

Ministério da Saúde



COORDENAÇÃO DE ENSINO MULTIPROFISSIONAL
Residência Multiprofissional em Oncologia

PAULA NOGUEIRA DA SILVA

**Caracterização de reações adversas aos agentes antineoplásicos doxorrubicina,
ciclofosfamida e taxanos no tratamento do câncer de mama em mulheres**

Rio de Janeiro

2020

PAULA NOGUEIRA DA SILVA

**Caracterização de reações adversas aos agentes antineoplásicos doxorrubicina,
ciclofosfamida e taxanos no tratamento do câncer de mama em mulheres**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva como requisito parcial para a conclusão do Programa de Residência Multiprofissional em Oncologia.

Orientador(a): MSc.Maria Fernanda Barbosa

Rio de Janeiro

2020

AGRADECIMENTOS

Agradeço, primeiramente, a Deus, por me permitir viver mais um sonho, por ter me sustentado, estado ao meu lado me ajudando a concluir mais esse ciclo e superar todos os obstáculos desta nova jornada.

Aos meus pais, José Carlos e Leila, por sempre me apoiarem e por sonhar comigo cada novo sonho, sem os quais, certamente não teria conquistado essa vitória.

Às orientadoras Maria Fernanda e Flávia, e a Juliana por toda paciência, auxílio junto ao esclarecimento das dúvidas e pelas correções e ensinamentos compartilhados ao longo desse estudo, além de tudo por acreditarem em mim.

Aos farmacêuticos maravilhosos que conheci ao longo dessa vivência no INCA e que levarei como inspiração para minha atuação na prática, agradeço principalmente o carinho e a amizade da Luciana Favoreto e da Erika Magliano.

Aos amigos dados pela residência, Amanda, Priscila, Israel, Julie, Felipe, Camila, Ana Paula, Maria Bárbara, Júlia, entre outros, pelo companheirismo, ajuda, pelo crescimento compartilhado, e principalmente por terem feito com que meus dias fossem mais descontraídos.

Ao meu namorado Marcello Costa, por ser um grande companheiro, ombro amigo e por ser o achado da minha vida.

Caracterização de Reações Adversas aos Agentes Antineoplásicos Doxorrubicina, Ciclofosfamida e Taxanos no Tratamento do Câncer de Mama em Mulheres

Paula Nogueira da Silva, Juliana de Oliveira Miguel, Flávia Campos Barcelos, Maria Fernanda Barbosa (Autor)

Submissão

Avaliação

Edição de Texto

Editoração

Arquivos da Submissão

Q Buscar

4938-1	paulan, Artigo_Paula_Nogueira.doc	março 3, 2020	Texto do artigo
4939-1	paulan, form sub RBC PNS.pdf	março 3, 2020	Outros

Baixar Todos os Arquivos

Discussão da pre-avaliação

Adicionar comentários

Nome	De	Última resposta	Respostas	Fechado
Nenhum item				

Platform &
workflow by
OJS/PKP[revista] Agradecimento pela submissão Caixa de entrada xRBC <rbc@inca.gov.br>
para mim ▾

10:03 (há 1 hora) ☆ ↶ ⋮

Paula Nogueira da Silva,

Agradecemos a submissão do trabalho "Caracterização de Reações Adversas aos Agentes Antineoplásicos Doxorrubicina, Ciclofosfamida e Taxanos no Tratamento do Câncer de Mama em Mulheres" para a revista Revista Brasileira de Cancerologia. Acompanhe o progresso da sua submissão por meio da interface de administração do sistema, disponível em:

URL da submissão: <https://rbc.inca.gov.br/revista/index.php/revista/authorDashboard/submission/894>

Login: paulan

Em caso de dúvidas, entre em contato via e-mail.

Agradecemos mais uma vez considerar nossa revista como meio de compartilhar seu trabalho.

RBC



Responder

Encaminhar

RESUMO

Introdução: O câncer de mama é considerado uma neoplasia de origem multifatorial. Dentre os diversos tipos de câncer, destaca-se o de mama como o mais incidente em mulheres no mundo. Um dos esquemas padrão de quimioterapia para o tratamento do câncer de mama, com finalidade neoadjuvante e adjuvante, é o protocolo AC-T, que consiste na associação de doxorubicina e ciclofosfamida seguida de um agente taxano (docetaxel ou paclitaxel). Contudo, como a exposição a agentes antineoplásicos está associada a altos índices de eventos adversos, a atividade clínica de acompanhamento farmacoterapêutico a paciente em quimioterapia demonstra extrema importância na promoção do melhor cuidado associado ao manejo e prevenção desses eventos. **Objetivo:** Identificar o perfil de toxicidade apresentada por um grupo de pacientes em tratamento com o protocolo AC-T, promovendo, assim, ações de orientação, prevenção, identificação e manejo precoce das principais reações adversas a medicamentos (RAM) a ele relacionadas. **Metodologia:** Estudo descritivo com abordagem quantitativa utilizando como instrumento o acompanhamento farmacoterapêutico, realizado por meio de consultas farmacêuticas semiestruturadas, no período de maio a dezembro de 2019, visando à identificação das RAM manifestadas pelas pacientes nos ciclos de AC e taxano. **Resultados:** O estudo recrutou 62 pacientes, com mediana de idade de 54 anos (24-75 anos), sendo a maioria parda (46,8%) e em tratamento com o protocolo AC-docetaxel neoadjuvante. Na fase AC foram reportadas 1014 RAM do tipo não graves, principalmente distúrbios gastrointestinais (41,1%) e 12 graves, como destaque para a neutropenia febril (n=7; 11,5%). Na fase taxano, com o docetaxel foram relatadas 457 RAM não graves, principalmente distúrbios gastrointestinais (24,6%) e 8 RAM graves, com destaque para a artralgia (n=2;4,8%) e neutropenia febril (n=2;4,8%). Cinco pacientes submetidas ao docetaxel apresentaram RAM infusional. Já no paclitaxel foram 152 RAM não graves, principalmente distúrbios laboratoriais (24,3%) e 2 RAM graves, a artralgia (n=1;9,1%) e neutropenia febril (n=1;9,1%). Uma vez que, as principais RAM oriundas deste tratamento podem ser manejadas, como exemplo, constipação, náuseas e vômitos, torna-se essencial o monitoramento farmacoterapêutico dessas pacientes objetivando a orientação e educação para prevenção e manejo das possíveis toxicidades dessa terapia. **Conclusão:** Os achados deste estudo sugerem que o serviço clínico pode estar associado a redução da interrupção do tratamento e a redução de RAM ao longo dos ciclos. Contudo, nota-se que o perfil de RAM desta população não difere muito do perfil apresentado nos estudos internacionais.

Palavras-chave: Câncer de mama, Quimioterapia, Reações Adversas e Efeitos Colaterais Relacionados a Medicamentos, Cuidados farmacêuticos.

ABSTRACT

Introduction: Breast cancer is considered a neoplasm of multifactorial origin. Among the various types of cancer, breast stands out the most incident in women in the world. One of the standard chemotherapy regimens for treatment of neoadjuvant and adjuvant breast cancer is the AC-T protocol, which consists of the combination of doxorubicin and cyclophosphamide followed by a taxane agent (docetaxel or paclitaxel). However, as exposure to antineoplastic agents is associated with high rates of adverse events, a clinical activity of pharmacotherapeutic follow-up, a patient undergoing chemotherapy is extremely important in promoting the best treatment associated with the management and prevention of these events.

Objective: Identify the toxicity profile presented by a group of patients undergoing treatment with the AC-T protocol, thus promoting actions of guidance, prevention, identification and early management of the main adverse drug reactions (ADR) related to it. **Methodology:** Descriptive study with a quantitative approach using pharmacotherapeutic follow-up as an instrument, carried out through semi-structured pharmaceutical consultations, from May to December 2019, aiming at identifying the ADRs manifested by patients in the AC and taxane cycles. **Results:** The study recruited 62 patients, with a median age of 54 years (24-75 years), the majority (46.8%) and being treated with the neoadjuvant AC-docetaxel protocol. In the AC phase, 1014 non-severe ADRs were reported, mainly gastrointestinal disorders (41.1%) and 12 severe ones, as a highlight for febrile neutropenia (n = 7; 11.5%). In the taxane phase, with the docetaxel listed 457 non-severe ADRs, mainly gastrointestinal disorders (24.6%) and 8 severe ADRs, such as arthralgia (n = 2; 4.8%) and febrile neutropenia (n=2;4 8%). Five patients undergoing docetaxel reported infusional ADR. There are no longer patients with 152 severe ADRs, mainly laboratory disorders (24.3%) and 2 severe ADRs, such as arthralgia (n=1;9,1%) and febrile neutropenia (n=1;9,1%). Since, as the main ADRs resulting from this treatment can be administered, for example, constipation, nausea and flights, it becomes essential or pharmacotherapeutic monitoring, these patients aim to provide guidance and education for the prevention and management of possible toxicities of this therapy. **Conclusion:** The results of this study suggest that the clinical service may be associated with a reduction in treatment interruption and a reduction in ADR throughout the cycles. However, it is noted that the profile of ADR in this population does not differ much from the profile presented in international studies.

Keywords: Breast cancer, Chemotherapy, Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions, Pharmaceutical services.

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO	6
MÉTODO	7
RESULTADOS	9
DISCUSSÃO	22
CONCLUSÃO	27
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	28

INTRODUÇÃO

De acordo com o Instituto Nacional de Câncer Jose de Alencar (INCA), o câncer de mama é considerado uma neoplasia de origem multifatorial, sendo a heterogeneidade tumoral um dos maiores desafios para os desfechos positivos do seu tratamento¹. Segundo estimativas da Organização Mundial de Saúde (OMS) - Globocan 2018, dentre os diversos tipos de câncer, o de mama se destacou por ter sido o mais incidente (24,2%) e a primeira causa de morte por câncer (15%) entre a população feminina mundial².

Para seu enfrentamento, tanto o estadiamento da doença (baseado no sistema de estadiamento da *American Joint Committee on Cancer* - AJCC), como o quadro clínico apresentado pela paciente e os resultados dos exames histopatológicos e imuno-histoquímicos, são considerados fatores primordiais para no delineamento terapêutico³.

Um dos esquemas padrão de quimioterapia (QT) para o tratamento do câncer de mama, com finalidade tanto neoadjuvante, quanto adjuvante, é o protocolo AC-T, que consiste na associação de doxorubicina e ciclofosfamida seguida de um agente taxano (docetaxel ou paclitaxel)⁴.

Entretanto, apesar dos evidentes benefícios clínicos no controle da doença, a exposição a agentes antineoplásicos está altamente associada à possibilidade de ocorrência de uma extensa gama de reações adversas a medicamentos (RAM), em razão da citotoxicidade e baixo índice terapêutico dessa classe de medicamentos. Tais RAM podem ser classificadas de acordo com sua intensidade (maior ou menor gravidade), tempo de duração (aguda ou crônica) ou tempo de exposição entre determinado agente antineoplásico e a ocorrência da RAM (precoce ou tardia)^{5,6}.

Em relação as RAM mais reportadas na literatura para o protocolo AC-T, destaca-se na fase AC, o alto perfil emetogênico, distúrbios gastrointestinais, como constipação e mucosite, alopecia e cardiotoxicidade. Já na fase taxano, as principais RAM são associadas a hipersensibilidade, hematotoxicidade, principalmente neutropenia febril, mialgia e artralgia e neuropatia periférica^{7,8,9}.

Neste contexto, o presente estudo tem por objetivo caracterizar o perfil de toxicidade apresentada por pacientes em tratamento para o câncer de mama com o protocolo AC-T, a fim de identificar e manejar precocemente as principais reações adversas a ele relacionadas, em um instituto nacional de referência em oncologia no Brasil.

Ademais, diante da escassez de publicações considerando essa temática no cenário brasileiro, espera-se contribuir para a melhoria do cuidado e segurança do paciente em QT venosa para o câncer de mama no país.

MÉTODOS

Estudo descritivo, prospectivo de abordagem quantitativa realizado através de consultas farmacêuticas presenciais, semiestruturadas no consultório ou salão de QT, durante a fase AC e a fase taxano. As informações do quarto e último ciclo da fase taxano não foram analisadas neste estudo.

A população selecionada para o estudo foi constituída todas as mulheres com idade ≥ 18 anos, diagnosticadas com câncer de mama, classificadas como CID50 (segundo a Classificação Internacional de Doenças versão 10), cujo início do tratamento quimioterápico neo/adjuvante com o protocolo AC-T ocorreu no período de maio a julho de 2019 no Instituto Nacional de Câncer (INCA), localizado na cidade do Rio de Janeiro, Brasil. Foram excluídas

as pacientes que no decorrer da pesquisa apresentaram descontinuidade do protocolo de estudo por progressão de doença, toxicidade ao tratamento e/ou conduta médica.

O protocolo AC- T padronizado no Instituto e analisado neste estudo é constituído por: AC – doxorubicina 60 mg/m² e ciclofosfamida 600 mg/m² por 4 ciclos (pré e pós QT: dexametasona e ondansetrona) seguido de Taxano – paclitaxel 80 mg/m² semanal por 12 ciclos ou docetaxel 100 mg/m² a cada 21 dias por 4 ciclos – (pré QT: dexametasona, ondansetrona, difenidramina, ranitidina e hidrocortisona; pós QT: filgrastima 300 mg durante 3 a 5 dias) ¹⁰.

Para a coleta de dados foi utilizado um formulário especificamente desenvolvido para esse fim, contemplando: (i) dados sociodemográficos, (ii) dados clínicos ao diagnóstico, (iii) comorbidades e medicamentos previamente utilizados; assim como as RAM reportadas ao longo dos ciclos. Essas informações foram complementadas por meio de buscas em prontuários e/ou exames laboratoriais ¹¹.

As pacientes foram avaliadas durante os quatro ciclos da Fase AC e durante a Fase Taxano, até o final do período de estudo (dezembro/2019). Desta forma, a análise das informações coletadas durante a Fase Taxano variou do primeiro ao terceiro ciclo de QT, devido à limitação temporal do estudo.

As consultas farmacêuticas de primeira vez, tanto da Fase AC, como na Fase Taxano, foram realizadas no consultório, antes da sessão de QT, sob a companhia de um profissional enfermeiro, enquanto as demais consultas, ou seja, aquelas referentes aos ciclos de QT subsequentes foram realizadas no salão de QT apenas pelo profissional farmacêutico.

Para a classificação das RAM quanto à gravidade, utilizou-se o critério comum de toxicidade, denominado, *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE), desenvolvido pelo *National Cancer Institute* (NCI) - versão 5.0 e também o recomendado

pela Sociedade Brasileira de Farmacêuticos em Oncologia (SOBRAFO), que agrupa tais reações em não graves (G1-G2) e graves (G3-G4)^{12,13}.

Durante o estudo, as informações relativas às intercorrências clínicas, que apresentaram algum tipo de impacto ao longo do tratamento, tais como: internação, busca por atendimento médico de urgência, necessidade de redução de dose da QT, atraso no tratamento, entre outras, foram coletadas dos prontuários e analisadas. As intervenções farmacêuticas que se fizeram necessárias também foram avaliadas.

Foi realizada a análise das variáveis categóricas e dicotômicas por meio de estatísticas descritivas, frequências relativas e absolutas e teste não-paramétrico de Wilcoxon pareado no software *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS 22).

O presente estudo foi iniciado somente após aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) sob o número CAAE: 10419319.9.0000.5274.

RESULTADOS

No total, foram acompanhadas 62 pacientes com mediana de idade de 54 anos (24-75 anos), a maioria na faixa etária de 40-59 anos, predominantemente de cor da pele parda (46,8%), apenas com ensino fundamental (49,2%) e em tratamento com o protocolo AC-docetaxel neoadjuvante. As características sociodemográficas e clínicas da amostra do estudo estão descritas na Tabela 1.

O tipo de tumor mais frequente foi o carcinoma ductal invasivo (CDI) (95,2%), grau II (61,3%), estadiamento IIIA-IIIB (62,9%), com receptor hormonal positivo para progesterona e estrogênio (72,6%) e receptor do fator de crescimento epidérmico humano 2 (HER-2) negativo (74,2%) (Tabela 1).

Comorbidades prévias ao câncer de mama estavam presentes em 62,9% das pacientes, sendo a hipertensão arterial sistêmica (HAS) a mais prevalente (71,8%), seguido da diabetes (35,9%). A maioria das pacientes apresentava histórico familiar de câncer (59,7%). Além disso, duas pacientes (3,2%) estavam grávidas ao diagnóstico oncológico (Tabela 1).

Tabela 1: Dados sociodemográficos e clínicos das pacientes do estudo (n= 62 pacientes)

<i>Dados sociodemográficos</i>		<i>n (%)</i>
Idade	24-39	11 (17,7)
	40-59	31 (50,0)
	60-75	20 (32,3)
	Mediana	54
Cor da pele	Parda	29 (46,8)
	Branca	21 (33,9)
	Preta	12 (19,3)
Escolaridade	Ensino fundamental	30 (49,2)
	Ensino médio	20 (32,8)
	Ensino superior	9 (14,8)
<i>Dados Clínicos</i>		<i>n (%)</i>
Perfil Histológico	Carcinoma ductal invasivo	59 (95,2)
	Carcinoma lobular	1 (1,6)
	Carcinoma mucinoso	2 (3,2)
Grau	GI	5 (8,1)
	GII	38 (61,3)
	GIII	19 (30,6)
Estadiamento	IA	2 (3,2)
	IIA-IIB	21 (33,9)
	IIIA-IIIB	39 (62,9)
Perfil hormonal	RH positivo	45 (72,6)
Status HER-2	Negativo	47 (75,8)
<i>Dados do tratamento</i>		<i>n (%)</i>
Finalidade terapêutica	Neoadjuvante	54 (87,1)
	Adjuvante	8 (12,9)
Protocolo	AC-TXT	31 (50,8)
	AC-TXT + HCP	13 (21,3)
	AC-TAXOL	7 (11,5)
	AC-TAXOL + HCP	2 (3,3)
	AC	8(13,1)

Nota: RH = receptor hormonal; AC = doxorubicina + ciclofosfamida; TXT = docetaxel; TAXOL = paclitaxel e HCP = trastuzumabe

Inicialmente, foram elegíveis 62 pacientes para o estudo, entretanto ao longo dos ciclos ocorreram exclusões de participantes. Na fase AC, foram excluídas do estudo dez pacientes, sendo os principais motivos: a progressão de doença (n = 5), toxicidade G3/G4 (n = 3) e conduta médica (n = 2). Assim, cinquenta e duas pacientes (83,9%) completaram os quatro ciclos de AC (Figura 1).

Contudo, apenas 51 pacientes iniciaram a fase de taxanos, visto que, uma foi excluída por progressão após o término da fase AC. Na fase taxano, foram excluídas do estudo vinte e cinco pacientes, devido principalmente a limitação temporal para a conclusão do mesmo (n = 18). Outro critério de exclusão foi a mudança de protocolo; a qual se deu pelas seguintes razões: conduta médica (n = 2), progressão de doença (n = 2) e a toxicidade G3-G4 (n = 3); em relação a toxicidade duas pacientes trocaram de protocolo com docetaxel para paclitaxel. Completaram os quatro ciclos de taxano vinte e seis pacientes (50,9%) (durante o período delimitado para o estudo até a segunda semana de dezembro/2019) apresentados na figura 1.

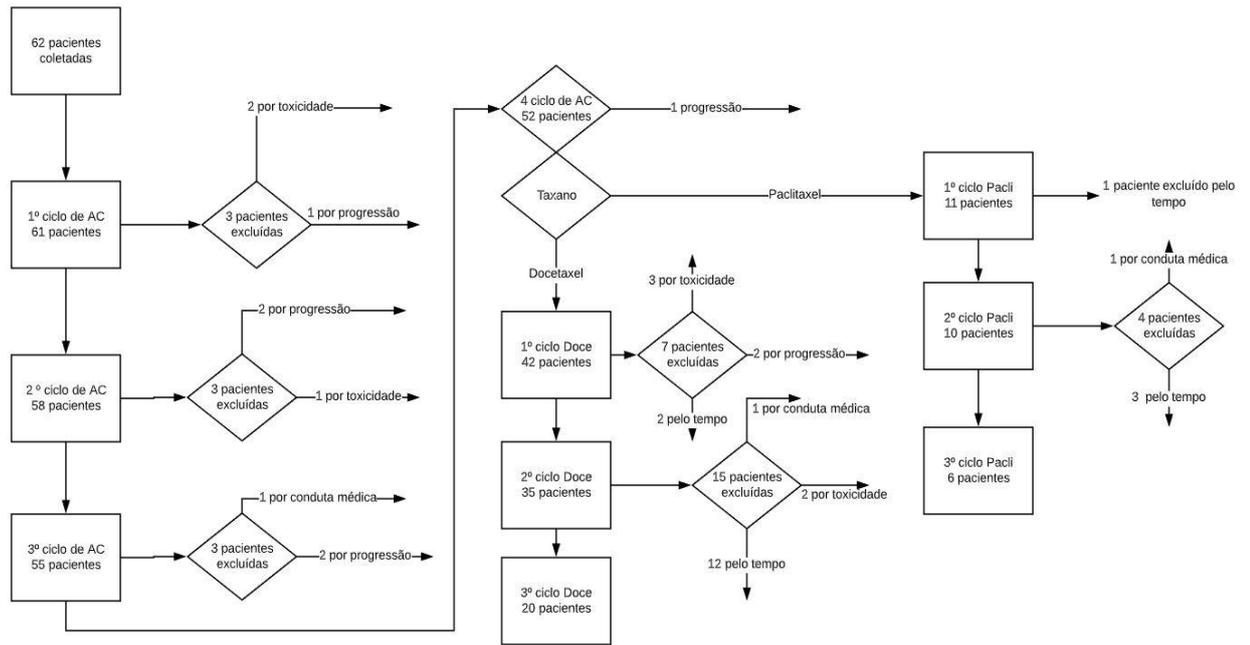


Figura 1: Diagrama de pacientes do estudo do protocolo AC-T.

Durante as consultas farmacêuticas, em cada ciclo da fase AC, as pacientes relataram as toxicidades apresentadas. No total foram 1014 RAM não graves (G1-G2), sendo principalmente, distúrbios gastrointestinais (41,1%), constituídos por náusea, constipação e mucosite. Destacam-se as RAM manejáveis como náusea e constipação, que se mantiveram presentes ao longo dos ciclos, e também, evidencia-se que boca seca, diarreia, mucosite e vômito apresentaram redução significativa ao longo da fase AC. Além disso, foram reportados distúrbios dermatológicos (26,5%), como alopecia, não prevenível, e hiperpigmentação; distúrbios laboratoriais (15,8%) passíveis de monitoramento, principalmente aumento de transaminases, aumento da glicemia e anemia e distúrbios gerais (13,7%) como fadiga (Tabela 2).

Tabela 2: Reações adversas G1/G2 do protocolo AC por número de paciente/por ciclo de quimioterapia

Desordens por sistema (%)	Reações adversas n (%)	ciclo 1 n= 61	ciclo 2 n=58	ciclo 3 n= 55	ciclo 4 n= 53	p valor
Gastrointestinais (41,1)	Alteração de paladar	9(14,8)	8(13,8)	8(14,5)	8(15,1)	
	Boca seca	16(26,2)	9(15,5)	1(1,8)	6(11,3)	
	Constipação	34(55,7)	32(55,2)	23(41,8)	14(26,4)	
	Diarreia	8(13,1)	1(1,7)	2(3,6)	1(1,9)	
	Dispepsia	8(13,1)	7(12,1)	3(5,5)	3(5,7)	
	Mucosite	20(32,8)	20(34,5)	15(27,3)	4(7,5)	
	Náusea	41(67,2)	36(62,1)	25(45,5)	24(45,3)	p <0.05
	Refluxo	1(1,6)	1(1,7)	1(1,8)	2(3,8)	
	Plenitude	1(1,6)	1(1,7)	0(0,0)	0(0,0)	
	Vômito	15(24,6)	5(8,6)	2(3,6)	2(3,8)	p <0.05
	Total		153	120	80	64
Dermatológicas (26,5)	Alopecia	59(96,7)	57(98,3)	54(98,2)	51(96,2)	
	Hiperpigmentação	4(6,6)	18(31,0)	19(34,5)	7(13,2)	
	Total	63	75	73	58	
Gerais (13,7)	Fadiga	38(62,3)	36(62,1)	33(60,0)	22(41,5)	
	Febre	8(13,1)	1(1,7)	1(1,8)	0(0,0)	
	Total	46	37	34	22	
SNC (2,9)	Dor de cabeça	11(18,0)	11(19,0)	4(7,3)	3(5,7)	
Laboratoriais (15,8)	Anemia	11(18,0)	14(24,1)	18(32,7)	22(41,5)	
	Glicemia (≥100 mg/dl)	13(21,3)	13(22,4)	20(36,4)	11(20,8)	
	Elevação de transaminases	9(14,8)	6(10,3)	11(20,0)	12(22,6)	
	Total	33	33	49	45	
Total (100)		306	276	240	192	

Em relação às RAM infusionais relatadas pelas pacientes submetidas ao tratamento com taxano, evidenciou-se que dentre as pacientes submetidas ao docetaxel, cinco pacientes apresentaram RAM infusionais, como: dor no peito (n=3), lombalgia (n=1) e prurido na garganta (n=1). No entanto, apenas uma paciente submetida ao paclitaxel apresentou reação infusional, a qual foi caracterizada como hiperemia facial. Todas as RAM infusionais foram graduadas como G2, sendo necessária apenas a interrupção da infusão do quimioterápico; infusão de hidrocortisona 100 mg IV, e após a melhora do quadro, retorno a infusão normal da QT.

Em relação as RAM tardias reportadas pelas pacientes submetidas ao docetaxel, foram 457 RAM não graves (G1-G2). As principais RAM foram: distúrbios gastrointestinais (24,6%), sendo principalmente diarreia, alteração de paladar e constipação; distúrbios laboratoriais (22,5%), principalmente aumento de transaminases, aumento da glicemia e anemia, parâmetros passíveis de monitoramento e orientação farmacêutica; distúrbios dermatológicos (21,0%), como alopecia, *rash* e hiperpigmentação; distúrbios musculoesqueléticos (16,9%), como mialgia e artralgia e distúrbios gerais (10,9%) como fadiga. Uma das pacientes do estudo apresentou síndrome mão-pé (eritrodisestesia palmo plantar) (Tabela 3).

Já nas pacientes submetidas ao paclitaxel, no total foram reportadas, 152 RAM não graves, sendo principalmente, distúrbios laboratoriais (24,3%), principalmente aumento de transaminases, aumento da glicemia e anemia; distúrbios dermatológicos (21,1%), como alopecia, *rash* e hiperpigmentação; distúrbios gastrointestinais (15,1%), sendo principalmente diarreia, alteração de paladar e constipação; distúrbios musculoesqueléticas (14,5%), como mialgia e artralgia e desordens do SNC (12,5%) como dor de cabeça e parestesia (Tabela 3).

Tabela 3: Reações adversas G1/G2 do taxano por número de pacientes/por ciclo de quimioterapia

Desordens por sistema (%)	Reações Adversas n (%)	ciclo 1	ciclo 2	ciclo 3		ciclo 1	ciclo 2	ciclo 3
		n = 42	n= 35	n= 20		n = 11	n = 10	n= 6
		DOCETAXEL				PACLITAXEL		
Gastrointestinais TXT 24,6 / TAXOL 15,1	Alteração de paladar	11(26,2)	10(28,6)	5(25,0)		4(36,4)	4(40,0)	2(33,3)
	Constipação	9(21,4)	10(28,6)	3(15,0)		3(27,3)	1(10,0)	0(0,0)
	Diarreia	19(45,2)	10(28,6)	5(25,0)		3(27,3)	0(0,0)	1(16,7)
	Mucosite	9(21,4)	3(8,6)	1(5,0)		1(9,1)	1(10,0)	0(0,0)
	Náusea	6(14,3)	7(20,0)	3(15,0)	p <0.05	1(9,1)	1(10,0)	0(0,0)
	Vômito	2(4,8)	2(5,7)	0(0,0)		1(9,1)	0(0,0)	0(0,0)
	Total	2(4,8)	2(5,7)	0(0,0)	p <0.001	1(9,1)	0(0,0)	0(0,0)
Dermatológicas TXT 21,0 / TAXOL 21,1	Alopecia	40(95,2)	32(91,4)	16(80,0)		11(100,0)	10(100,0)	6(100,0)
	Rash	4(9,5)	0(0,0)	0(0,0)		2(18,2)	0(0,0)	0(0,0)
	Hiperpigmentação	2(4,8)	4(11,4)	0(0,0)		1(9,1)	1(10,0)	1(16,7)
	Total	2(4,8)	4(11,4)	0(0,0)		1(9,1)	1(10,0)	1(16,7)
Gerais TXT 10,9 / TAXOL 12,5	Fadiga	19(45,2)	19(54,3)	10(50,0)		5(45,5)	7(70,0)	5(83,3)
	Febre	2(4,8)	0(0,0)	1(5,0)		1(9,1)	1(10,0)	0(0,0)
	Total	2(4,8)	0(0,0)	1(5,0)		1(9,1)	1(10,0)	0(0,0)
SNC TXT 4,1 / TAXOL 12,5	Dor de cabeça	6(14,3)	3(8,6)	1(5,0)		0(0,0)	2(20,0)	1(16,7)
	Parestesia	3(7,1)	3(8,6)	3(15,0)		6(54,5)	5(50,0)	5(83,3)
	Total	3(7,1)	3(8,6)	3(15,0)		6(54,5)	5(50,0)	5(83,3)
Musculoesqueléticas TXT 16,9 / TAXOL 14,5	Artralgia	16(38,1)	7(20,0)	1(5,0)		4(36,4)	2(20,0)	1(16,7)
	Mialgia	24(57,1)	20(57,1)	11(55,0)		7(63,6)	4(40,0)	4(66,7)
	Total	24(57,1)	20(57,1)	11(52,4)		7(63,6)	4(40,0)	4(66,7)
Laboratoriais TXT 22,5 / TAXOL 24,3	Anemia	22(52,4)	18(51,4)	9(42,9)		6(54,5)	3(30,)	2(33,3)
	Glicemia (≥100 mg/dl)	15(35,7)	12(34,3)	5(23,8)		6(54,5)	7(70,0)	3(50,0)
	Elevação de transaminases	16(38,1)	8(22,9)	0(0,0)		6(54,5)	4(40,0)	0(0,0)
	Total	16(38,1)	8(22,9)	0(0,0)		6(54,5)	4(40,0)	0(0,0)
Total TXT 100,0/ TAXOL 100,0	Total por ciclo	16(38,1)	8(22,9)	0(0,0)		6(54,5)	4(40,0)	0(0,0)

Nota: TXT = docetacel e TAXOL = paclitaxel

Em relação as RAM graves, foram reportadas 12 RAM (G3/G4) ao longo dos ciclos de AC, sendo principalmente desordens hematológicas como anemia, neutropenia febril e pancitopenia (Tabela 4).

Já na fase taxano, foram evidenciadas dez RAM graves, sendo oito RAM referentes ao docetaxel, como artralgia (2), diarreia (1), mialgia (1), neutropenia febril (2), parestesia (1) e *rash* (1), já nas pacientes submetidas ao paclitaxel ocorreram duas RAM graves, sendo ambas desordens musculoesqueléticas, como artralgia e mialgia (Tabela 4).

Tabela 4: Reações adversas G3/G4 do protocolo AC-T por número de paciente/por ciclo de quimioterapia.

Reações Adversas n (%)	ciclo 1	ciclo 2	ciclo 3	ciclo 1	ciclo 2	ciclo 3	ciclo 1	ciclo 2	ciclo 3
	n= 61	n= 58	n= 55	n= 42	n= 35	n= 20	n= 11	n= 10	n= 6
	AC			DOCETAXEL			PACLITAXEL		
Anemia	1(1,6%)	1(1,7%)	0(0,0%)	0(0,0%)	0(0,0%)	0(0,0%)	0(0,0%)	0(0,0%)	0(0,0%)
Artralgia	0(0,0%)	0(0,0%)	0(0,0%)	2(4,8%)	0(0,0%)	0(0,0%)	1(9,1%)	0(0,0%)	0(0,0%)
Diarreia	0(0,0%)	0(0,0%)	1(1,8%)	0(0,0%)	1(2,8%)	0(0,0%)	0(0,0%)	0(0,0%)	0(0,0%)
Dor de cabeça	0(0,0%)	1(1,7%)	0(0,0%)	0(0,0%)	0(0,0%)	0(0,0%)	0(0,0%)	0(0,0%)	0(0,0%)
Mialgia	0(0,0%)	0(0,0%)	0(0,0%)	1(2,4%)	0(0,0%)	0(0,0%)	1(9,1%)	0(0,0%)	0(0,0%)
Neutropenia febril	5(8,2%)	1(1,7%)	1(1,8%)	1(2,4%)	1(2,8%)	0(0,0%)	0(0,0%)	0(0,0%)	0(0,0%)
Pancitopenia	0(0,0%)	0(0,0%)	1(1,8%)	0(0,0%)	0(0,0%)	0(0,0%)	0(0,0%)	0(0,0%)	0(0,0%)
Parestesia	0(0,0%)	0(0,0%)	0(0,0%)	1(2,4%)	0(0,0%)	0(0,0%)	0(0,0%)	0(0,0%)	0(0,0%)
Rash	0(0,0%)	0(0,0%)	0(0,0%)	1(2,4%)	0(0,0%)	0(0,0%)	0(0,0%)	0(0,0%)	0(0,0%)
Total	6	3	3	6	2	0	2	0	0

Durante o estudo foram observadas 66 intercorrências e desfechos clínicos do protocolo AC-T. Do total, 36 intercorrências foram durante a fase AC. Foram observadas que 16 (44%) pacientes necessitaram de atendimento no serviço de emergência, principalmente por infecções oportunistas, fato esperado, uma vez que, durante o tratamento oncológico as pacientes tornam-se imunossuprimidas. Um total de 4 (11%) pacientes necessitaram de internação, 3 por neutropenia febril (G3/G4) e 1 por pancitopenia. Duas pacientes tiveram o tratamento atrasado, devido ao parto. Três pacientes tiveram seus protocolos alterados por toxicidade, apresentaram: baixa tolerância (1), neutropenia febril e toxicidade cardíaca (1) e pancitopenia (1) (Tabela 5).

Já na fase taxano ocorreram 30 intercorrências clínicas. Nas pacientes submetidas ao docetaxel foram: 7 atendimentos no serviço de emergência devido a artralgia (2), diarreia (1), fadiga (1), febre (1), neutropenia febril (1) e tosse (1). Ocorreu apenas uma internação sendo relacionada a neutropenia febril. Os motivos de atraso no tratamento das quatro pacientes foram: erro de agendamento (1), esquecimento da paciente de realização do preparo para QT (2) e *rash* (1). As três pacientes que trocaram o protocolo por toxicidade apresentaram: hepatotoxicidade (1), mialgia e artralgia G3 (1) e *rash* G3 (1). Ocorreram também, 8 reduções de dose de QT devido a toxicidade, associadas principalmente a distúrbios musculoesqueléticos (Tabela 5).

Já em relação às pacientes submetidas ao tratamento com o paclitaxel observou-se que ocorreram três idas a emergência, sendo os motivos: artralgia intensa (1) e febre (2) e apenas 1 redução de dose devido a queda de performance *status* (KPS) (Tabela 5).

Tabela 5: Tipos de desfechos clínicos e intercorrências clínicas (n=66) do protocolo AC-T.

Tipo de desfecho clínico AC(n); TXT(n); TAXOL(n)	Intercorrência clínica AC (n)	Intercorrência clínica TXT (n)	Intercorrência clínica TAXOL (n)
Atendimento no serviço de emergência (16);(7);(3)	Abcesso dentário (2)	Artralgia (2)	Artralgia (1)
	Crise asmática (1)	Diarreia (1)	Febre (2)
	Febre (2)	Febre (1)	
	Gastroenterite (2)	Fadiga (1)	
	Herpes Zoster (1)	Neutropenia febril (1)	
	Alergia medicamentosa (1)	Tosse (1)	
	Pneumonia (1)		
	Sinusite (2)		
	Astenia (1)		
	Neutropenia febril (3)		
Internação (4);(1);(0)	Neutropenia febril (3)	Neutropenia febril (1)	
	Pancitopenia (1)		
Redução da dose (2); (8); (1)	Queda de performance <i>status</i> (KPS) (2)	Mialgia e artralgia (7)	Queda de performance <i>status</i> (KPS) (1)
		Parestesia (1)	
Troca de protocolo por toxicidade (3); (3); (0)	Toxicidade cardíaca e neutropenia febril (1)	Hepatotoxicidade (1)	
	Pancitopenia (1)	Mialgia e artralgia (1)	
	Baixa tolerância (1)	Rash (1)	
Troca de protocolo progressão (7); (2);(1)	Tumor não responsivo (7)	Tumor não responsivo (2)	Tumor não responsivo (1)
Atraso no tratamento (2); (4); (0)	Parto (2)	Rash (1)	
		Preparo de QT não realizada (2)	
		Erro no agendamento (1)	

DISCUSSÃO

A eficácia do uso do protocolo AC-T, associação das antraciclinas, ciclofosfamida e dos taxanos, é mundialmente reconhecida no tratamento do câncer de mama precoce, localmente avançado ou com limites incertos de ressecção^{14,15}.

Em relação ao perfil das pacientes acompanhadas neste estudo verifica-se mediana de idade de 54 anos (24-75 anos), o que reflete similaridade em relação à mediana encontrada em um extenso estudo conduzido por Leal¹⁶ e colaboradores (2018), que identificou uma mediana de idade de 53 anos (26-81 anos) em uma amostra de 6247 pacientes.

O diagnóstico de câncer de mama associado a gravidez em mulheres < 30 anos ainda é considerado um evento raro, sendo mais prevalente na faixa de 32 a 38 anos. Entretanto, em nossa amostra relativamente pequena (n = 62), 2 pacientes (3,2%) estavam grávidas no momento do diagnóstico e apresentavam 39 e 42 anos, faixa etária relativamente maior que a relatada na literatura. É essencial que a assistência a esse grupo de pacientes seja realizada junto a uma equipe multiprofissional, a presença do farmacêutico nesta equipe visa conferir mais segurança e esclarecer as dúvidas da equipe quanto a prescrição de medicamentos alérgicos e de suporte apropriados para a gravidez, minimizando assim os riscos para o feto e possíveis impactos na gestação¹⁷.

Este estudo apresentou diferença quando comparado o estadiamento ao diagnóstico com o estudo de Moon¹⁸ e colaboradores (2013), uma vez que, a maioria (62,9%) das pacientes deste estudo apresentaram o estadiamento avançado (IIIA-IIIB) *versus* IIB (51,0%). O estadiamento tardio é um fator relacionado a um pior prognóstico, reduzindo as chances de cura e sobrevida livre de doença^{19,20}. A justificativa para esse fato pode ser atribuída ao

diagnóstico tardio, baixa escolaridade e baixo nível socioeconômico da população deste estudo, impactando na percepção tardia dos sintomas iniciais e da gravidade da doença²⁰.

Foi observado por este estudo que a maioria das pacientes foram alocadas no tratamento com docetaxel a cada 21 dias (n = 42; 82,3%), quando comparado ao paclitaxel semanal (n = 9; 17,6%). Tal decisão encontra-se baseada em uma característica institucional. Uma vez que, o esquema terapêutico a cada 21 dias permite maior rotatividade e disponibilidade das cadeiras na central de QT, permitindo que mais pacientes possam realizar o tratamento oncológico venoso. O estabelecimento de uma rotina de tratamento semanal tem ainda algumas implicações de ordem social, relativas ao deslocamento das pacientes, a indisponibilidade dos acompanhantes e a interferência na rotina diária das mulheres. Portanto, o estabelecimento do regime terapêutico deve ser precedido de um importante diálogo entre o oncologista e a paciente, visando facilitar a adesão.

Em relação as RAM não graves reportadas neste estudo, a náusea (67,2%) foi a RAM mais prevalente e o vômito foi observado em 24,6% das pacientes durante o primeiro ciclo de AC (Figura 2). Já na fase Taxano, a incidência de náusea e vômito foi de 20% e 5,8% respectivamente, no segundo ciclo de docetaxel. De acordo com o NCCN (*National Comprehensive Cancer Network*), o tratamento com o protocolo AC é considerado altamente emetogênico (> 90% frequência de êmese)²¹.

Já o docetaxel e o paclitaxel (fase taxano) são considerados, como agentes de baixo risco emetogênico (10% – 30% frequência de êmese), o que explica os achados deste estudo²¹. Apesar disso, neste estudo foi observado uma maior incidência de êmese durante o docetaxel quando comparado ao estudo de Walker²² e colaboradores (2011). A alta incidência de RAM gastrointestinais observada neste estudo, pode estar relacionada a prescrição pós QT não conforme com os guidelines²³.

Os *guidelines* internacionais recomendam protocolos antieméticos pós QT com AC, incluindo fármacos antagonistas de receptor NK₁ (aprepitanto), 5-HT₃ (ondansetrona ou palonosetrona), dexametasona e olanzapina para prevenção aguda e tardia²³. Entretanto, na instituição onde foi realizado esse estudo, apenas a ondansetrona e dexametasona são utilizados para o controle emetogênico das pacientes em tratamento oncológico. Desta forma, a taxa de náusea ter apresentado destaque frente as demais RAM pode ser justificada pela indisponibilidade de recursos para a otimização do controle emético.

A náusea e o vômito induzidos pela QT representam potenciais complicações na qualidade de vida e na adesão do tratamento pelas pacientes. A orientação sobre o manejo do desconforto gastrointestinal, associado a intervenção referente a importância da adesão aos medicamentos de suporte, visando a promoção do uso racional dos medicamentos deve ser considerado ao longo do tratamento²³. Desta forma, a cada consulta farmacêutica retrospectiva a QT, foi observada a redução progressiva dos relatos de náusea e vômito na fase AC apresentando diferença significativa ($p < 0.05$), na fase taxano apenas a redução da náusea apresentou diferença significativa ($p < 0.05$). Esse fato pode ser atribuído as ações de orientação e educação farmacêutica prestadas durante essas consultas farmacêuticas.

A fadiga foi uma das RAM que apresentou alta incidência ao longo dos ciclos de QT, o relato foi superior ao evidenciado por outros estudos científicos²². De acordo com *The American Cancer Society*, a fadiga é uma RAM manejável, e geralmente é causada por mais de um problema, assim sendo descobrir o principal fator causador da fadiga permite que ações de educação sejam otimizadas²⁴. Desta forma, foram realizadas orientações da importância da realização de atividades físicas dentre as limitações das pacientes e o encaminhamento para o serviço de psicologia quando relatado ou observado pela farmacêutica durante as entrevistas,

a dificuldade da paciente em lidar com o diagnóstico, caracterizando que a origem da fadiga intensa poderia ser emocional.

Neste estudo, a hiperglicemia foi uma das RAM incidentes ao longo dos ciclos. Os ciclos que apresentaram maior incidência de hiperglicemia (≥ 100 mg/dl) foram: 3º ciclo da fase AC (80% das pacientes com hiperglicemia não diabéticas); 1º ciclo de docetaxel (66,7%) e 2º ciclo paclitaxel (71,4%). A hiperglicemia em pacientes oncológicos é uma das RAM mais comumente negligenciadas, apesar da gravidade. Já que, o uso de esteróides, como a dexametasona, associados a QT podem acarretar em quadros diabéticos em pacientes não diabéticas e aumentar a incidência de complicações em pacientes diabéticos²⁵. Portanto, o monitoramento farmacoterapêutico dos exames laboratoriais, pode contribuir para o controle, orientação e intervenção visando, inclusive este manejo.

Foi observado durante as consultas farmacêuticas subsequentes do protocolo AC-T, a redução do relato das RAM manejáveis apresentando diferença significativa ($p < 0.001$), como constipação, diarreia, mucosite, náusea, vômito, entre outras RAM gastrointestinais. Esse fato pode ser atribuído as ações de orientação e educação prestadas durante o estudo visando a promoção da autonomia das pacientes para a resolução das toxicidades passíveis de manejo. Contudo, também pode ter ocorrido um viés de informação devido ao negligenciamento do relato das RAM ao longo dos ciclos, como por exemplo, a hiperpigmentação das unhas e pele, visto que essas toxicidades se tornam comuns para as pacientes.

As reações adversas infusionais foram reportadas apenas na fase taxano como esperado. Uma vez que, os antineoplásicos da classe dos taxanos estão relacionados a reações de hipersensibilidade, sendo os riscos de incidência do docetaxel (5-20%) e ao paclitaxel (8-45%)²⁶. Neste estudo foram relatadas RAM infusionais ao docetaxel (dor no peito, lombalgia

e prurido na garganta) e ao paclitaxel (hiperemia facial) apresentando correspondência com o evidenciado na literatura^{8,26}.

A RAM grave mais prevalente neste estudo foi a neutropenia febril, sendo evidenciada em 7 pacientes (12%) submetidas ao protocolo AC; contudo, Walker²¹ e colaboradores (2011) reportaram que apenas 4 (5%) das 82 pacientes apresentaram neutropenia febril. A maior incidência de neutropenia febril neste estudo pode ser atribuída ao protocolo institucional que preconiza reduzir a dose inicialmente entre 10-15% dependendo da tolerância das pacientes. Já no estudo de Walker²¹ a redução da dose protocolada é de 25%.

Neste estudo, as RAM graves que resultaram em interrupção do tratamento por toxicidade e necessidade de troca de protocolo foram, artralgia e mialgia, neutropenia febril, pancitopenia e *rash*. Os taxanos são associados a alta incidência de artralgia e mialgia (25-49%), sendo o paclitaxel mais associado a esses distúrbios musculoesqueléticos^{8,9}.

Dentre as intercorrências clínicas decorrentes da QT reportadas por este estudo, foi observado que o número de internações foi relativamente baixo (8,2%; n= 5). Todas as internações foram relacionadas a toxicidade hematológica, principalmente por neutropenia febril. Entretanto, no estudo de Barcenas²⁷ e colaboradores (2014) foi reportado um risco maior de hospitalização (19,4%). De acordo com a literatura, pacientes submetidas ao protocolo AC-T apresentam alta taxa de hospitalização o que pode estar relacionado com aumento da toxicidade da associação de antraciclina aos taxanos²⁷. O reduzido índice de internações ao longo do tratamento pode ser relacionado a contribuição do monitoramento farmacoterapêutico, presente neste estudo, associado as ações de educação para manejo, uso dos medicamentos de suporte e compreensão da gravidade de sintomas, como a febre.

As consultas farmacêuticas realizadas neste estudo, demonstraram que o serviço de orientação farmacêutica, pode contribuir para o aumento da adesão ao tratamento de suporte a QT e promover a investigação ativa das RAM. Além disso, pode contribuir, principalmente, para a redução do relato de RAM manejáveis, evitar atrasos no tratamento oncológico e promover o uso racional e seguro de medicamentos; bem como auxiliar na promoção da qualidade de vida, seja pela identificação de necessidades não tratadas ou de encaminhamento a outros profissionais.

As limitações deste estudo foram: (i) o número pequeno da amostra de pacientes; (ii) a evasão de pacientes ao longo do estudo - por se tratar de estudo prospectivo, o que reduz ainda mais a amostra; (iii) o viés de informação durante as entrevistas, uma vez que, muitas pacientes negligenciam as RAM que apresentaram ou melhoraram suas respostas (Efeito Hawthorne) e (iv) o curto tempo de estudo, visto que, este trabalho foi desenvolvido como proposta de conclusão de curso. Diante desses fatores, não foi possível aumentar a amostra, nem observar as RAM a longo prazo.

CONCLUSÃO

Os achados deste estudo, quanto ao perfil de toxicidade apresentada pelas pacientes brasileiras com câncer de mama submetidas ao protocolo AC-T sugerem que melhorias podem ser instituídas quanto à otimização dos protocolos de pós QT, através da padronização de medicamentos de suporte mais potentes, como o aprepitanto. Contudo, nota-se que o perfil de RAM desta população não difere muito do perfil apresentado nos estudos internacionais.

Os achados deste estudo sugerem que o serviço clínico realizado por meio das consultas farmacêuticas foi uma ferramenta capaz de contribuir com as ações de orientação

para o empoderamento da população atendida por meio da informação, considerando seu baixo nível de escolaridade. Além disso, as pacientes reportaram uma redução das RAM, sugerindo que estas possivelmente tornaram-se capazes de manejá-las melhor ao longo do seu tratamento. Observou-se, também, a redução de intercorrências clínicas como internação e necessidade de atendimento de urgência por conta de toxicidade.

Devido às limitações de análise determinadas pelo curto período de estudo, sugere-se a realização de estudos futuros com maior tempo de coleta de dados, a fim de que as RAM pertinentes à utilização de antraciclinas, como cardiotoxicidade, e a neuropatia periférica, causada pelo taxanos, possam ser igualmente estudadas.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Estimativa 2020: Incidência de Câncer no Brasil. Rio de Janeiro; 2020. <https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files/media/document/estimativa-2020-incidencia-de-cancer-no-brasil.pdf>
2. Ferlay, J., Colombet, M., Soerjomataram, I., Mathers, C., Parkin, D. M., Piñeros, M. & Bray, F. Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods. *International Journal of Cancer*, 2018. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/ijc.31937>
3. BRASIL. Portaria Conjunta nº 4, de 23 de janeiro de 2018. Ministério da Saúde. <http://138.68.60.75/images/portarias/fevereiro2018/dia01/portconj4.pdf>

4. Antolín S, Mel R, Ramos M, et al. A dose-dense schedule of docetaxel followed by doxorubicin and cyclophosphamide as neoadjuvant treatment for breast cancer: results from a phase II study. *Clin Transl Oncol* 2011; 13: 686–691. <http://link.springer.com/10.1007/s12094-011-0715-9>
5. Crespo A, Tyszka M. Evaluating the patient-perceived impact of clinical pharmacy services and proactive follow-up care in an ambulatory chemotherapy unit. *J Oncol Pharm Pract* 2017; 23: 243–248. <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1078155216634180>
6. Di Maio M, Basch E, Bryce J, et al. Patient-reported outcomes in the evaluation of toxicity of anticancer treatments. *Nat Rev Clin Oncol* 2016; 13: 319–325. <http://www.nature.com/articles/nrclinonc.2015.222>
7. Biganzoli L, Aapro M, Loibl S, et al. Taxanes in the treatment of breast cancer: Have we better defined their role in older patients? A position paper from a SIOG Task Force. *Cancer Treatment Reviews* 2016; 43: 19–26. <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0305737215002285>
8. I. J. Castro MPB, GI Ballesteros Cabañas, E Ramió Montero, A Álvarez Méndez, R., Estudio de las reacciones adversas relacionadas con la infusión de paclitaxel y docetaxel. *Farmacia Hospitalaria* 2013; 88–94. <http://doi.org/10.7399/FH.2013.37.2.374>
9. Chiu N, Chiu L, Chow R, et al. Taxane-induced arthralgia and myalgia: A literature review. *J Oncol Pharm Pract* 2017; 23: 56–67. <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1078155215627502>

10. INCA. INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA. Tratamento de câncer de mama-rotinas internas do INCA. Rio de Janeiro, 281 p., 2016
11. Barcelos FC. UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO. 159.
12. Guia para notificação de reações adversas em oncologia. Sociedade Brasileira de Farmacêuticos em Oncologia – SOBRAFO. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA 2ª edição, 2011. <http://itarget.com.br/newclients/sobrafo.org.br/wp-content/uploads/2018/12/ATT00373.pdf>
13. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) versão 5.0. US Department of Health and Human Services et al., 2017. https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/docs/CTCAE_v5_Quick_Reference_8.5x11.pdf
14. Mackey JR, Pieńkowski T, Crown J, et al. Long-term outcomes after adjuvant treatment of sequential versus combination docetaxel with doxorubicin and cyclophosphamide in node-positive breast cancer: BCIRG-005 randomized trial. *Ann Oncol* 2016; 27: 1041–1047. <http://dx.doi.org/10.1093/annonc/mdw098>
15. Vriens BEPJ, Aarts MJB, de Vries B, et al. Doxorubicin/cyclophosphamide with concurrent versus sequential docetaxel as neoadjuvant treatment in patients with breast cancer. *Eur J Cancer* 2013; 49: 3102–3110. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejca.2013.06.012>
16. Leal AD, Van Houten H, Sangaralingham L, et al. Breast Cancer Survivorship Care Variations Between Adjuvant Chemotherapy Regimens. *Clin Breast Cancer* 2018; 18: e513–e520. <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1526820917304226>

17. Case AS. Pregnancy-associated Breast Cancer: *Clin Obstet Gynecol* 2016; 59: 779–788. <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00003081-201612000-00012>
18. Moon YW, Lee S, Park B-W, et al. S-1 combined with docetaxel following doxorubicin plus cyclophosphamide as neoadjuvant therapy in breast cancer: phase II trial. *BMC Cancer* 2013; 13: 583. <http://bmccancer.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2407-13-583>
19. Souza CB, Fustinoni SM, Amorim MHC, et al. Estudo do tempo entre o diagnóstico e início do tratamento do câncer de mama em idosas de um hospital de referência em São Paulo, Brasil. *Ciênc saúde coletiva* 2015; 20: 3805–3816. http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1413-81232015001203805&lng=pt&tlng=pt
20. Bezerra ALR, Bezerra MCM, Santos, AFFL, et al. Evaluation of delays in diagnosis and treatment of breast cancer in a reference center: a retrospective analysis. *Mastology* 2019; 29: 144–151. http://www.mastology.org/wp-content/uploads/2019/10/MAS-v29n3_144-151.pdf
21. National Comprehensive Cancer Network: NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Evidence Blocks, 2019. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/antiemesis.pdf
22. Walker LG, Eremin JM, Aloysius MM, et al. Effects on quality of life, anti-cancer responses, breast conserving surgery and survival with neoadjuvant docetaxel: a randomised study of sequential weekly versus three-weekly docetaxel following

- neoadjuvant doxorubicin and cyclophosphamide in women with primary breast cancer. *BMC Cancer* 2011; 11: 179. <http://bmccancer.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2407-11-179>
23. Razvi Y, Chan S, McFarlane T, et al. ASCO, NCCN, MASCC/ESMO: a comparison of antiemetic guidelines for the treatment of chemotherapy-induced nausea and vomiting in adult patients. *Support Care Cancer* 2019; 27: 87–95. <http://link.springer.com/10.1007/s00520-018-4464-y>
24. American Cancer Society: Managing cancer-related side effects. 2020. <https://www.cancer.org/content/dam/cancer-org/cancer-control/en/booklets-flyers/getting-help-for-fatigue.pdf>
25. Sinaga G, de Koeijer E. Management of dexamethasone-induced hyperglycemia in patients undergoing chemotherapy in an outpatient setting: a best practice implementation project. *JBIC Database Syst Rev Implement Rep* 2018; 16: 1068–1078. <http://Insights.ovid.com/crossref?an=01938924-201804000-00018>
26. Wu H-L. Retrospective evaluation of a rechallenge protocol in patients experiencing hypersensitivity reactions with prior chemotherapy in a tertiary hospital. *J Oncol Pharm Pract* 2019; 25: 1388–1395. <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1078155218796190>
27. Barcenas CH, Niu J, Zhang N, et al. Risk of Hospitalization According to Chemotherapy Regimen in Early-Stage Breast Cancer. *J Clin Oncol* 2014; 32: 2010–2017. <http://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2013.49.3676>