

**Ministério da Saúde**



**COORDENAÇÃO DE ENSINO**

**Programa de Residência Multiprofissional em Oncologia**

**MICHELE DE VASCONCELOS MACENA BENGALY MARQUES**

**Suspeita de Reações Adversas Associadas a Quimioterapia com Paclitaxel e Carboplatina em Pacientes com Câncer Ginecológico Assistidas em um Hospital Oncológico do Rio de Janeiro**

**Rio de Janeiro**

**2019**

**MICHELE DE VASCONCELOS MACENA BENGALY MARQUES**

**Suspeita de Reações Adversas Associadas a Quimioterapia com Paclitaxel e Carboplatina em Pacientes com Câncer Ginecológico Assistidas em um Hospital Oncológico do Rio de Janeiro**

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: Renata Rosa Veloso Cataldo

Co-Orientador: Liliane Rosa Alves Manaças

Rio de Janeiro

2019

**MICHELE DE VASCONCELOS MACENA BENGALY MARQUES**

**Suspeita de Reações Adversas Associadas a Quimioterapia com Paclitaxel e Carboplatina em Pacientes com Câncer Ginecológico Assistidas em um Hospital Oncológico do Rio de Janeiro**

Avaliado e Aprovado por:

Nome do Orientador: Renata Rosa Veloso Cataldo

Nome do avaliador: Cláudia de Oliveira Passos Dias

Nome do avaliador: Flávia Campos Barcelos

Data: 26/02/2019

Rio de Janeiro

2019

## RESUMO

O protocolo de paclitaxel e carboplatina (CARBO-TAX) é capaz de induzir reações adversas a medicamentos (RAM), comprometendo a qualidade de vida das pacientes. Este estudo teve como objetivo detectar suspeitas de RAM (sRAM) relacionadas ao CARBO-TAX, em pacientes com câncer ginecológico, identificando os desdobramentos clínicos e o efeito da adesão à Terapia de Suporte (TS). Foi realizado estudo transversal descritivo em hospital oncológico, com pacientes submetidas ao CARBO-TAX. Os dados clínicos, laboratoriais, sociodemográficos, medicamentos utilizados e relatos de sRAM, foram coletados através de entrevista estruturada e análise de prontuário. Das 79 pacientes avaliadas, 39% relataram sRAM agudas e 100% sRAM tardia. Dentre as sRAM tardias, as prevalentes foram fadiga (68% - Grau 1 à 3) e náuseas (66% - Grau 1 à 2). Os principais desdobramentos clínicos foram busca à emergência (45%) e alteração da dose do CARBO-TAX (20%). A adesão a TS (78%) foi relacionada a redução significativa ( $p < 0,05$ ) nas sRAM de maior gravidade (Grau 3). Em conclusão, as sRAM associadas ao CARBO-TAX, afetam o plano terapêutico (alteração de dose/interrupção de protocolo) das pacientes e, a adesão a TS, reduz a gravidade da RAM, interferindo na qualidade e segurança da terapia antineoplásica.

**Palavras-Chave:** Paclitaxel. Carboplatina. Câncer Ginecológico. Reação Adversa. Adesão ao Tratamento.

## ABSTRACT

The paclitaxel and carboplatin protocol (CARBO-TAX) is capable of inducing adverse drug reactions (ADR), compromising patients' quality of life. This study aimed to detect CARBO-TAX-related suspected ADRs (sADR) in patients with gynecological cancer, identifying clinical outcomes and the effect of adherence to Supportive Therapy (TS). A descriptive cross-sectional study was carried out in an oncology hospital, with patients submitted to CARBO-TAX. The clinical, laboratorial, sociodemographic data, medicines used and sADR reports were collected through a structured interview and chart analysis. Of the 79 patients evaluated, 39% reported acute sADR and 100% late sADR. Among the late sADR, the prevalent were fatigue (68% - Grade 1 to 3) and nausea (66% - Grade 1 to 2). The main clinical outcomes were the emergence (45%) and modification of the dose of CARBO-TAX (20%). The adherence to TS (78%) was related to a significant reduction ( $p < 0.05$ ) in the most serious sADR (Grade 3). In conclusion, the CARBO-TAX-associated sADR affect the therapeutic plan (dose change / protocol interruption) of patients, and adherence to TS reduces the severity of ADR, interfering with the quality and safety of antineoplastic therapy.

**Keywords:** Paclitaxel. Carboplatin. Gynecological Cancer. Adverse reaction. Treatment adherence.

## SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	6
2	MÉTODOS.....	9
3	RESULTADOS.....	12
4	DISCUSSÃO.....	20
5	CONCLUSÃO.....	25
	REFERÊNCIAS.....	26

## 1 INTRODUÇÃO

O câncer é um grave problema de saúde pública no Brasil, sendo a segunda causa de morte, precedido apenas pelas doenças cardiovasculares<sup>1</sup>. A elevada incidência de câncer na população feminina está associada, dentre outras coisas, à deficiência nas ações de prevenção, às ineficiências no diagnóstico prévio, ao envelhecimento populacional, ao aumento nos fatores de risco (obesidade, tabagismo, consumo de álcool, histórico familiar de outros cânceres, história reprodutiva, uso contínuo de hormônios, infecção pelo papilomavírus humano) e às modificações de estilo de vida<sup>2</sup>. Destacam-se os tumores ginecológicos como os mais frequentes nesta população.

Segundo dados do Instituto Nacional de Câncer (INCA), o câncer de colo de útero é o terceiro mais incidente, no Brasil, com estimativa para 2018-2019 de 16.370 novos casos. Os tumores de corpo de útero e ovário, ocupam a sétima e oitava posição dentre os mais incidentes, com estimativa de 6.600 e 6.150 casos novos, respectivamente, para o biênio 2018-2019<sup>3</sup>.

A abordagem terapêutica de tumores ginecológicos depende do estadiamento da doença, além da presença de metástase para linfonodos. Em geral, o tratamento pode ser quimioterápico adjuvante ou neoadjuvante, associados a cirurgia ou radioterapia. Os protocolos de quimioterapia paliativa são utilizados quando não há mais possibilidade de cura e sim de retardar a evolução da doença, mantendo o bem-estar do paciente<sup>4</sup>.

Um dos protocolos antineoplásicos mais utilizados para tumores ginecológicos é o tratamento combinado de paclitaxel ( $175 \text{ mg/m}^2$ ) associado à carboplatina (área sob a curva = 4-6 mg/mL/min) a cada 21 dias, por 6 ciclos (CARBO-TAX)<sup>4</sup>. O Paclitaxel minimiza a ocorrência de mitose devido a modificação no funcionamento dos microtúbulos, induzindo a apoptose de células tumorais<sup>5</sup>. Por outro lado, a Carboplatina é um agente alquilante que causa dano diretamente ao DNA, inibindo o crescimento tumoral e induzindo a morte de células tumorais pré-existentes<sup>6</sup>. Apesar da importância do uso desses quimioterápicos para o tratamento de tumores ginecológicos, esses fármacos podem

promover o aparecimento de reações adversas a medicamentos (RAM), prejudicando a segurança e qualidade de vida das pacientes<sup>7</sup>.

Os efeitos adversos indesejados tanto do Paclitaxel quanto da Carboplatina, podem interferir na continuidade do tratamento e podem ocorrer independente da dose administrada. As principais reações do Paclitaxel são: reações de hipersensibilidade, mielossupressão (neutropenia), alopecia, alterações gastrointestinais (náuseas e vômitos) e neurotoxicidade, especialmente neuropatia periférica. As reações mais prevalentes, associadas a Carboplatina são trombocitopenia e neuropatia periférica, sobretudo em associação com Taxanos. Também podem ocorrer reações de hipersensibilidade, gastrointestinais, alterações auditivas e oculares<sup>8</sup>.

As RAM podem ser classificadas em agudas, quando ocorrem em menos de 24 horas do uso da quimioterapia; ou tardias, quando aparecerem depois desse período. Quanto a sua severidade, podem ser categorizadas do grau 1 ao grau 5, dependendo da gravidade e do tipo de intervenção necessária (hospitalização, limitação das atividades do cotidiano dos pacientes e possibilidade de risco à vida)<sup>9</sup>.

A ocorrência de RAM está relacionada com aumento dos custos em saúde, além de desfechos negativos para os pacientes, causando hospitalizações, aumento do tempo de internação, atraso e suspensão de tratamentos, ou até mesmo o óbito<sup>10</sup>.

Para melhorar a qualidade de vida dos pacientes, em geral, a conduta é baseada na utilização de medicamentos de suporte antes e depois dos protocolos de quimioterapia com o intuito de minimizar as RAM causadas pelos antineoplásicos. Geralmente, essa terapia é direcionada para reduzir sintomas como náuseas e vômitos, além de evitar reações alérgicas<sup>11</sup>. O uso racional dos medicamentos de suporte e a adesão à terapia refletem em maior segurança, evitando interrupções e atrasos no tratamento quimioterápico<sup>12</sup>.

Nesse contexto, o acompanhamento farmacoterapêutico dos pacientes se faz necessário para identificar precocemente os problemas relacionados à medicamentos, como também garantir que as



condutas preventivas preconizadas estão sendo seguidas, como por exemplo, o uso correto dos medicamentos de suporte pré e pós quimioterapia<sup>13</sup>.

A Farmacovigilância, segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), é definida como “a ciência e as atividades relacionadas com detecção, avaliação, compreensão e prevenção dos efeitos adversos ou quaisquer problemas relacionados a medicamentos”<sup>14</sup>. Essa atividade clínica farmacêutica é particularmente importante no campo da oncologia, devido à toxicidade intrínseca dos agentes quimioterápicos, janelas terapêuticas estreitas e regimes medicamentosos complexos<sup>15</sup>. Dessa forma, a notificação de suspeitas de RAM é um importante instrumento para nortear ações de segurança tanto dentro da unidade hospitalar quanto na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), e em outros órgãos regulatórios do Brasil.

A Rede de Hospitais Sentinelas, que atua na vigilância e notificação dos eventos adversos relacionados aos produtos de saúde e, o Programa Nacional de Segurança do Paciente (PNSP), que institui ações para a promoção da segurança do paciente e melhoria da qualidade nos serviços de saúde, são as duas principais estratégias da ANVISA para a qualificação do cuidado em todos os estabelecimentos de saúde do território nacional<sup>13, 16, 17</sup>. Entretanto, apesar destas estratégias, a subnotificação de reações adversas ainda é um grave problema a ser enfrentado.

O objetivo do presente estudo foi detectar e descrever as suspeitas de reações adversas, agudas e tardias, relatadas por pacientes com tumores ginecológicos submetidos ao protocolo combinado de Paclitaxel e Carboplatina, identificando as falhas de notificação, os desdobramentos clínicos e, analisando o impacto da adesão à terapia de suporte, com medicamentos pré e pós quimioterapia, na prevenção dos efeitos adversos.

## 2 METODOLOGIA

Foi realizado um estudo transversal descritivo no Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva – Unidade II (INCA-II), referência no tratamento de cânceres ginecológicos na cidade do Rio de Janeiro. A instituição é credenciada à Rede de Hospitais Sentinelas da ANVISA e integra a área de Vigilância em Eventos Adversos e Queixas Técnicas de Farmacovigilância, além de possuir um Núcleo de Segurança do Paciente.

Os critérios de inclusão na pesquisa foram mulheres maiores de 18 anos com diagnóstico de câncer ginecológico que tinham indicação de tratamento com protocolo CARBO-TAX a cada 21 dias, por 6 ciclos. De acordo com o diagnóstico, foram incluídas pacientes com: tumores de colo de útero (tratamento paliativo), tumores do endométrio (tratamento adjuvante ou paliativo) e tumores de ovário (tratamento adjuvante, neoadjuvante e paliativo)<sup>4</sup>. Foram excluídas do estudo as pacientes no primeiro ciclo do protocolo (por não haver possibilidade de relato de suspeitas de RAM tardia, relacionadas ao ciclo anterior) e aquelas impossibilitadas de responder ao questionário do entrevistador.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA), sob número CAAE 86506218.6.0000.5274, e foi realizado, respeitando todos os princípios éticos, envolvendo pesquisas em seres humanos.

Os dados foram coletados no período de abril a julho de 2018, após autorização das pacientes via assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

Para coleta de dados, foi realizada entrevista com questionário estruturado, em que foram recolhidas as informações sobre: perfil sociodemográfico, suspeitas de reações adversas agudas ou tardias (referentes ao ciclo anterior) e, adesão a terapia de suporte pré e pós quimioterapia. Para cada paciente foi realizada apenas uma entrevista, independente do ciclo do protocolo, exceto para o primeiro ciclo.

Também foram analisados os prontuários (físicos e eletrônicos), as prescrição médica e as receitas médicas das pacientes para obter informações relativas ao: histórico clínico e farmacoterapêutico; relato dos profissionais de saúde sobre suspeitas de RAM (no período entre o ciclo anterior e o vigente); uso da pré e pós quimioterapia; análise dos exames clínicos (*performance status*) e laboratoriais (hemograma, hepatograma, creatinina e eletrólitos); e desdobramentos clínicos relativos à suspeita de RAM relatada (retorno ao hospital por complicações, internações, interrupção de tratamento, alteração do protocolo ou da dose dos quimioterápicos e mudança da *performance status*).

As suspeitas de reações adversas foram classificadas segundo o Guia para Notificação de Reações Adversas em Oncologia da ANVISA/SOBRAFO, que estabelece a categorização em graus dependendo da severidade da reação<sup>9</sup>.

Para detecção de subnotificação das reações adversas, os dados obtidos no estudo foram comparados com os formulários de notificação avaliados pelo serviço de farmacovigilância do hospital, no período do estudo.

Para avaliação da adesão, foram usadas duas metodologias: adesão auto-referida e análise da dispensação de medicamentos. O hospital possui sistema informatizado de prescrições médicas e as dispensações de medicamentos são registradas através do sistema eletrônico. Os registros das dispensações foram analisados para complementar a avaliação da adesão das pacientes.

As pacientes foram questionadas de forma clara e direta (esquecimento de dose e rotina de uso - quantidade de comprimidos e horário -) sobre o uso dos medicamentos orais pré e pós quimioterapia da classe de antieméticos (ondansetrona, metoclopramida e bromoprida) e corticosteroides (dexametasona). Esses medicamentos foram selecionados pois fazem parte do protocolo de prevenção de RAM na Instituição pesquisada<sup>4,18</sup>.

O protocolo utilizado para prevenção de RAM, considera a Carboplatina com risco moderado, nível 4, em induzir náuseas e vômitos, tendo como terapia de suporte pré-quimioterapia: Dexametasona 12-20 mg, via intravenosa (IV); Ondansetrona 8-16 mg (IV) e; na Pós-quimioterapia:

Dexametasona 4 mg, via oral (VO) de 12/12 h por 3-4 dias; Ondansetrona 8 mg (VO) de 12/12 h por 3-4 dias; e Metoclopramida 10mg, via oral de 6/6 h por 5 dias. O Paclitaxel é considerado como risco baixo, nível 2, sendo a pré-quimioterapia recomendada com Dexametasona 10 mg (IV) ou Metoclopramida 20-40 mg (IV ou VO) e a pós-quimioterapia Metoclopramida 10 mg (VO), em caso de necessidade por até de 6/6 h<sup>4</sup>. O hospital também segue a recomendação, descrita em bula, para prevenção de hipersensibilidade ao Paclitaxel. O protocolo consiste em: Dexametasona 20 mg (VO) utilizados aproximadamente 12 e 6 horas antes da administração do paclitaxel; e Dexametasona 20 mg (IV), Difenidramina 50 mg (IV) e Ranitidina 50 mg IV, todos infundidos de 30 a 60 minutos antes da administração venosa do quimioterápico<sup>18</sup>.

Foi realizada análise quantitativa, na qual os dados obtidos foram tabulados no software Microsoft Excell<sup>®</sup> 2010 e tratados através da estatística descritiva. Foi efetuado o Teste Exato de Fisher (com correlação de continuidade para tabelas 2 x 2) para as análises comparativas, utilizando o programa *Statistical Package for Social Sciences* (SPSS), versão 22.0.

### 3 RESULTADOS

Ao longo do período de estudo foram recrutadas 99 pacientes, sendo 20 excluídas por: tipo de câncer diferente do preconizado (n=4), protocolo quimioterápico distinto do CARBO-TAX (n=11), ciclo um do protocolo CARBO-TAX (n=4) e não concordar em participar do estudo (n=1).

A amostra composta por 79 pacientes do sexo feminino, apresentou média de idade de 59,64 anos (variando entre 28 e 80 anos). Dentre as pacientes, 39% eram casadas e 67% residiam no município do Rio de Janeiro. Quanto ao perfil escolar, 34% contavam com ensino fundamental incompleto e 6% com nível superior completo. Dentre as comorbidades, a mais prevalente foi a hipertensão (58%), seguido de obesidade (39%). Em relação aos hábitos sociais, 34% eram ex-tabagistas, ou seja, já haviam fumado em algum momento da vida, e 15% faziam uso do álcool, socialmente. O diagnóstico predominante foi o de câncer de endométrio (40%) e o estadiamento III foi observado em 48% dos casos (Tabela 1).

**Tabela 1:** Dados sociodemográficos e clínicos das pacientes com câncer ginecológico em tratamento com Paclitaxel e Carboplatina.

<b>Perfil das Pacientes</b>	
Idade em anos (Média ± desvio padrão)	59,64 ±10,98
<b>Variáveis</b>	<b>N=79 (%)</b>
<b>Estado Civil</b>	
Solteira	21 (27%)
Casada	31 (39%)
Divorciada	15 (19%)
Viúva	12 (15%)
<b>Comorbidades</b>	
Hipertensão	46 (58%)
Diabetes	14 (18%)
Obesidade	31 (39%)
Outras	17 (22%)
<b>Grau de Escolaridade</b>	
Não sabe ler/escrever	4 (5%)
Analfabeto funcional	1 (1%)
Alfabetizado	4 (5%)
Fundamental incompleto	27 (34%)
Fundamental Completo	14 (18%)
Médio Incompleto	6 (8%)
Médio Completo	15 (19%)
Superior incompleto	3 (4%)
Superior Completo	5 (6%)
<b>Hábitos Sociais</b>	
Tabagismo	4 (5%)
Ex-tabagismo	27 (34%)
Etilismo	2 (3%)
Etilismo Social	12 (15%)
Não Etilista e Não tabagista	40 (51%)
<b>Diagnóstico</b>	
Tumor Colo de Útero	24 (30%)
Tumor Endométrio	31 (40%)
Tumor Ovário	24 (30%)
<b>Estadiamento</b>	
I	6 (8%)
II	12 (15%)
III	38 (48%)
IV	23 (29%)

Percentuais calculados considerando n = 79 pacientes

Na Tabela 2, pode-se verificar que 39% das pacientes apresentaram suspeitas de RAM agudas e 100% de reações tardias. Das suspeitas de RAM agudas, ocorridas durante a infusão (reações de hipersensibilidade, lombalgia, dispneia, taquicardia), 23% das pacientes apresentaram reações Grau 1 e, 15% Grau 2, necessitando de intervenção medicamentosa, para dar continuidade à infusão. Das suspeitas de RAM tardias Grau 1-2, as com maior prevalência foram alopecia (93%) e dessas, 77% eram Grau 2 (perda superior à 50% da quantidade de cabelo). Também foram observadas fraqueza (68%), náusea e/ou enjojo (66%) e neuropatia periférica (54%). As reações tardias de Grau 3, foram febre (16%), fraqueza (11%), diarreia (8%), dor abdominal (8%) e hipotensão (8%). Ao analisar as suspeitas de reações tardias de Grau 1-2 que acarretaram em alterações laboratoriais, detectou-se que a anemia acometia a maior parte das pacientes (48%), seguida de leucopenia (29%) e neutropenia (18%). Dentre as pacientes neutropênicas, 26% (n=6) apresentaram neutropenia febril. Das pacientes com anemia, 13% (n=6) tiveram registro da ocorrência de hemorragia.

**Tabela 2:** Classificação das suspeitas de reações adversas a medicamentos identificadas nas pacientes com câncer ginecológico em tratamento com Paclitaxel e Carboplatina.

<b>Suspeitas de Reações Adversas a Medicamentos</b>		
Total de pacientes n= 79 (%)		
Agudas		31 (39%)
Tardias		79 (100%)
<b>Principais Suspeitas de RAM Agudas</b>		
RAM	Grau 1-2	Grau 3
Reações infusionais	30 (38%)	0 (0%)
Diarreia	1 (1%)	0 (0%)
<b>Principais Suspeitas de RAM Tardias</b>		
RAM	Grau 1-2	Grau 3
Hipersensibilidade	38 (48%)	5 (6%)
Cardiovascular	1 (1%)	0 (0%)
Neuropatia periférica	43 (54%)	2 (3%)
Náusea/enjoo	52 (66%)	4 (5%)
Vômito	9 (11%)	5 (6%)
Diarreia	15 (19%)	6 (8%)
Constipação	32 (40%)	5 (6%)
Mucosite	8 (10%)	1 (1%)
Dor abdominal	4 (5%)	6 (8%)
Mialgia	36 (46%)	2 (3%)
Artralgia	24 (30%)	2 (3%)
Alopecia	74 (93%)	0 (0%)
Anormalidade Visual	24 (30%)	0 (0%)
Anormalidade Auditiva	17 (22%)	0 (0%)
Fraqueza/Fadiga	54 (68%)	9 (11%)
Hipotensão	16 (20%)	6 (8%)
Febre	7 (9%)	13 (16%)
Hemorragia	6 (8%)	2 (3%)
<b>Reações Tardias com Alterações em Exames Laboratoriais</b>		
Hepatotoxicidade	11 (14%)	0 (0%)
Anemia	38 (48%)	9 (11%)
Neutropenia	14 (18%)	9 (11%)
Leucopenia	23 (29%)	4 (5%)
Plaquetopenia	11 (14%)	1 (1%)
Alteração Eletrolítica	8 (10%)	0 (0%)

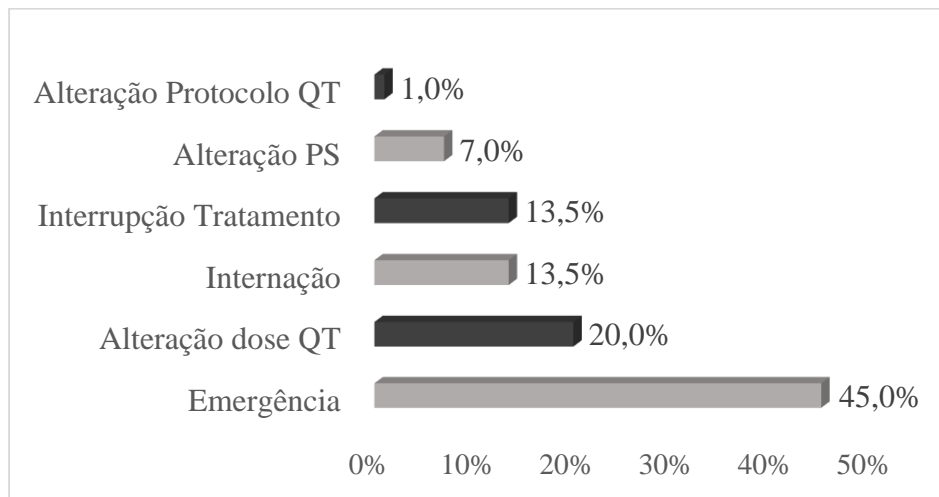
Percentuais calculados considerando n = 79 pacientes



Através da análise dos questionários e registros de prontuários foi possível identificar 646 suspeitas de RAM, na amostra de 79 pacientes. No período referente as entrevistas, apenas 9 suspeitas de RAM, envolvendo as pacientes incluídas no estudo foram notificadas ao serviço de farmacovigilância do hospital. Sendo assim, a maioria das suspeitas de RAM detectadas não passaram pelo processo de análise de causalidade e posterior notificação à ANVISA.

Os desdobramentos clínicos decorrentes das suspeitas de RAM, foram identificados através do relato das pacientes e da análise dos prontuários (físico e eletrônico). Das 79 pacientes entrevistadas, 43 (54%) tiveram pelo menos um desdobramento clínico (Figura 1). Num total de 74 desdobramentos clínicos, o principal foi a busca por atendimento no serviço de emergência (45%), para suporte clínico. Dentre os demais desdobramentos, foram observados a necessidade de: internação hospitalar (13,5%), interrupção do tratamento (suspensão/interrupção temporária) (13,5%), alteração da dose de pelo menos um dos quimioterápicos do protocolo CARBO-TAX (20%). Em alguns casos (1%), foi necessária a alteração do protocolo CARBO-TAX, com exclusão de um dos antineoplásicos.

Através de análises estatísticas não foi possível identificar correlação significativa entre o aparecimento de desdobramentos clínicos e o estadiamento da doença ou ciclo do protocolo CARBO-TAX.

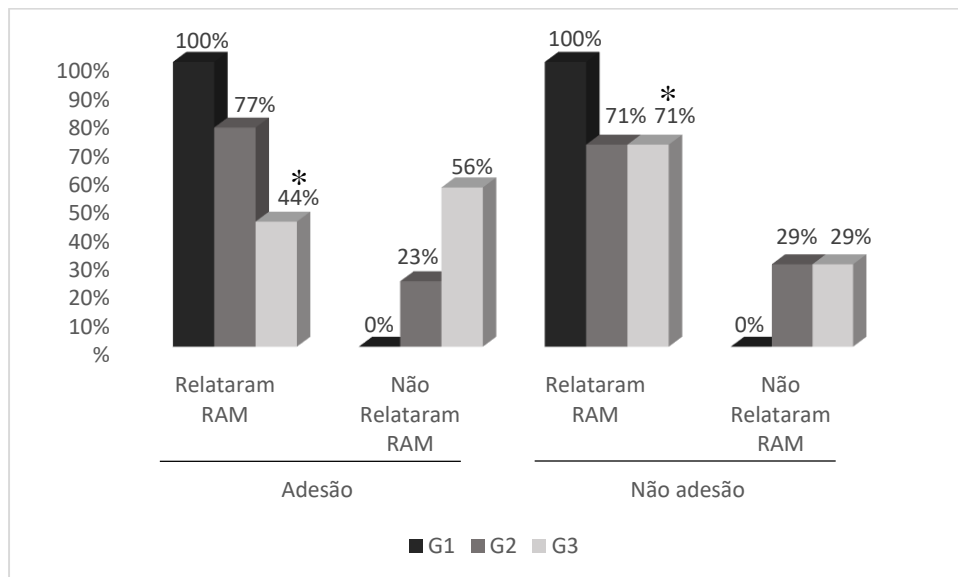


**Figura 1: Classificação dos desdobramentos clínicos (N=74) associados à ocorrência de RAM.** Percentuais de desdobramentos clínicos associados à ocorrência de RAM durante o protocolo CARBO-TAX.

Legenda: QT= Quimioterapia; PS= Performance Status

Na análise da adesão a terapia de suporte pré e pós quimioterapia, 78% das pacientes relataram utilizar os medicamentos orais conforme a prescrição, enquanto que 22% declararam não ter administrado, pelo menos uma dose dos medicamentos. Os registros eletrônicos de dispensação de medicamentos indicaram que todas as pacientes retiraram os medicamentos prescritos na farmácia ambulatorial.

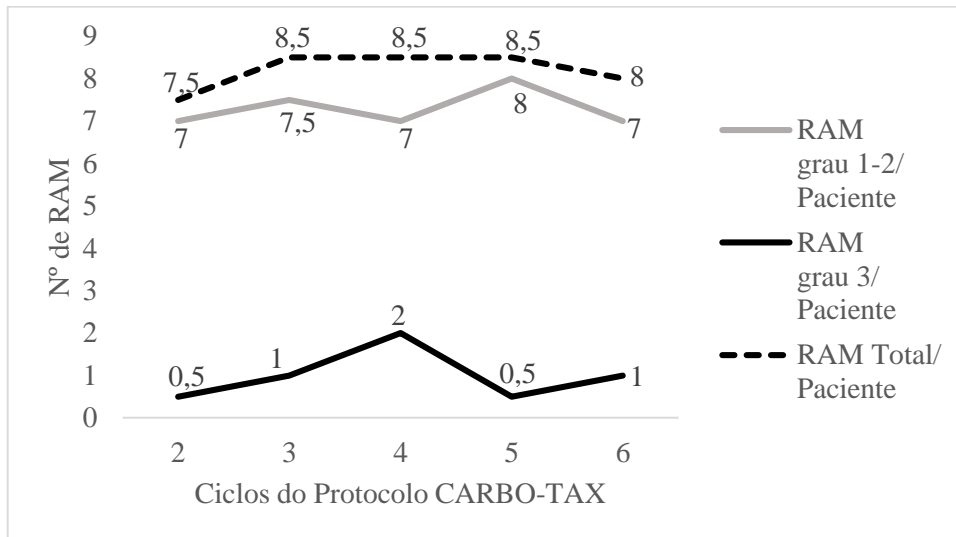
Avaliando-se a relação entre a adesão a terapia de suporte e a ocorrência de suspeitas de RAM, verificou-se que 100% das pacientes tiveram reações Grau 1, independente da adesão relatada. Por outro lado, as reações de Grau 2 foram observadas em 77% das que aderiam ao tratamento e em 71% das que relataram falha na adesão (Figura 2). A ocorrência de suspeitas de RAM de maior gravidade, Grau 3, foi superior no grupo de pacientes que relataram falha de adesão a terapia de suporte (71%), do que no grupo que aderiu ao tratamento (41%) (Figura 2). Através do tratamento estatístico foi possível demonstrar uma correlação significativa entre o relato de adesão à terapia de suporte pré e pós quimioterapia e a gravidade da RAM. Pacientes com menor adesão possuem maior probabilidade de apresentar RAM de elevada gravidade (Grau 3).



**Figura 2: Relação entre a adesão à terapia de suporte e à ocorrência de RAM.** Porcentagem de pacientes em tratamento com paclitaxel e carboplatina com ou sem ocorrência de RAM que relataram adesão ou não adesão a terapia de suporte pré e pós quimioterapia. A gravidade das RAM está expressa em diferentes tons de cinza a preto.

Legenda: RAM = Reações Adversas à Medicamentos, G1 = Grau 1, G2 = Grau 2, G3 = Grau 3. (N=79 pacientes). \*Teste exato de Fisher  $p < 0,05$ .

Na figura 3, pode-se observar a distribuição da média do número total de suspeitas de RAM e suas gravidades por paciente, ao longo dos diferentes ciclos de tratamento do protocolo CARBO-TAX. É possível notar que o perfil foi bastante homogêneo, independente da gravidade das reações, mas com um leve aumento da média do número de RAM Grau 3, no ciclo 4. Entretanto, a análise estatística dos dados não revelou correlação significativa entre o ciclo do protocolo quimioterápico e a média da quantidade ou gravidade da RAM por paciente.



**Figura 3: Média do número de RAM detectadas nos diferentes ciclos do protocolo CARBO-TAX por Paciente.** Distribuição da média do número de suspeitas de RAM detectadas por Pacientes com câncer ginecológico ao longo dos ciclos do protocolo CARBO-TAX. Linha cinza: RAM grau 1-2; Linha preta: RAM grau 3; Linha tracejada: Média total de RAM. (N=79 pacientes). N° de Pacientes entrevistadas: Ciclo 2 = 21; Ciclo 3 = 25; Ciclo 4 = 12; Ciclo 5 = 10; Ciclo 6 = 11.  
 Legenda: RAM=Reações Adversas à Medicamentos

## 4 DISCUSSÃO

As reações adversas aos antineoplásicos ocorrem frequentemente na prática clínica. Nesse trabalho, poucas pacientes (39%) desenvolveram RAM nas primeiras 24 horas após a quimioterapia e, a maioria das RAM agudas, ocorreram no momento da infusão, havendo desde reações de hipersensibilidade à queda da pressão arterial (Tabela 2).

Na literatura, as reações infusionais representam de 25-30% das RAM<sup>19</sup>. De acordo com Baldo (2018), quando ocorrem reações infusionais, as pacientes podem precisar de um suporte terapêutico, recebendo corticosteroide, anti-histamínicos, analgésico ou anti-hipertensivo, dependendo da reação desenvolvida<sup>13</sup>.

Castro e colaboradores (2013), demonstraram que em pacientes com reações infusionais aos quimioterápicos, as principais condutas foram a interrupção imediata da infusão, administração dos medicamentos de suporte necessários e, em caso de melhora do estado geral, reexposição à administração do antineoplásico, podendo haver redução na velocidade de infusão. No mesmo estudo, havendo reação após reexposição, a conduta variou de novo suporte terapêutico à outros procedimentos como: internação, modificação ou suspensão do protocolo no próximo ciclo, dependendo da gravidade. Nossos dados revelam que 34,5% das pacientes tiveram alguma intervenção no protocolo antineoplásico (alteração de dose, interrupção do tratamento ou alteração de protocolo) em decorrência da RAM (Figura 2).

No protocolo CARBO-TAX, tanto o paclitaxel quanto a carboplatina têm potencial para provocar reações infusionais (hipersensibilidade, lombalgia, dispneia, taquicardia) após 24 horas da infusão, isoladamente, entretanto a administração concomitante, pode potencializar a manifestação dessas RAM. Assim sendo, no uso simultâneo, é prudente uma pré-medicação ampla, além de monitorizar o paciente e discriminar as reações produzidas por cada antineoplásico, determinando o agente causal<sup>20,21</sup>. A literatura científica descreve que quando há adesão no uso da pré-quimioterapia,

a taxa de reações na infusão diminui em até 5%, ou seja, há um ganho positivo quando o paciente entende a importância desse uso<sup>22</sup>.

Ao analisar as reações tardias, podemos verificar que das RAM grau 1 ou 2, a alopecia teve a maior prevalência (77%), o que é comum no tratamento oncológico. Dados da literatura demonstram que a alopecia pode afetar cerca de 80 a 100% dos pacientes em uso de paclitaxel e carboplatina<sup>23,24</sup>. A queda de cabelo é o efeito colateral mais avassalador para a autoestima das pacientes e pode alterar imediatamente a perspectiva social e emocional das mesmas<sup>24</sup>.

Náusea e/ou enjôo também foram bem comuns, mas é possível minimizá-los com o uso da pré e pós quimioterapia. A neuropatia periférica foi encontrada em mais da metade das pacientes grau 1 ao 3 (57%), já no estudo de Garces e colaboradores (2013), esse valor foi um pouco menor (30,9%)<sup>25</sup>. Esta reação adversa é uma das principais limitantes da dose de paclitaxel. Guo 2015, relata boa recuperação das pacientes com neuropatia periférica, após término da terapia quimioterápica ou quando recebem tratamento com pregabalina e gabapentina<sup>24</sup>.

Nas reações grau 3, verificou-se a febre como mais prevalente, isso ocorre devido a maior susceptibilidade à infecção, uma vez que o sistema imunológico das pacientes se encontra debilitado como consequência da própria doença ou do tratamento.

Dentre as RAM tardias que induziram alteração laboratorial, a anemia foi umas das mais observadas (48%). Deve-se levar em consideração, o fato de que muitas pacientes com câncer ginecológico apresentam hemorragias, que podem ser a causa primária da anemia ou corroborar com o desenvolvimento da mesma. Geralmente a toxicidade hematológica, como a neutropenia (Grau 3), que foi observada em mais de 11% das mulheres entrevistadas, acontece em torno de 14 dias após a administração da quimioterapia. É necessário o acompanhamento para que a paciente não tenha redução exacerbada da função do sistema imunológico, podendo acarretar inclusive em prejuízos para terapia.

A obesidade foi a segunda comorbidade mais recorrente nas mulheres desse estudo, perdendo apenas para Hipertensão Arterial. Esse dado serve como alerta para a necessidade de análise

farmacocinética de alguns quimioterápicos como o paclitaxel, que é altamente lipofílico. Isto pode levar à alteração da distribuição desse antineoplásico e à modificação no volume de distribuição aparente, pois estará extensivamente presente no tecido adiposo, podendo modificar a sua velocidade de eliminação e, conseqüentemente, levar ao aparecimento de toxicidade<sup>26</sup>. Além disso, com o envelhecimento, a proporção de gordura corporal aumenta, frente a massa muscular. Levando em consideração as características das pacientes entrevistadas, é relevante a realização de estudos posteriores para avaliar a relação entre peso, composição da massa corporal, idade e ocorrência de RAM.

Com relação aos hábitos sociais, no presente estudo, houve maior relato de ex-tabagistas e de etilismo social. A literatura demonstra o prejuízo que o álcool e o fumo desencadeiam, não só como fatores de risco para o câncer, mas também para o tratamento oncológico. Estas substâncias alteraram a intensidade do aparecimento das RAM, dependendo da farmacocinética ou farmacodinâmica dos quimioterápicos<sup>27</sup>. Paclitaxel é altamente metabolizado pelas enzimas hepáticas e o álcool é inibidor dessas enzimas, ou seja, a interação dessas substâncias poderia elevar a concentração de paclitaxel no organismo do paciente e aumentar a toxicidade do quimioterápico. Carboplatina também é metabolizada pelo fígado, mas em menor escala. O tabaco é indutor das enzimas hepáticas, podendo elevar a metabolização desses medicamentos e diminuir significativamente o efeito farmacológico dos mesmos. Então, é fundamental que o profissional de saúde esclareça os riscos desses hábitos para os pacientes oncológicos<sup>28, 29</sup>.

Ao observar os desdobramentos clínicos ocorridos com as mulheres entrevistadas neste estudo, verificou-se que a procura pelo setor de emergência foi o mais prevalente (Figura 1). No ambiente de estudo, as pacientes são continuamente aconselhadas a procurar pelo serviço de emergência, caso sintam-se em estado crítico, com prejuízo em algumas das suas funções fisiológicas normais. Dependendo da gravidade, o profissional de saúde pode identificar a necessidade de internação.

O segundo desdobramento clínico mais frequente foi a necessidade de redução de dose de pelo menos um dos quimioterápicos, com a intenção de impedir o reaparecimento de RAM, e a

consequente suspensão da terapia (Figura 1). Dentre as pacientes avaliadas, 5 (7%) tiveram piora de *performance status* (PS), devido ao aparecimento das RAM, mas com o suporte clínico adequado, todas as pacientes obtiveram melhora do seu estado de saúde.

Com relação à adesão a terapia de suporte pré e pós quimioterapia e ao aparecimento das RAM em diferentes gravidades, foi observado que dentre as pacientes que aderiram ao tratamento, a incidência de RAM grau 3, foi significativamente menor (teste exato de fisher,  $p < 0,05$ ) do que entre as que relataram baixa adesão (Figura 3). Esses dados demonstram que o uso adequado dos medicamentos de suporte, diminuiu as RAM de maior gravidade que, em geral, são mais prejudiciais ao paciente, podendo ocasionar desdobramentos clínicos.

De acordo com a literatura, o nível educacional pode influenciar em fatores como adesão ao tratamento e entendimento sobre a doença<sup>30</sup>. No presente estudo, mais de 50% das pacientes apresentaram grau de escolaridade abaixo do ensino médio, demonstrando um nível educacional limitado. Dessa forma, cabe ao profissional de saúde ser o mais claro possível em sua orientação, facilitando o maior envolvimento da paciente em sua terapia<sup>31</sup>. O acompanhamento farmacoterapêutico é fundamental para orientação das pacientes quanto a farmacoterapia, a importância da adesão ao tratamento, além de promover a detecção e manejo precoce dos problemas relacionados a medicamentos, incluindo as RAM<sup>30</sup>.

Ao avaliar a relação da média da quantidade de RAM por paciente em cada ciclo do protocolo estudado e foi possível verificar que não houve diferença significativa entre os ciclos, apesar do ciclo 4 ter apresentado um leve aumento na quantidade de RAM.

O Hospital em que foi realizado o estudo pertence a Rede de Hospitais Sentinela, atuando como notificador de RAM à ANVISA. De todas as notificações de suspeitas de RAM avaliadas nos últimos quatro anos pelo serviço de farmacovigilância do INCA-II, 52% estão relacionadas ao paclitaxel e/ou carboplatina, ou seja, mais da metade dos relatos envolveram esses dois quimioterápicos<sup>32</sup>.



Vale ressaltar, que somente 9 pacientes (11%) avaliadas neste estudo tiveram as suspeitas de RAM notificadas ao serviço de farmacovigilância do hospital, dentre elas 7 (9%) foram reações infusionais notificadas pela equipe de enfermagem e 2 (2%) foram identificadas por busca ativa das causas de internação, realizada pelo farmacêutico. Estes resultados demonstram a alta taxa de subnotificação e corroboram com a importância do cuidado farmacêutico para detectar, notificar, avaliar e manejar as RAM, principalmente no âmbito ambulatorial, através das consultas farmacêuticas. A notificação é essencial para nortear estratégias de redução de risco, promovendo a segurança e a qualidade no cuidado ao paciente<sup>33</sup>.

De acordo com a OMS, a subnotificação de RAM é um fato habitual em todos os países. As causas dessas baixas notificações são a falta de esclarecimento sobre a relevância de notificar, tempo empregado no preenchimento da ficha de notificação, ruptura da confidencialidade das informações do paciente, preocupação com punições e privação de retorno da informação analisada<sup>34, 35</sup>.

Como fatores limitantes desse trabalho podemos citar: análise de um protocolo combinado de dois antineoplásicos, o que potencializa a manifestação das RAM e dificulta a distinção do agente causal; coleta de parte dos dados em prontuário, podendo haver relatos incompletos; avaliação da adesão autodeclarada, pois o paciente pode omitir o uso dos medicamentos pré e pós quimioterapia; entrevista única por paciente, não havendo seguimento ao longo dos ciclos de tratamento.

## **5 CONCLUSÃO**

Os resultados desse estudo demonstraram que o protocolo de associação entre paclitaxel e carboplatina, largamente utilizado no tratamento de tumores ginecológicos, induz muitas reações adversas, podendo prejudicar a qualidade de vida das pacientes, interferindo diretamente no plano terapêutico (alteração/interrupção de protocolo).

É necessária a redução do risco de ocorrência de RAM, educando as pacientes sobre a utilização adequada dos medicamentos de suporte. Além disso, aconselha-se, que o profissional farmacêutico oriente ao paciente quanto aos sintomas das possíveis RAM para identificação, notificação e manejo, o mais rapidamente possível.

Todavia, é fundamental a realização de novos estudos para investigar modificações das funções fisiológicas e sintomas ao longo do tratamento com paclitaxel e carboplatina, com o propósito de estabelecer correlações de causalidade, estabelecer critérios de risco e prevenir o aparecimento das RAM.

### **Agradecimentos**

À equipe de Ginecologia, à equipe de farmácia e ao arquivo médico do HCII/INCA/RJ.

### **Declaração de Conflito de Interesses**

Declaramos que nenhum dos autores do trabalho apresentam conflito de interesse relacionados ao tema do estudo.

### **Fontes de Financiamento**

Todas as despesas decorrentes da realização do estudo foram custeadas pelos autores, não havendo vínculo com agência de financiamento.

## REFERÊNCIAS

1. Marques, P. A. C. Pacientes com câncer em tratamento ambulatorial em um hospital privado: atitudes frente a terapia com antineoplásicos orais e locus de controle de saúde. Dissertação, São Paulo, 2006.
2. Soares, E. M.; Sueli, R. S. Perfil de pacientes com câncer ginecológico em tratamento quimioterápico. *Rev. Bras. de Enf. Brasília*. v. 63, n. 4, p. 517-522, 2010.
3. Brasil, Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. INCA. Estimativas 2018: Incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro, 128p, 2017.
4. Brasil, Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. INCA. Serviço de oncologia clínica: Rotinas internas do INCA. Coordenação de Assistência. Serviço de Oncologia Clínica. Rio de Janeiro, 281p, 2011.
5. Malonga, H.; Neault, J. F.; Diamantoglou, S.; Tajmir-Riahi, H. A. *Taxol anticancer activity and DNA binding*. *Mini Rev. Med. Chem.* v. 5, p. 307–311, 2005.
6. Lee, T. K. *et al.* Lupeol targets liver tumor-initiating cells through phosphatase and tensin homolog modulation. *Hepatology*. v. 53, p. 160-170, 2011.
7. Natale, J. J. Reviewing current and emerging antiemetics for chemotherapy-induced nausea and vomiting prophylaxis. *Hosp Pract (1995)*, 43(4):226-34, 2015.

8. Charbner, B. A.; Longo, D. L. Manual de oncologia de Harrison. 2 ed. Porto Alegre: AMGH. 874p, 2015.
9. SOBRAFO (Sociedade Brasileira de Farmacêuticos em Oncologia); ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária). Guia para notificação de reações adversas em oncologia. 2<sup>a</sup> ed.; São Paulo: Conectfarma Publicações Científicas. 37 p, 2011.
10. Sidney, K. M. M.; Romeu, G. A.; Pinheiro, C. G. Estudo de reações adversas ao paclitaxel em pacientes com câncer de mama em um hospital de referência. Rev. Bras. Farm. Hosp. Serv. Saúde São Paulo v.8 n.1 37-42, 2017.
11. Castilhos, M. C. R.; Borella, M. Uso de antieméticos no tratamento de náuseas e vômitos em pacientes oncológicos. Infarma. 23(9/12):53-7, 2011;
12. Tageja, N.; Groninger, H. Chemotherapy-induced nausea and vomiting: an overview and comparison of three consensus guidelines. Postgrad Med J. 92(1083):34-40, 2016;
13. Chaves, E. F. *et al.* Avaliação das notificações de reações adversas a medicamentos em pacientes transplantados em um hospital sentinela de Fortaleza-Ceará. Rev. Bras. Farm. Hosp. Serv. Saúde São Paulo v, v. 8, n. 1, p. 22-28, 2017.
14. Organização Mundial da Saúde. Safety monitoring of medical products. The importance of pharmacovigilance. Ginebra: Organización Mundial de laSalud; 2002.
15. Baldo, P.; Fornasier, G.; Ciolfi, L.; Sartor, I.; Francescon, S. Pharmacovigilance in oncology. Int J Clin Pharm. 2018.

16. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RDC Nº 51, de 29 de setembro de 2014. Dispõe sobre a Rede Sentinela para o Sistema Nacional de Vigilância Sanitária.

17. Brasil. Resolução RDC nº 36 de 25 de Julho de 2013. Institui ações para a segurança do paciente em serviços de saúde e dá outras providências. Diário Oficial da União, Brasília, 25 jul. 2013. Disponível em: Acesso em: 16 mar 2019.

18. Taxol®: Paclitaxel. São Paulo: Bristol-Myers Squibb Farmacêutica LTDA. Farm. Resp.: Elisabeth M. Oliveira - CRF-SP 12.529. Bula de Remédio.

19. Ensina, L. F.; Fernandes, F. R.; Di, G. G. Reações de hipersensibilidade a medicamentos. Rev Bras Alergia Imunopatol.; 32(2):42-7, 2009.

20. Castro, I. J. *et al.* Estudio de las reacciones adversas relacionadas con la infusión de paclitaxel y docetaxel. Farmacia Hospitalaria Órgano Oficial de Expresión Científica de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. V. 37, Nº 2, P. 88-94, 2013.

21. Almeida, R. G. L. *et al.* O manejo da êmese em uma unidade oncológica: a necessidade da intervenção farmacêutica em tempo real. Rev Bras Cancerol.; 61(2):115-21, 2015.

22. Dizon, D. S. *et al.* Cross-sensitivity between paclitaxel and docetaxel in a women's cancers program. Gynecol Oncol.;100(1):149-51, 2006.

23. Avelino, C. U.; Cardoso, R. M.; Aguiar, S. S.; Silva, M. J. Assessment of quality of life in patients with advanced non-small cell lung carcinoma treated with a combination of carboplatin and paclitaxel. J Bras Pneumol; 41 (2) 133-142, 2015.

24. Guo, Y. Q.; Ding, Y.; Li, D. D. *et al.* Efficacy and safety of nab-paclitaxel combined with carboplatin in Chinese patients with melanoma. *Med. Oncol.* 32(9), 234, 2015.
25. Garces, A. H. I. *et al.* First-line paclitaxel; and carboplatin in persistent-recurrent or advanced cervical cancer: a retrospective analysis of patients treated at Brazilian National Cancer Institute. *Int. J. Gynecol. Cancer*, 23, 743–8, 2013.
26. Rhodin, M. M. *et al.* Human renal function maturation: a quantitative description using weight and postmenstrual age. *Int J Pediatr. Nephrol.* 24 (1), 67–76, 2009.
27. Bruce, R. D.; Altice, F. L.; Fried, G. H. Pharmacokinetic drug interactions between drugs of abuse and antiretroviral medications: implications and management for clinical practice. *Exp. Rev. Clin. Pharmacol.* 1 (1), 115–127, 2008.
28. Krupski, A. *et al.* Impact of access to recovery services on alcohol/drug treatment outcomes. *J. Subst. Abuse Treat.* 37 (4), 435–442, 2009.
29. Alomar, M. J. Factors affecting the development of adverse drug reactions (review article). *Saudi Pharm J SPJ Off Publ Saudi Pharm Soc.*; 22:83–94, 2014.
30. Silva, M. A. *et al.* Fatores que, na visão da mulher, interferem no diagnóstico precoce do câncer do colo do útero. *Rev Bras de Cancer*; 64(1): 99-106, 2018.
31. Carvalho, WMES, Teodoro, MDA. Educação para os profissionais de saúde: a experiência da Escola de Aperfeiçoamento do SUS no Distrito Federal, Brasil.. *Cien Saude Colet* [periódico na internet] (2019/Abr). [Citado em 09/04/2019]. Disponível em:

<http://www.cienciaesaudecoletiva.com.br/artigos/educacao-para-os-profissionais-de-saude-a-experiencia-da-escola-de-aperfeicoamento-do-sus-no-distrito-federal-brasil/17159>

32. Gouvea, T. A.; Cataldo, R. R. V.; Manaças, L. R. A. Análise retrospectiva do perfil de notificações ao serviço de farmacovigilância de um hospital oncológico do Rio de Janeiro. *In*: CONGRESSO BRASILEIRO DE FARMACÊUTICOS EM ONCOLOGIA, 2018, Rio de Janeiro. **Anais** [...]. Rio de Janeiro: Revista Brasileira de Cancerologia, 2018. Disponível em: <http://www1.inca.gov.br/rbc/anais/64-1-suplemento-1.pdf>. Acesso em: 13 fev. 2019.

33. Capucho, H. C. Intervenções educativas para estímulo a notificações voluntárias em um hospital de ensino da Rede Sentinela. *Rev Bras Farm Hosp Serv Saúde São Paulo*, 2(2):26–30, 2011.

34. Primo, L. P.; Capucho, H. C. Intervenções educativas para estímulo a notificações voluntárias em um hospital de ensino da rede sentinela. *Revista Brasileira de Farmácia Hospitalar e Serviços de Saúde*, 2(2):26-30, 2011.

35. Lima, J. V. C. *et al.* A educação permanente como estratégia pedagógica de transformação das práticas: possibilidades e limites. *Trab Educ Saúde*, Rio de Janeiro (RJ); 8 (2): 207-227, 2010.