course chemoradiotherapy: results of a matched pair analysis. **International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics**, v. 99, n. 2, p. 417-426, 2017.
59. MARTINELLI, E. et al. Clinical activity and tolerability of FOLFIRI and cetuximab in elderly patients with metastatic colorectal cancer in the CAPRI-GOIM first-line trial. **ESMO open**, v. 1, n. 6, p. e000086, 2016.
60. MASUIISHI, Toshiki et al. Phase I Study of Alternate-Day Administration of S-1, Oral Leucovorin, and Bevacizumab for Refractory Metastatic Colorectal Cancer. **The Oncologist**, v. 25, n. 11, p. e1614, 2020.
61. MIRODDI, Marco et al. Systematic review and meta-analysis of the risk of severe and

life-threatening thromboembolism in cancer patients receiving anti-EGFR monoclonal antibodies (cetuximab or panitumumab). **International journal of cancer**, v. 139, n. 10, p. 2370-2380, 2016.

62. MODEST, Dominik Paul et al. Panitumumab-based maintenance after oxaliplatin discontinuation in metastatic colorectal cancer: A retrospective analysis of two randomised trials. **International journal of cancer**, v. 145, n. 2, p. 576-585, 2019.

63. MORITANI, Konosuke et al. A randomized controlled trial comparing primary tumour resection plus chemotherapy with chemotherapy alone in incurable stage IV colorectal cancer: JCOG1007 (iPACS study). **Japanese journal of clinical oncology**, v. 50, n. 1, p. 89-93, 2020.

64. NAKAMURA, Masato et al. Randomized phase II study of cetuximab versus irinotecan and cetuximab in patients with chemo-refractory KRAS codon G13D metastatic colorectal cancer (G13D-study). **Cancer chemotherapy and pharmacology**, v. 79, n. 1, p. 29-36, 2017.

65. NG, Shu Y. et al. Induction Chemotherapy Reduces Patient-reported Toxicities During Neoadjuvant Chemoradiation with Intensity Modulated Radiotherapy for Rectal Cancer. **Clinical colorectal cancer**, v. 18, n. 3, p. 167-174, 2019.

66. NISHI, Tomohiro et al. Phase II trial of panitumumab with irinotecan as salvage therapy for patients with advanced or recurrent colorectal cancer (TOPIC study). **Oncology letters**, v. 11, n. 6, p. 4049-4054, 2016.

67. OHTA, Hideki et al. Comparison between hypersensitivity reactions to cycles of modified FOLFOX6 and XELOX therapies in patients with colorectal cancer. **Cancer chemotherapy and pharmacology**, v. 79, n. 5, p. 1021, 2017.

68. OKI, Eiji et al. A multicenter clinical phase II study of FOLFOXIRI plus bevacizumab as first-line therapy in patients with metastatic colorectal cancer: QUATTRO study. **Clinical colorectal cancer**, v. 17, n. 2, p. 147-155, 2018.

69. OSUMI, Hiroki et al. Early hypertension and neutropenia are predictors of treatment efficacy in metastatic colorectal cancer patients administered FOLFIRI and vascular endothelial growth factor inhibitors as second-line chemotherapy. **Cancer medicine**, v. 10, n. 2, p. 615-625, 2021.

70. OZASLAN, Ersin et al. Efficacy and safety of cetuximab plus FOLFOX in second-line and third-line therapy in metastatic colorectal cancer. **J BUON**, v. 22, n. 4, p. 863-868, 2017.

71. PASSARDI, Alessandro et al. Effectiveness of bevacizumab added to standard chemotherapy in metastatic colorectal cancer: final results for first-line treatment from the ITACa randomized clinical trial. **Annals of Oncology**, v. 26, n. 6, p. 1201-1207, 2015.

72. PENG, Jianjun et al. Cardiotoxicity of 5-fluorouracil and capecitabine in Chinese patients: a prospective study. **Cancer Communications**, v. 38, n. 1, p. 1-7, 2018.

73. PIETRANTONIO, Filippo et al. Maintenance therapy with panitumumab alone vs

panitumumab plus fluorouracil-leucovorin in patients with RAS wild-type metastatic colorectal cancer: a phase 2 randomized clinical trial. **JAMA oncology**, v. 5, n. 9, p. 1268-1275, 2019.

74. PINTO, Carmine et al. Observational study on quality of life, safety, and effectiveness of first-line cetuximab plus chemotherapy in KRAS wild-type metastatic colorectal cancer patients: the ObservEr Study. **Cancer medicine**, v. 5, n. 11, p. 3272-3281, 2016.

75. PINTO, Carmine et al. Phase II Study of Preoperative Treatment with External Radiotherapy Plus Panitumumab in Low-Risk, Locally Advanced Rectal Cancer (RaP Study/STAR-03). **The oncologist**, v. 23, n. 8, p. 912, 2018.

76. PISSARRA, Ana et al. Severe rhabdomyolysis related to oxaliplatin adjuvant therapy for colorectal cancer. **BMJ Case Reports CP**, v. 12, n. 4, p. e228673, 2019.

77. SNOEREN, Nikol et al. Randomized phase III study to assess efficacy and safety of adjuvant CAPOX with or without bevacizumab in patients after resection of colorectal liver metastases: HEPATICA study. **Neoplasia**, v. 19, n. 2, p. 93-99, 2017.

78. SOBRERO, Alberto et al. Extended RAS Analysis of the Phase III EPIC Trial: Irinotecan+ Cetuximab Versus Irinotecan as Second-Line Treatment for Patients with Metastatic Colorectal Cancer. **The oncologist**, v. 26, n. 2, p. e261-e269, 2021..

79. TODOROVIC, Vladimir et al. Evaluation of safety of bevacizumab as second-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer. **JBUON**, v. 22, p. 1131-6, 2017.

80. WANG, Chengchen et al. The efficacy and safety of panitumumab supplementation for colorectal cancer: a meta-analysis of randomized controlled studies. **Medicine**, v. 99, n. 11, 2020.

81. WASAN, Harpreet S. et al. First-line selective internal radiotherapy plus chemotherapy versus chemotherapy alone in patients with liver metastases from colorectal cancer (FOXFIRE, SIRFLOX, and FOXFIRE-Global): a combined analysis of three multicentre, randomised, phase 3 trials. **The Lancet Oncology**, v. 18, n. 9, p. 1159-1171, 2017.

82. WILLEMS, E. et al. Adverse effects of bevacizumab in metastatic colorectal cancer: a case report and literature review. **Acta gastro-enterologica Belgica**, v. 82, n. 2, p. 322-325, 2019.

83. XU, Ran et al. Efficacy and safety of bevacizumab-based combination therapy for treatment of patients with metastatic colorectal cancer. **OncoTargets and therapy**, v. 11, p. 8605, 2018.

84. XU, Wei et al. Survival benefit and safety of bevacizumab in combination with erlotinib as maintenance therapy in patients with metastatic colorectal cancer: a meta-analysis. **Clinical drug investigation**, v. 37, n. 2, p. 155-165, 2017.

85. YAMADA, Y. et al. S-1 and irinotecan plus bevacizumab versus mFOLFOX6 or CapeOX plus bevacizumab as first-line treatment in patients with metastatic colorectal cancer

(TRICOLORE): a randomized, open-label, phase III, noninferiority trial. **Annals of Oncology**, v. 29, n. 3, p. 624-631, 2018.

86. YAMAZAKI, Kentaro et al. Randomized phase III study of bevacizumab plus FOLFIRI and bevacizumab plus mFOLFOX6 as first-line treatment for patients with metastatic colorectal cancer (WJOG4407G). **Annals of Oncology**, v. 27, n. 8, p. 1539-1546, 2016.

87. ZHANG, Bo et al. Research progress on common adverse events caused by targeted therapy for colorectal cancer. **Oncology Letters**, v. 16, n. 1, p. 27-33, 2018.

88. ZHANG, Guoliang; ZHOU, Xile; LIN, Caizhao. Efficacy of chemotherapy plus bevacizumab as first-line therapy in patients with metastatic colorectal cancer: a meta-analysis and up-date. **International journal of clinical and experimental medicine**, v. 8, n. 1, p. 1434, 2015.

89. ZHENG, Bobo et al. First-line cetuximab versus bevacizumab for RAS and BRAF wild-type metastatic colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. **BMC cancer**, v. 19, n. 1, p. 1-12, 2019.

90. INSTITUTO ONCOGUIA. **Estatística para Câncer Colorretal**. Disponível em: <http://www.oncoguia.org.br/conteudo/estatistica-para%20cancercolorretal/7284/178/>. Acesso em: 18 Jan. 2022.

91. ADKINS JR, R. Benton et al. Carcinoma of the colon in patients 35 years of age and younger. **The American surgeon**, v. 53, n. 3, p. 141-145, 1987.

92. HEYS, S. D. et al. Colorectal cancer in young patients: a review of the literature. **European journal of surgical oncology: the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology**, v. 20, n. 3, p. 225-231, 1994.

93. LEE, Patrick Y. et al. Colorectal cancer in young patients: characteristics and outcome. **The American Surgeon**, v. 60, n. 8, p. 607-612, 1994.

94. MINARDI JR, Andrew J. et al. Colorectal cancer in the young patient. **The American surgeon**, v. 64, n. 9, p. 849, 1998.

95. JÚNIOR, HELVÉCIO MIRANDA MAGALHÃES. PORTARIA Nº 601, DE 26 DE JUNHO DE 2012.

96. INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER. **Estadiamento**. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/estadiamento>. Acesso em: 18 Jan. 2022.

97. SOCIEDADE BRASILEIRA DE ONCOLOGIA CLÍNICA. **Cólon: Doença Avançada**. Disponível em: <https://sboc.org.br/images/23-Diretrizes-SBOC-2021---Clon-avanado-FINAL.pdf>. Acesso em: 18 Jan. 2022.

98. ANDRÉ, Thierry et al. Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment for colon cancer. **New England Journal of Medicine**, v. 350, n. 23, p. 2343-2351, 2004.

99. UNCU, Doğan et al. Results of adjuvant FOLFOX regimens in stage III colorectal cancer patients: retrospective analysis of 667 patients. **Oncology**, v. 84, n. 4, p. 240-245, 2013.
100. SALTZ, Leonard B. et al. Irinotecan plus fluorouracil and leucovorin for metastatic colorectal cancer. **New England Journal of Medicine**, v. 343, n. 13, p. 905-914, 2000.
101. INSTITUTO DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E QUALIDADE. **Protocolo de Tratamento de Câncer Colorretal**. Disponível em: <https://ictq.com.br/farmacia-hospitalar/1008-protocolo-de-tratamento-de-cancercolorretal#:~:text=A%20principal%20forma%20de%20preven%C3%A7%C3%A3o,se%20espalhou%20para%20outros%20%C3%B3rg%C3%A3os>. Acesso em: 18 Jan. 2022.
102. CASSIDY, Jim et al. XELOX (capecitabine plus oxaliplatin): active first-line therapy for patients with metastatic colorectal cancer. **Journal of Clinical Oncology**, v. 22, n. 11, p. 2084-2091, 2004.
103. WENDISCH, Carlota et al. **Avaliação da qualidade de unidades de alimentação e nutrição (UAN) hospitalares: construção de um instrumento**. 2010. Tese de Doutorado.
104. SCARPARO, Ariane Fazzolo et al. Reflexões sobre o uso da técnica Delphi em pesquisas na enfermagem. **Rev Rene**, v. 13, n. 1, p. 242-251, 2012.
105. DE AZEVEDO CARDOSO, Luiz Reynaldo et al. Prospecção de futuro e Método Delphi: uma aplicação para a cadeia produtiva da construção habitacional. **Ambiente Construído**, v. 5, n. 3, p. 63-76, 2005.
106. DA SILVA COUTINHO, Silvano et al. O uso da técnica Delphi na pesquisa em atenção primária à saúde: revisão integrativa. **Revista Baiana de Saúde Pública**, v. 37, n. 3, p. 582-596, 2013.
107. ALEXANDRE, Neusa Maria Costa; COLUCI, Marina Zambon Orpinelli. Validade de conteúdo nos processos de construção e adaptação de instrumentos de medidas. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 16, p. 3061-3068, 2011.
108. WRIGHT, James TC et al. Delphi: uma ferramenta de apoio ao planejamento prospectivo. **Caderno de pesquisas em administração**, v. 1, n. 12, p. 54-65, 2000.

APÊNDICE 1 – FORMULÁRIO

PREVENÇÃO DE REAÇÕES ADVERSAS GRAVES EM PACIENTES DE CANCER DE CÓLON E RETO

Identificação do paciente		
Nome:		Matrícula:
Idade:	Sexo: F () M ()	Data:
Profissão:	Escolaridade: () Ensino Fundamental () Ensino médio () Ensino superior () Outro	
Acompanhante na consulta: () Não () Sim Nome: _____		
Telefones para contato:		
Município de residência:		
Histórico de saúde		
Comorbidades: () HAS () DM () Cardiopatia () Asma/bronquite () Alergia () Deficiência de DPD () Cirurgia prévia TGI () Colostomia ou ileostomia () Rtx prévia em pelve PS: _____		
Outras: _____		
Histórico de uso de medicamentos		
Medicamentos/Posologia/Observação		

Já teve alguma reação ou alergia a algum medicamento? () Não () Sim Qual medicamento? _____ Qual reação adversa? _____		
É acompanhada por outros médicos fora do INCA? () Não () Sim Qual especialidade? _____		

Farmacoterapia
Prescrição de QT
() 1. Protocolo: FOLFOX
<p>A ser coletado pelo pesquisador:</p> <p>() Neutropenia: Contagem abaixo de 1000/mm³</p> <p>() Anemia: Hemoglobina < 8g/dL</p> <p>() Plaquetopenia: 25.000-50.000/mm³</p> <p>Ao entrevistado:</p> <p>a) Está apresentando mais do que 7 evacuações por dia? () Sim () Não</p> <p>b) Tem tido algum tipo de sangramento? () Sim () Não</p> <p>c) Percebeu ou mediu a temperatura corporal acima de 37,8°C? () Sim () Não</p> <p>d) Tem sentido formigamento ou dormência nas mãos ou nos pés? () Sim () Não</p>
() 2. Protocolo: Cetuximabe isolado
<p>A ser coletado pelo pesquisador:</p> <p>() Anemia: Hemoglobina < 8g/dL</p> <p>Ao entrevistado:</p> <p>a) Tem notado perda de peso significativa? () Sim () Não</p> <p>b) Apresentou manchas avermelhadas pelo corpo, pele descamada ou seca ou surgimento de lesão ou inflamação na pele? () Sim () Não</p>
() 3. Protocolo: FOLFOX + Cetuximabe
<p>Realizar entrevista do Protocolo 1 e 2</p> <p>Ao entrevistado:</p> <p>a) Tem tido mais do que 6 episódios de vômito em 24 horas? () Sim () Não</p> <p>b) Apresentou manchas avermelhadas pelo corpo, pele descamada ou surgimento de lesão na pele? () Sim () Não</p> <p>c) Sente-se cansado mesmo em repouso? () Sim () Não</p> <p>d) Está com dificuldades em realizar o autocuidado e as atividades diárias? () Sim () Não</p>
() 4. Protocolo: Bevacizumabe isolado
<p>A ser coletado pelo pesquisador:</p> <p>() Plaquetopenia: 25.000-50.000/mm³</p> <p>() Proteína urinária ≥ 3,5g/24h</p> <p>Ao entrevistado:</p> <p>a) Tem sentido formigamento ou dormência nas mãos ou nos pés? () Sim () Não</p> <p>b) Está apresentando mais do que 7 evacuações por dia? () Sim () Não</p> <p>c) Apresentou manchas avermelhadas pelo corpo, pele descamada ou seca ou surgimento de lesão ou inflamação na pele? () Sim () Não</p> <p>d) Tem apresentado algum tipo de sangramento? () Sim () Não</p> <p>e) Teve algum episódio recente de pressão arterial acima de 16x10? () Sim () Não</p>

<input type="checkbox"/> 5. Protocolo: FOLFOX + Bevacizumabe
Realizar o questionário do Protocolo 1 e 4
<input type="checkbox"/> 6. Protocolo: Panitumumabe isolado
A ser coletado pelo pesquisador: <input type="checkbox"/> Neutropenia: Contagem abaixo de $1000/m^3$
Ao entrevistado: a) Tem sentido formigamento ou dormência nas mãos ou nos pés? <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não b) Apresentou manchas avermelhadas pelo corpo, pele descamada ou surgimento de lesão na pele? <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não c) Está apresentando mais do que 7 evacuações por dia? <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não d) Sente-se cansado mesmo em repouso? <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não e) Está com dificuldades em realizar o autocuidado e as atividades diárias? <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não f) Notou o aparecimento de aftas pela região da boca? <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não g) Apresentou infecção na pele ao redor da unha? <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não
<input type="checkbox"/> 7. Protocolo: FOLFOX + Panitumumabe
Realizar entrevista do protocolo 1 e 6 Ao entrevistado: a) Tem sentido coceira ou irritação em alguma parte do corpo? <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não b) Sente fraqueza ou falta de energia para a realização das tarefas diárias? <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não c) Teve alguma manifestação de conjuntivite que impedisse a realização de tarefas diárias? <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não
<input type="checkbox"/> 8. Protocolo: Irinotecano isolado
A ser coletado pelo pesquisador: <input type="checkbox"/> Neutropenia: Contagem abaixo de $1000/m^3$ <input type="checkbox"/> Uréia e Creatinina alterados <input type="checkbox"/> Realização de exame cardiológico
Ao entrevistado: a) Temperatura corporal acima de 37,8? <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não b) Apresentou manchas avermelhadas pelo corpo, pele descamada ou seca ou surgimento de lesão ou inflamação na pele? <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não c) Sente a respiração curta (cansaço) em repouso? <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não d) Tem percebido retenção de líquido (inchaço) em pernas ou pés? <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não e) Está apresentando mais do que 7 evacuações por dia? <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não
<input type="checkbox"/> 9. Protocolo: Irinotecano + Panitumumabe
Realizar entrevista do Protocolo 6 e 8 A ser coletado pelo pesquisador: <input type="checkbox"/> Anemia: Hb < 8g/dL

() Leucopenia: leucócitos < 1000/mm ³
() 10. Protocolo: Irinotecano + Cetuximabe
Realizar entrevista do protocolo 2 e 8 Ao entrevistado: a) Tem tido mais do que 6 episódios de vômito em 24 horas? () Sim () Não b) Apresenta enjojo ou algum mal-estar no estômago com comprometimento da alimentação? () Sim () Não
() 11. Protocolo: FOLFIRI
A ser coletado pelo pesquisador: () Neutropenia: Contagem abaixo de 1000/m ³ () Uréia e Creatinina alterados () Realização de exame cardiológico Ao entrevistado: a) Temperatura corporal acima de 37,8? () Sim () Não b) Apresentou manchas avermelhadas pelo corpo, pele descamada ou seca ou surgimento de lesão ou inflamação na pele? () Sim () Não c) Sente a respiração curta (cansaço) em repouso? () Sim () Não d) Tem percebido retenção de líquido (inchaço) em pernas ou pés? () Sim () Não e) Está apresentando mais do que 7 evacuações por dia? () Sim () Não f) Teve algum episódio recente de pressão arterial acima de 16x10? () Sim () Não
() 12. Protocolo: FOLFIRI + Bevacizumabe
Realizar entrevista do protocolo 11 e 4 A ser coletado pelo pesquisador: () Anemia: Hb < 8g/dL Ao entrevistado: a) Tem apresentado coloração azul-arroxeadada na pele em alguma parte do corpo? () Sim () Não b) Tem tido algum tipo de sangramento? () Sim () Não c) Percebeu alteração na cor, temperatura ou rigidez na batata da perna? () Sim () Não
() 13. Protocolo: FOLFIRI + Panitumumabe
Realizar entrevista do protocolo 11 e 6 () Enzimas hepáticas com alteração () Icterícia e/ou ascite Ao entrevistado: a) Teve alguma manifestação de conjuntivite que impedisse a realização de tarefas diárias? () Sim () Não
() 14. Protocolo: FOLFIRI + Cetuximabe
Realizar entrevista do protocolo 11 e 2

Ao entrevistado:

- a) Apresenta enjoo ou algum mal-estar no estômago com comprometimento da alimentação? () Sim () Não
- b) Tem tido mais do que 6 episódios de vômito em 24 horas? () Sim () Não
- c) Sente-se cansado mesmo em repouso? () Sim () Não
- d) Está com dificuldades em realizar o autocuidado e as atividades diárias? () Sim () Não

() 15. Protocolo: CAPOX

Realizar entrevista do protocolo 15

Ao entrevistado:

- a) Está com dificuldades para se alimentar, sentindo dor ou com aparecimento de inflamação, ferida ou pus na boca ou garganta? () Sim () Não
- b) Apresentou manchas avermelhadas pelo corpo, pele descamada ou seca ou surgimento de lesão ou inflamação na pele? () Sim () Não
- c) Apresenta síndrome mão-pé com dor e interferindo nas funções diárias? () Sim () Não
- d) Tem sentido formigamento ou dormência nas mãos ou nos pés? () Sim () Não

() 16. Protocolo: CAPOX + Bevacizumabe

Realizar entrevista do protocolo 16 e 4

A ser coletado pelo pesquisador:

() Neutropenia: Contagem abaixo de $1000/m^3$

Ao entrevistado:

- a) Apresenta enjoo ou algum mal-estar no estômago com comprometimento da alimentação? () Sim () Não
- b) Tem tido mais do que 6 episódios de vômito em 24 horas? () Sim () Não
- c) Percebeu alteração na cor, temperatura ou rigidez na batata da perna? () Sim () Não
- d) Notou o aparecimento de aftas pela região da boca? () Sim () Não
- e) Tem apresentado coloração azul-arroxeadada na pele em alguma parte do corpo? () Sim () Não
- f) Tem sentido formigamento ou dormência nas mãos ou nos pés? () Sim () Não

() 17. Protocolo: CAPOX + Cetuximabe

Realizar entrevista do protocolo 16 e 2

A ser coletado pelo pesquisador:

() Neutropenia: Contagem abaixo de $1000/m^3$

() Plaquetopenia: $25.000-50.000/mm^3$

Ao entrevistado:

- a) Apresenta enjoo ou algum mal-estar no estômago com comprometimento da alimentação? () Sim () Não
- b) Tem tido mais do que 6 episódios de vômito em 24 horas? () Sim () Não
- c) Está apresentando mais do que 7 evacuações por dia? () Sim () Não
- d) Tem sentido formigamento ou dormência nas mãos ou nos pés? () Sim () Não

e) Notou o aparecimento de aftas pela região da boca? () Sim () Não			
() 18. Protocolo: FOLFOXIRI			
A ser coletado pelo pesquisador:			
() Neutropenia: Contagem abaixo de 1000/m ³			
() Anemia: Hb < 8g/dL			
() Plaquetopenia: 25.000-50.000/mm ³			
() Uréia e Creatinina alterados			
() Realização de exame cardiológico			
Ao entrevistado:			
a) Está apresentando mais do que 7 evacuações por dia? () Sim () Não			
b) Tem tido algum tipo de sangramento? () Sim () Não			
c) Tem percebido alguma alteração na temperatura corporal? () Sim () Não			
d) Apresentou manchas avermelhadas pelo corpo, pele descamada ou seca ou surgimento de lesão ou inflamação na pele? () Sim () Não			
e) Sente a respiração curta (cansaço) em repouso? () Sim () Não			
f) Tem percebido retenção de líquido (inchaço) em pernas ou pés? () Sim () Não			
g) Tem sentido formigamento ou dormência nas mãos ou nos pés? () Sim () Não			
() 19. Protocolo: FOLFOXIRI + Bevacizumabe			
Realizar entrevista do protocolo 19 e 4			
Ao entrevistado:			
a) Apresenta constipação mesmo com o uso de laxativos ou enema? () Sim () Não			
b) Tem notado perda de peso ou de apetite significativa? () Sim () Não			
c) Notou o aparecimento de aftas pela região da boca? () Sim () Não			
d) Teve algum episódio recente de pressão arterial acima de 16x10? () Sim () Não			
() 20. Protocolo: FOLFOXIRI + Cetuximabe			
Realizar entrevista do protocolo 19 e 2			
Ao entrevistado:			
a) Teve algum episódio recente de pressão arterial acima de 16x10? () Sim () Não			
Receita ambulatorial ou prescrição de quimioterapia com medicamentos de suporte			
Medicamento	Dose	Posologia	Comentários

Legenda: TGI (trato gastrointestinal), DPD (dihidropirimidina desidrogenase), Rxt (radioterapia), HAS (hipertensão arterial sistêmica), DM (diabetes mellitus), Hb (hemoglobina)

APÊNDICE 2 – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Título do Projeto: Elaboração de um instrumento para prevenção e busca ativa de reações adversas graves em pacientes com câncer de cólon e reto em tratamento quimioterápico

Pesquisadora Responsável: Isabel Rebecca Melo Albino

Instituição a que pertence a Pesquisadora Responsável: INCA

Telefone para contato da pesquisadora: 84991037222

O(A) Sr.(a) está sendo convidado(a) participar do projeto de pesquisa intitulado **“Elaboração de um instrumento para prevenção e busca ativa de reações adversas graves em pacientes com câncer de cólon e reto em tratamento quimioterápico”** de responsabilidade da pesquisadora **Isabel Rebecca Melo Albino**

O projeto tem como objetivo Elaboração de um instrumento para prevenção e busca ativa de reação adversa ao medicamento em pacientes em tratamento quimioterápico para câncer de cólon.

Para o desenvolvimento da ferramenta será utilizado o método de consenso de especialistas, com aplicação da técnica Delphi.

A sua participação no estudo é totalmente voluntária e será por meio de fornecimento de respostas a um questionário *online*, cujo acesso será feito através do *link* recebido em seu e-mail e/ou *WhatsApp* individual. Caso aceite ser voluntário na pesquisa, o(a) Sr.(a) responderá a esse questionário, contendo sentenças relacionadas ao objetivo do estudo. O participante terá que preencher se concorda (sim) ou não concorda (não) se o conteúdo da sentença deve estar presente no questionário, de acordo com uma escala de concordância de 5 pontos. O conteúdo das sentenças é referente ao tema **Elaboração de um instrumento para prevenção e busca ativa de reações adversas graves em pacientes com câncer de cólon em tratamento quimioterápico**. Na primeira rodada para cada sentença terá um campo aberto para que o participante faça o comentário que achar necessário, o preenchimento deste campo é opcional. Após, respondido o questionário, o participante deverá clicar em enviar para que a pesquisadora tenha acesso ao formulário preenchido. A previsão é que o(a) Sr.(a) gastará no máximo 15 minutos para avaliar o formulário. O(A) Sr.(o) terá até 10 dias para enviar o formulário após seu recebimento. Ao término desse prazo, o(a) Sr.(a) poderá receber um e-mail solicitando retorno com a devolução do questionário respondido, podendo ser

enviados no máximo três lembretes no período de 15 dias. Se não houver resposta e devolutiva dos questionários dentro desse intervalo, o(a) Sr.(a) será automaticamente excluído do estudo. Após esse período estipulado, referente à primeira rodada, todas as respostas obtidas nos questionários devolvidos, bem como as avaliações e sugestões dos participantes, serão compiladas e utilizadas para modificação e confecção de novo questionário. Este será reencaminhado por e-mail e/ou *WhatsApp* para nova avaliação pelos participantes e segunda rodada de respostas. Tal processo será repetido até que se obtenha consenso entre os participantes, esperando que este ocorra em no máximo três rodadas. Da mesma forma que na primeira rodada, os questionários serão acessados através de um *link* do *Google forms*.

Os riscos envolvidos na participação do estudo são mínimos, visto que o questionário conterá sentenças diretamente ligadas à área de atuação profissional dos voluntários, de simples resposta e rápido preenchimento, podendo ser respondido no momento em que o participante preferir, em qualquer lugar com acesso à internet. Caso sinta que as perguntas estão causando algum tipo de cansaço ou desconforto, você poderá retirar seu consentimento e desistir de participar do estudo quando quiser.

Os benefícios esperados desse estudo não se encontram diretamente relacionados aos participantes, mas a utilização desse instrumento elaborado neste pode servir de modelo para outras instituições utilizarem em suas rotinas hospitalares, para pacientes que estejam em situação semelhante de tratamento, como também para benefício do próprio paciente ao permitir ter um maior acompanhamento de seu tratamento e possíveis reações.

Não está prevista nenhuma forma de pagamento nem recebimento de valores monetários ou qualquer outro tipo de vantagem para quem aceitar participar da pesquisa. Todos os dados coletados no estudo serão mantidos em sigilo e as informações em anonimato. Na divulgação da ferramenta criada a partir da sua participação como voluntário e, em caso de publicações de resultados do estudo, jamais será divulgada qualquer informação que permita sua identificação pessoal.

Todas as dúvidas referentes à pesquisa poderão ser esclarecidas com a pesquisadora responsável a qualquer momento, pelo contato anteriormente informado, e/ou com a pesquisadora assistente Erika da Silva Magliano pelo e-mail erikamagliano@gmail.com ou pelo telefone (021) 998430602.

Estando de acordo em participar da pesquisa, para continuar e ter acesso ao questionário, o(a) Sr.(a) deve concordar com a seguinte cláusula descrita no *link* recebido por e-mail e/ou *WhatsApp*: Li, estou ciente e concordo com todo o conteúdo do Termo de

Consentimento Livre e Esclarecido.

Em caso de dúvidas, ou querendo outras informações, entre em contato com o Comitê de Ética da Instituição que será realizada o estudo: Comitê de Ética e Pesquisa INCA, por e-mail ou telefone, de segunda à sexta, das 08:00 às 17:00 horas:
E.mail: cep@inca.gov.br Tel/fax: (55) 21 3207-4550

Eu, _____, declaro ter sido informado e concordo em ser participante do projeto de pesquisa acima descrito.

_____, ____ de _____ de _____

Assinatura do participante

Nome e assinatura do responsável por obter o consentimento

**Rubrica do participante
ou
representante legal**

**Rubrica do investigador
responsável**