UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS DE RIBEIRÃO PRETO

**Uso de trastuzumabe para o tratamento de mulheres com câncer de
mama HER2 positivo: um estudo farmacoepidemiológico**

Lorena Rocha Ayres

Ribeirão Preto
2015

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS DE RIBEIRÃO PRETO

**Uso de trastuzumabe para o tratamento de mulheres com câncer de
mama HER2 positivo: um estudo farmacoepidemiológico**

Tese de doutorado apresentada ao
Programa de Pós-Graduação em Ciências
Farmacêuticas para obtenção do título de
Doutor em Ciências.

Área de concentração: Medicamentos e
Cosméticos.

Orientada: Lorena Rocha Ayres

Orientador: Prof. Dr. Leonardo Régis Leira
Pereira

Ribeirão Preto

2015

AUTORIZO A REPRODUÇÃO E DIVULGAÇÃO TOTAL OU PARCIAL DESTE TRABALHO, POR QUALQUER MEIO CONVENCIONAL OU ELETRÔNICO, PARA FINS DE ESTUDO E PESQUISA, DESDE QUE CITADA A FONTE.

Ayres, Lorena Rocha

Uso de trastuzumabe para o tratamento de mulheres com câncer de mama HER2 positivo: um estudo farmacoepidemiológico. Ribeirão Preto, 2015.
148 p.; 30cm.

Tese de Doutorado, apresentada à Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto/USP – Área de concentração: Medicamentos e Cosméticos.

Orientador: Pereira, Leonardo Régis Leira

1. Câncer de mama HER2 positivo. 2. Trastuzumabe. 3. Eventos adversos. 4. Qualidade de vida. 5. Farmacoepidemiologia.

FOLHA DE APROVAÇÃO

Nome do aluno: Lorena Rocha Ayres

Título do trabalho: Uso de trastuzumabe para o tratamento de mulheres com câncer de mama HER2 positivo: um estudo farmacoepidemiológico.

Tese de Doutorado apresentada ao
Programa de Pós-Graduação em Ciências
Farmacêuticas para obtenção do Título de
Doutor em Ciências

Área de Concentração: Medicamentos e
Cosméticos.

Orientador: Prof. Dr. Leonardo Régis Leira
Pereira

Aprovado em:

Banca Examinadora

Prof. Dr. _____

Instituição: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____ Assinatura: _____

*Dedico esta tese a todas as mulheres que
em algum momento da vida foram
diagnosticadas com câncer de mama.
Obrigada por serem para nós, exemplos de
fé e luta pela vida, e por nos ensinarem as
mais lindas lições de amor e coragem*

DEDICATÓRIA

A Deus, que sempre esteve ao meu lado e colocou em meu caminho pessoas maravilhosas.

Aos meus pais, Helder e Sônia, que se dedicam a mim e aos meus irmãos incansavelmente, com muito amor e carinho. Obrigada por guiarem nossos passos em todos os momentos.

Aos meus irmãos, Heitor e Luísa, por serem meu porto seguro, meus exemplos de bondade e companheirismo e ao meu sobrinho Murilo que nos encanta com sua alegria.

Ao meu amor, Ricardo, que torna os meus dias mais alegres e serenos e me faz olhar a vida com muito mais otimismo e simplicidade. Amo você!

Ao meu orientador, Prof. Dr. Leonardo Régis Leira Pereira, pelos ensinamentos, confiança, respeito, paciência e principalmente por ter sido um grande incentivador para que eu pudesse realizar meus sonhos profissionais.

À toda a equipe do Centro de Pesquisa em Assistência Farmacêutica e Farmácia Clínica (CPAFF): Anna Paula, Camilo, Paulo, Iahel, Beatriz, Michelly, Tiago, Andrea, Manuela, Fabiana, Maurílio, Lauro, Helen, Rodrigo, Ana Maria, Marília e João, por sempre estarem dispostos a ajudar no que fosse preciso e pelos grandes exemplos de comprometimento e profissionalismo. Obrigada pelo grande carinho e amizade ao longo desses anos.

Ao querido amigo, André, que é para mim um grande exemplo de ser humano e uma das pessoas que mais me motivou a seguir a carreira acadêmica. Obrigada por sempre ouvir e nunca me deixar desanimar.

A todos os meus familiares e amigos, por sempre torcerem por mim e vibrarem junto comigo com as minhas conquistas.

Aos meus colegas de trabalho, professores e funcionários da Universidade Federal de São João Del Rei (UFSJ), Campus Divinópolis-MG, por terem me acolhido e pelo incentivo na conclusão deste trabalho.

Aos estudantes dos cursos de enfermagem e farmácia da UFSJ, por me receberem com tanto carinho e me fazerem conduzir a profissão de professora com muito amor.

Aos estudantes do curso "Gestão da Assistência Farmacêutica", por fazerem dessa experiência de tutoria à distância um grande aprendizado.

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Jurandyr Moreira de Andrade e à Profa. Dra. Thais de Oliveira Gozzo pelas valiosas contribuições na elaboração deste trabalho.

Aos farmacêuticos do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (HCFMRP/USP), em especial ao Rodrigo e a Andrea por todo o incentivo e auxílio que me deram durante a realização deste trabalho.

À amiga e enfermeira Pamina, por todas as vezes que me orientou durante a coleta de dados.

À querida amiga Marília, que com todo carinho e paciência do mundo, me ajudou em todas as etapas deste trabalho, principalmente na coleta de dados e análise estatística. Obrigada por estar sempre tão disposta a ajudar e por não me deixar desanimar nos momentos difíceis.

À equipe de enfermagem e à equipe médica do Ambulatório de Mastologia do HCFMRP/USP por permitirem a pesquisa e por me auxiliarem sempre que precisei.

Aos funcionários do Serviço de Arquivos Médicos (SAME) do HCFMRP/USP por sempre me atenderem com muita atenção durante a coleta de dados.

Ao Conselho Nacional de Desenvolvimento e Pesquisa (CNPq), pelo apoio financeiro.

À Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (FCFRP/USP), por me proporcionar mais essa oportunidade de aprendizado.

A todos aqueles que de alguma forma contribuíram para a realização desse trabalho.

Possuído pelo sonho, o corpo se
põe a trabalhar. Primeiro a devoção
e, depois, ... a devoção - quem tem
o amor numa ilha distante ama
também os perigos de navegar.

Rubem Alves

RESUMO

AYRES, L. R. **Uso de trastuzumabe para o tratamento de mulheres com câncer de mama HER2 positivo: um estudo farmacoepidemiológico.** 2015. 148f. Tese (Doutorado). Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto – Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2015.

Introdução: O câncer de mama é o segundo tipo de câncer mais frequente no mundo, com cerca de 1,67 milhões de casos novos e 521 mil mortes a cada ano. O câncer de mama pode ser classificado em diferentes grupos, sendo o subtipo HER2 positivo um dos mais agressivos e relacionado a um mal prognóstico. No entanto novas terapias, tendo como alvo o receptor HER2, vem sendo desenvolvidas com a finalidade de melhorar as condições das pacientes. Dentre elas encontra-se o trastuzumabe, um anticorpo monoclonal recombinante humanizado do tipo IgG1, o qual se liga com alta afinidade ao domínio extracelular do receptor HER2. O uso do trastuzumabe está associado a um aumento da taxa de sobrevida de mulheres com câncer de mama HER2 positivo. O trastuzumabe é geralmente bem tolerado, porém pode apresentar alguns eventos adversos dentre eles, a cardiotoxicidade, a qual pode levar à interrupção do tratamento, fazendo com que as pacientes se privem dos benefícios desta terapia medicamentosa. Além desse efeito, outros podem afetar a satisfação da paciente tais como as reações imunes relacionadas à infusão do trastuzumabe, eventos gastrointestinais, fadiga, dentre outros. Com a finalidade de aprimorar os cuidados à saúde, faz-se necessário avaliar os eventos adversos ao tratamento, bem como a qualidade de vida (QV) das mulheres com câncer de mama HER2 positivo que fazem uso do trastuzumabe visando contribuir para o aumento do seu bem-estar e garantir melhores resultados terapêuticos. **Objetivo:** Avaliar o perfil farmacoepidemiológico das mulheres com câncer de mama HER2 positivo que utilizaram o trastuzumabe atendidas pelo Sistema Único de Saúde, junto ao Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo. **Casuística e métodos:** O presente trabalho é um estudo observacional, descritivo e quantitativo, o qual foi realizado em duas partes. Parte A: retrospectiva, na qual se avaliou os eventos adversos ao trastuzumabe em monoterapia e/ou combinado com a quimioterapia descritos nos prontuários e por meio de exames laboratoriais e dos resultados do ecocardiograma. Foram utilizados modelos de regressão logística para estimar *odds ratios* e seus respectivos intervalos de confiança de 95%, com a finalidade de verificar a associação dos eventos adversos mais frequentes e uma série de variáveis sociodemográficas e clínicas das mulheres. Parte B: prospectiva, na qual, além da avaliação dos eventos adversos, foi também avaliada a QV das pacientes por meio do questionário específico para câncer QLQ-C30 e seu módulo de câncer de mama BR-23 da *European Organization for Research and Treatment of Cancer* (EORTC) em quatro momentos: antes do início da quimioterapia, após o término da quimioterapia, durante o uso do trastuzumabe e após o término do uso trastuzumabe. Análise de variância (ANOVA) para medidas repetidas foi utilizada para as comparações entre os escores médios obtidos das escalas e itens individuais dos questionários. **Resultados Parte A:** Foram analisados os prontuários de 79 pacientes que iniciaram o trastuzumabe entre 2007 e 2011. A incidência de reações imunes relacionadas a infusão do trastuzumabe aconteceu em 16 (20,3%) pacientes. A cardiotoxicidade ocorreu em 26 (32,9%) pacientes, sendo que treze (16,4%) destas interromperam permanentemente o tratamento, três (3,8%) interromperam temporariamente e 10

(12,6%) terminaram o tratamento sem interrupção. Com relação aos outros eventos adversos, os mais frequentes apresentados com o uso da quimioterapia combinada com o trastuzumabe foram dor (20,4%), náusea e vômito (15,9%), febre (9,7%), e neutropenia (7,1%), sendo apresentados por 55,7% das mulheres. Com relação ao uso do trastuzumabe em monoterapia, os mais frequentes foram: dor (19,6%), fadiga (10,8%), náusea e vômito (9,8%), e cefaleia (8,8%) apresentados por 49,4% das mulheres. Com exceção da cardiotoxicidade, nenhum outro evento adverso levou à descontinuação do tratamento. Não foram encontradas associações entre os eventos adversos mais frequentes e as variáveis sociodemográficas e clínicas das pacientes pelos modelos de regressão logística. **Resultados Parte B:** Dez pacientes foram incluídas no estudo, no período de outubro de 2011 a julho de 2012. Durante o uso do trastuzumabe e após o seu término foi observada uma melhora significativa da QV das pacientes nos parâmetros fadiga e efeitos colaterais sistêmicos, em comparação com o momento em que estavam utilizando os quimioterápicos. Entretanto estudos mais extensos com uma maior população são necessários para que possa ser avaliada a existência de associação entre os dados clínicos e sociodemográficos das pacientes como os resultados de QV. **Conclusão:** Embora o trastuzumabe seja um medicamento relativamente seguro para o tratamento do câncer de mama HER2 positivo, este pode causar alguns eventos adversos. Na população estudada, o único evento que levou à interrupção do tratamento foi a cardiotoxicidade, entretanto outros estudos mostraram que outros eventos adversos também foram capazes de ocasionar a descontinuação do tratamento. Para tanto são necessários que sejam tomados alguns cuidados para a prevenção e manejo desses eventos adversos, como um acompanhamento mais regular da função cardíaca e monitoramento constante das pacientes durante a infusão do trastuzumabe. Além disso, o trastuzumabe mostrou ter efeito positivo sobre a QV das pacientes. A avaliação da QV é importante, pois fornece informações clínicas úteis em relação ao real impacto do tratamento proposto sobre a saúde e bem-estar das pacientes e pode também orientar na busca de estratégias para minimizar os eventos adversos ao tratamento.

Palavras-chave: Câncer de mama HER2 positivo. Trastuzumabe. Eventos adversos. Qualidade de vida. Farmacoepidemiologia.

ABSTRACT

AYRES , LR. **Trastuzumab use for the treatment of women with HER2-positive breast cancer: a pharmacoepidemiological study.** 2015. 148f. Thesis (Doctoral). Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto – Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2015.

Introduction: Breast cancer is the second most common cancer in the world, with about 1.67 million new cases and 521,000 deaths each year. Breast cancer can be classified into different groups, being the HER2 positive subtype one of the most aggressive and related to a poor prognosis. However, new therapies that target the HER2 receptor have been developed in order to improve the conditions of patients. Among them is trastuzumab, a recombinant humanized monoclonal antibody of the IgG1 type, which binds with high affinity to the extracellular domain of the HER2 receptor. The use of trastuzumab is associated with an increase in the survival rate of women with HER2 positive breast cancer. Trastuzumab is generally well tolerated, but may have some adverse events, among them the cardiotoxicity, which can lead to treatment discontinuation, depriving patients of the benefits of this therapy. In addition to this effect, others may affect patient satisfaction such as immune reactions related to the infusion of trastuzumab, gastrointestinal events, fatigue, among others. In order to improve health care, it is necessary to assess treatment adverse events and quality of life (QoL) of women with HER2-positive breast cancer that uses trastuzumab to contribute to the increase in their welfare and ensure better treatment results. **Objective:** To evaluate the pharmacoepidemiological profile of women with HER2-positive breast cancer that used trastuzumab attended by Brazilian public health system, in the General Hospital of Ribeirão Preto Medical School, University of São Paulo. **Patients and methods:** This is an observational, descriptive and quantitative study, which was conducted in two parts. Part A: retrospective, in which it was evaluated the adverse events to trastuzumab alone and / or combined with chemotherapy described in the medical records and by laboratory tests and echocardiogram results. We used logistic regression models to estimate odds ratios and their 95% confidence intervals to verify the association of the most frequent adverse events and a number of sociodemographic and clinical variables. Part B: prospective, in which besides the evaluation of adverse events it was also evaluated the QoL of patients through the specific questionnaire QLQ-C30 cancer and its breast cancer module BR-23 from the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) in four moments: before the start of chemotherapy, after the end of chemotherapy, during the use of trastuzumab and after the trastuzumab use. **Results Part A:** The medical records of 79 patients who started the trastuzumab between 2007 and 2011 were analysed. The incidence of immune reactions related to the infusion of trastuzumab occurred in 16 (20.3%) patients. Cardiotoxicity occurred in 26 (32.9%) patients, and 13 (16.4%) of these permanently discontinued the treatment, three (3.8%) discontinued temporarily and 10 (12.6%) completed treatment without interruption. In relation to the other adverse events, the most common events described with the use of trastuzumab combined with chemotherapy were pain (20.4%), nausea and vomiting (15.9%), fever (9.7%), and neutropenia (7.1%), being presented by 55.7% of women. Regarding the use of trastuzumab in monotherapy, the most common were pain (19.6%), fatigue (10.8%), nausea and vomiting (9.8%) and headache (8.8%) presented by 49.4% of women. Except for cardiotoxicity, no other adverse events led to treatment discontinuation.

No associations were found between the most frequent adverse events and the sociodemographic and clinical variables of the patients by logistic regression models. **Results Part B:** Ten patients were included in the study from October 2011 to July 2012. During the use of trastuzumab and after its completion, a significant improvement in QoL of patients on the parameters fatigue and systemic side effects were observed in comparison with the moment they were using chemotherapy. Nevertheless, larger studies with a larger population are needed in order to evaluate if there is an association between clinical and social demographic data of the patients with the results of QoL. **Conclusion:** Although trastuzumab is a relatively safe medication for the treatment of HER2 positive breast cancer, it may cause some adverse events. In this population, the only event that led to treatment interruption was cardiotoxicity, although other studies have shown that other adverse events were also able to cause treatment discontinuation. Therefore, some precaution needs to be taken for the prevention and management of those adverse events, such as a more regular monitoring of cardiac function and constant monitoring of patients during trastuzumab infusion. Furthermore, trastuzumab has shown to have a positive effect on patients QoL. The assessment of QoL is important as it provides useful clinical information regarding the real impact of the proposed treatment on the health and welfare of patients and can also guide the search for strategies to minimize treatment adverse events.

Keywords: HER2 positive breast cancer. Trastuzumab. Adverse events. Quality of life. Pharmacoepidemiology.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Fluxograma da seleção dos prontuários das pacientes com câncer de mama HER2 positivo tratadas com trastuzumabe para inclusão no estudo. Ribeirão Preto-SP, 2007-2011 (N=79).....	32
Figura 2. Distribuição do número total de comorbidades entre as mulheres com câncer de mama HER2 positivo. Ribeirão Preto-SP, 2007-2011 (N=79).	35
Figura 3. Distribuição do número total de medicamentos entre as mulheres com câncer de mama HER2 positivo. Ribeirão Preto-SP, 2007-2011 (N=79).	36
Figura 4. Distribuição do número total de doses de trastuzumabe. Ribeirão Preto-SP, 2007-2011 (n=79).....	42
Figura 5. Distribuição do número total de reações relacionadas a infusão do trastuzumabe entre as pacientes com câncer de mama HER2 positivo. Ribeirão Preto-SP, 2007-2011 (N=79).....	44
Figura 6. Classificação das reações relacionadas à infusão do trastuzumabe entre as pacientes com câncer de mama HER2 positivo segundo os critérios do Common Terminology Criteria for Adverse Events, versão 4.03. Ribeirão Preto-SP, 2007-2011 (N=79).	46
Figura 7. Relação entre a porcentagem de pacientes e o número de eventos adversos ao trastuzumabe em monoterapia por paciente. Foram excluídos os dados de cardiotoxicidade e de reações infusionais. Ribeirão Preto-SP, 2007-2011 (N=79).	61
Figura 8. Escores de qualidade de vida do questionário EORTC-QLQ-C30. A) Domínio fadiga (ANOVA, $F=1,9$; $p=0,000^*$) B) Domínio dispneia (ANOVA, $F=2,6$; $p>0,05$). (QT: quimioterapia; TRZ: trastuzumabe). Ribeirão Preto, 2011, 2012 (N=10).	85
Figura 9. Escores de qualidade de vida do questionário EORTC-QLQ-C30. A) Domínio dor (ANOVA, $F=1,173$; $p>0,05$) B) Domínio insônia (ANOVA, $F=0,653$; $p>0,05$). (QT: quimioterapia; TRZ: trastuzumabe). Ribeirão Preto, 2011, 2012 (N=10).	85
Figura 10. Escores de qualidade de vida do questionário EORTC-QLQ-C30. A) Domínio náusea e vômito (ANOVA, $F=1,9$; $p>0,05$) B) Domínio perda de apetite (ANOVA, $F=2,6$; $p>0,05$). (QT: quimioterapia; TRZ: trastuzumabe). Ribeirão Preto, 2011, 2012 (N=10).	86
Figura 11. Escores de qualidade de vida do questionário EORTC-QLQ-C30. A) Domínio diarreia (não foi possível calcular devido à ausência de dados em dois momentos). B) Domínio constipação (ANOVA, $F=0,134$; $p>0,05$). (QT: quimioterapia; TRZ: trastuzumabe). R.....	86
Figura 12. Escores de qualidade de vida do questionário EORTC-QLQ-C30. A) Domínio função social (ANOVA, $F=1,086$; $p>0,05$) B) Domínio função física (ANOVA, $F=1,023$; $p>0,05$). (QT: quimioterapia; TRZ: trastuzumabe). Ribeirão Preto, 2011, 2012 (N=10).	88
Figura 13. Escores de qualidade de vida do questionário EORTC-QLQ-C30. A) Domínio função emocional (ANOVA, $F=1,767$; $p>0,05$) B) Domínio função cognitiva	

(ANOVA, $F=0,139$; $p>0,05$). (QT: quimioterapia; TRZ: trastuzumabe). Ribeirão Preto, 2011, 2012 (N=10).	88
Figura 14. Escores de qualidade de vida do questionário EORTC-QLQ-C30. A) Domínio dificuldades financeiras (ANOVA, $F=0,397$; $p>0,05$) B) Domínio desempenho de papéis (ANOVA, $F=2,718$; $p>0,05$). (QT: quimioterapia; TRZ: trastuzumabe). Ribeirão Preto, 2011, 20.....	89
Figura 15. Escores de qualidade de vida do questionário EORTC-QLQ-C30. A) Domínio qualidade de vida global (ANOVA, $F=0,191$; $p>0,05$). (QT: quimioterapia; TRZ: trastuzumabe). Ribeirão Preto, 2011, 2012 (N=10).....	89
Figura 16. Escores de qualidade de vida do módulo BR23. A) Domínio efeitos colaterais sistêmicos (ANOVA, $F=14,588$ $p=0,000^*$) B) Domínio perspectivas futuras (ANOVA, $F=,137$; $p>0,05$). (QT: quimioterapia; TRZ: trastuzumabe). Ribeirão Preto, 2011, 2012 (N=10)	91
Figura 17. Escores de qualidade de vida do módulo BR23. A) Domínio função sexual (ANOVA, $F=0,384$ $p>0,05$) B) Domínio imagem corporal (ANOVA, $F=2,533$; $p>0,05$). (QT: quimioterapia; TRZ: trastuzumabe). Ribeirão Preto, 2011, 2012 (N=10).	92
Figura 18. Escores de qualidade de vida do módulo BR23. A) Domínio sintomas da mama (ANOVA, $F=5,403$; $p=0,005^*$) B) Domínio sintomas do braço (ANOVA, $F=0,438$; $p>0,05$). (QT: quimioterapia; TRZ: trastuzumabe). Ribeirão Preto, 2011, 2012 (N=10).	92

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Grupamentos por estádios do câncer de mama.....	6
Tabela 2. Escala e itens do questionário QLQ-C30, número de itens, níveis, questões e conteúdo das questões.	28
Tabela 3. Escala e itens do módulo BR-23, número de itens, níveis, questões e conteúdo das questões.	29
Tabela 4. Características sociodemográficas das pacientes com câncer de mama HER2 positivo. Ribeirão Preto-SP, 2007-2011 (N=79).....	33
Tabela 5. Comorbidades apresentadas pelas mulheres com câncer de mama HER2 positivo antes do início do tratamento. Ribeirão Preto, 2007-2011 (N=79).	35
Tabela 6. Classificação dos fármacos utilizados pelas mulheres com câncer de mama HER2 positivo, segundo o primeiro nível do Anatomical Therapeutic Chemical Classification System (ATC). Ribeirão Preto-SP 2007 - 2011(n= 79).....	37
Tabela 7. Características clínicas das pacientes com câncer de mama HER2 positivo. Ribeirão Preto-SP, 2007-2011 (N=79)	38
Tabela 8. Características clínicas e histopatológicas do tumor das mulheres com câncer de mama HER2 positivo. Ribeirão Preto-SP, 2007-2011 (N=79)	39
Tabela 9. Características do tratamento proposto para as mulheres com câncer de mama HER2 positivo. Ribeirão Preto-SP, 2007-2011 (n=79).....	41
Tabela 10. Fatores associados às reações de infusão relacionadas ao trastuzumabe em pacientes com câncer de mama HER2 positivo. Ribeirão Preto-SP, 2007-2011 (N=79).	48
Tabela 11. Conduta com relação às reações relacionadas à infusão de trastuzumabe nas mulheres com câncer de mama HER2 positivo. Ribeirão Preto-SP, 2007-2011 (N=79).	49
Tabela 12. Incidência de cardiotoxicidade induzida pelo trastuzumabe e descontinuação do tratamento em mulheres com câncer HER2 positivo. Ribeirão Preto-SP, 2007-2011 (N=79).....	51
Tabela 13. Fatores associados à cardiotoxicidade induzida pelo trastuzumabe em pacientes com câncer de mama HER2 positivo. Ribeirão Preto-SP, 2007-2011 (N=79).	55
Tabela 14. Eventos adversos do trastuzumabe combinado com a quimioterapia relatadas nos prontuários das mulheres com câncer de mama HER2 positivo. Ribeirão Preto-SP, 2007-2011 (N=79).	59
Tabela 15. Eventos adversos ao trastuzumabe em monoterapia relatados nos prontuários das mulheres com câncer de mama HER2 positivo. Ribeirão Preto-SP, 2007-2011 (N=79).	60
Tabela 16. Fatores associados a dor (mialgia/artralgia) durante o uso de trastuzumabe em monoterapia em pacientes com câncer de mama HER2 positivo. Ribeirão Preto-SP, 2007-2011 (N=79).	63
Tabela 17. Fatores associados aos eventos adversos gastrointestinais (náusea, vômito e dor epigástrica) durante o uso de trastuzumabe em monoterapia em	

pacientes com câncer de mama HER2 positivo. Ribeirão Preto-SP, 2007-2011 (N=79).	66
Tabela 18. Fatores associados a fadiga durante o uso de trastuzumabe em monoterapia em pacientes com câncer de mama HER2 positivo. Ribeirão Preto-SP, 2007-2011 (N=79).	68
Tabela 19. Características sociodemográficas das pacientes com câncer de mama HER2 positivo. Ribeirão Preto-SP, 2011, 2012 (N=10).	74
Tabela 20. Características clínicas das mulheres com câncer de mama HER2 positivo. Ribeirão Preto-SP, 2011, 2012 (N=10).	75
Tabela 21. Comorbidades apresentadas pelas mulheres com câncer de mama HER2 positivo. Ribeirão Preto-SP, 2011, 2012 (N=10).	76
Tabela 22. Classificação dos fármacos utilizados pelas mulheres com câncer de mama HER2 positivo, segundo o primeiro nível do Anatomical Therapeutic Chemical Classification System (ATC). Ribeirão Preto-SP, 2011, 2012 (N=10).	76
Tabela 23. Características clínicas e histopatológicas do tumor das mulheres com câncer de mama HER2 positivo. Ribeirão Preto-SP, 2011, 2012 (N=10)	78
Tabela 24. Características do tratamento proposto para as mulheres com câncer de mama HER2 positivo. Ribeirão Preto-SP, 2011, 2012 (N=10)	79
Tabela 25. Eventos adversos ao trastuzumabe em conjunto com a quimioterapia descritos nos prontuários das mulheres com câncer de mama HER2 positivo. Ribeirão Preto-SP, 2011,2012 (N=10).	80
Tabela 26. Eventos adversos ao trastuzumabe em monoterapia descritos nos prontuários das mulheres com câncer de mama HER2 positivo. Ribeirão Preto-SP, 2011,2012 (N=10).	81
Tabela 27. Médias e desvios padrão para as escalas de sintomas do EORTC-QLQ-C30 entre as mulheres submetidas ao tratamento para o câncer de mama HER2 positivo. Ribeirão Preto, 2011-2013 (N=10).	83
Tabela 28. Médias e desvios padrão para as escalas funcionais e de qualidade de vida global do EORTC-QLQ-C30 entre as mulheres submetidas ao tratamento para o câncer de mama HER2 positivo. Ribeirão Preto, 2011, 2012 (N=10).	87
Tabela 29. Médias e desvios padrão para as escalas do suplemento BR23 entre as mulheres submetidas ao tratamento para o câncer de mama HER2 positivo. Ribeirão Preto, 2011, 2012 (N=10).	90

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ANOVA	Análise de variância
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
ATC	<i>Anatomical-Therapeutical-Chemical</i>
CISH	Hibridização Cromogênica <i>in situ</i>
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DEP	Desempenho de Papéis
DF	Dificuldades Financeiras
DP	Desvio Padrão
EB	Escore Bruto
ECRT	Efeitos Colaterais Relacionados ao Tratamento
EC-TH	Epirrubicina, Ciclofosfamida, Docetaxel, Trastuzumabe
EGS/QVG	Estado Global de Saúde / Qualidade de Vida Geral
EORTC	<i>European Organization for Research and Treatment of Cancer</i>
EUM	Estudo de Utilização de Medicamento
FA	Fadiga
Fc	Fragmento cristalizável
FC	Função Cognitiva
FCFRP/USP	Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo
FE	Função Emocional
FEC	5-Fluoruracil, Epirrubicina, Ciclofosfamida
FEVE	Fração de Ejeção do Ventrículo Esquerdo
FF	Função Física
FISH	Hibridização <i>in situ</i> Fluorescente
FS	Função Social
FSE	Função Sexual
GBECAM	Grupo Brasileiro de Estudos do Câncer de Mama
HCFMRP/USP	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo
IC	Insuficiência Cardíaca
IC 95%	Intervalos de Confiança de 95%

ICO	Imagem Corporal
IHQ	Imunohistoquímica
IMC	Índice de Massa Corporal
MSRE	Modulador Seletivo de Receptores de Estrógeno
NV	Náuseas e Vômitos
NYHA	New York Heart Association
OMS	Organização Mundial de Saúde
OR	Odds Ratio
PA	Perda de Appetite
PC	Perturbação com a Perda do Cabelo
PF	Perspectivas Futuras
QV	Qualidade de Vida
RE	Receptor de Estrógeno
RP	Receptor de Progesterona
SB	Sintomas do Braço;
SM	Sintomas da Mama
SPSS	Statistical Package for Social Sciences®
SS	Satisfação Sexual
SUS	Sistema Único de Saúde
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TRZ	Trastuzumabe

SUMÁRIO

DEDICATÓRIA	i
AGRADECIMENTOS.....	iii
RESUMO.....	x
ABSTRACT.....	xii
LISTA DE FIGURAS	xiv
LISTA DE TABELAS	xvi
LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS.....	xviii
1. Introdução.....	1
1.1 Aspectos epidemiológicos do câncer de mama.....	1
1.2 Fatores de risco para o câncer de mama	2
1.3 Detecção e estadiamento do câncer de mama.....	4
1.4 Classificação do câncer de mama.....	7
1.5 Câncer de mama HER2 positivo	8
1.6 Tratamento para o câncer de mama	9
1.7 Trastuzumabe.....	11
1.8 Qualidade de vida.....	13
1.9 Farmacoepidemiologia.....	14
2. Objetivos	17
2.1 Geral	17
2.2 Específicos.....	17
3. Casuística e Métodos.....	18
3.1 Local do estudo	18
3.2 Esquemas de tratamento para o câncer de mama HER2-positivo utilizados no HCFMRP/USP	19
3.3 Delineamento do estudo	20
3.3.1 Parte A: Estudo retrospectivo.....	21
3.3.1.1.1 Instrumento para a coleta de dados sociodemográficos, perfil farmacoepidemiológico e clínico.....	22
3.3.1.1.2 Instrumento para a coleta de dados relacionados à quimioterapia e ao tratamento com trastuzumabe.....	23
3.3.1.2 Definição da cardiotoxicidade induzida pelo trastuzumabe	24
3.3.1.3 Classificação das reações imunes relacionadas à infusão de trastuzumabe	24
3.3.1.4 Análise de Dados.....	25
3.3.2 Parte B: Estudo Prospectivo	25
3.3.2.1 Questionário de qualidade de vida EORTC QLQ C-30	26
3.3.2.2 Suplemento de câncer de mama BR23	28
3.3.2.3 Análise de Dados.....	29
4. Resultados e Discussão	31
4.1 Parte A: Estudo Retrospectivo	31
4.1.1 Características sócio demográficas das mulheres com câncer de mama HER2 positivo.....	31
4.1.2 Características clínicas das mulheres com câncer de mama HER2 positivo	34
4.1.3 Toxicidade associada ao trastuzumabe.....	42
4.1.3.1 Reações imunes relacionadas à infusão do trastuzumabe.....	43
4.1.3.2 Cardiotoxicidade induzida pelo trastuzumabe.....	51

4.1.3.3 Outros eventos adversos ao trastuzumabe em conjunto com a quimioterapia e em monoterapia	57
4.1.4 Considerações finais da Parte A	70
4.2 Parte B: Estudo Prospectivo	73
4.2.1 Características sócio demográficas e clínicas das mulheres com câncer de mama HER2 positivo.....	73
4.2.3 Toxicidade associada ao trastuzumabe.....	79
4.2.5 Considerações finais da Parte B	93
5. Conclusão	95
6. Referências	98
ANEXO A	110
ANEXO B	112
ANEXO C	114
ANEXO D	115
APÊNDICE A	116
APÊNDICE B	118
APÊNDICE C	125

1. Introdução

1.1 Aspectos epidemiológicos do câncer de mama

Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), o câncer é um processo de crescimento e disseminação descontrolada das células. É um termo genérico utilizado para um vasto grupo de doenças que pode afetar praticamente todas as partes do corpo. Frequentemente, este crescimento pode invadir tecidos vizinhos e se espalhar em pontos distantes do organismo, processo conhecido como metástase, a qual é responsável pela maioria das mortes (OMS, 2015).

Na atualidade, o câncer tem sido considerado uma das principais causas de morte mundial. De acordo com dados fornecidos pelo projeto GLOBOCAN da Agência Internacional de Pesquisa em Câncer, ocorreram aproximadamente 14 milhões de casos novos em 2012 e 8,2 milhões de mortes acontecem a cada ano no mundo. Os cinco tipos de câncer com maior incidência anual são: pulmão (1,80 milhões de casos), mama (1,67 milhões), colorretal (1,36 milhões), próstata (1,11 milhões) e estômago (951,59 mil). Dentre os tipos de câncer com maior taxa de mortalidade, o câncer de pulmão apresenta a taxa de mortalidade mais alta por ano (1,58 milhões), seguido do câncer de fígado (745,51 mil), câncer de estômago (723,02 mil), câncer colorretal (693,88 mil) e câncer de mama (521,81 mil) (FERLAY et al., 2012).

O câncer de mama é o segundo tipo de câncer mais incidente no mundo e o primeiro em mulheres tanto em países desenvolvidos como em desenvolvimento (FERLAY et al., 2010). Além disso, quando analisado um período de cinco anos, o câncer de mama é considerado o mais prevalente na população mundial, sendo esta prevalência de 6,25 milhões (FERLAY et al., 2012). Isso se deve ao aumento da sobrevivência de mulheres com câncer de mama em países mais desenvolvidos, o qual pode ser atribuído à detecção precoce utilizando a mamografia e ao uso sistêmico de terapias adjuvantes (YOUULDEN, 2012). Em países de baixa e média renda, a infraestrutura é muitas vezes precária e os recursos para a mamografia de rotina são muitas vezes escassos ou indisponíveis. Em tais situações de recursos financeiros limitados, o câncer de mama é comumente diagnosticado em estádios avançados, e

as mulheres podem receber tratamento inadequado tanto para o câncer como para o alívio da dor ou cuidados paliativos (COUGHLIN; EKWUEME, 2009).

Em 2012, a incidência de câncer de mama foi de 67.316 casos novos e a mortalidade de 16.412 mulheres no Brasil (FERLAY et al., 2012). Segundo dados do GLOBOCAN de 2012, o câncer de mama é o que apresenta a maior taxa de mortalidade em mulheres no Brasil, seguido do câncer de pulmão, mostrando um cenário diferente do mundial (FERLAY et al., 2012). Sua incidência é mais elevada nas regiões mais desenvolvidas do mundo, em populações urbanas e em mulheres caucasianas (PORTER, 2009), porém está aumentando em países de baixa e média renda, uma tendência que tem sido atribuída a melhores expectativas de vida, urbanização e adoção de estilos de vida ocidentais como mudanças na dieta e diminuição da prática de atividade física (PORTER, 2008). O câncer de mama é formado nos tecidos da mama, geralmente nos ductos lactíferos, os quais são tubos que levam leite ao mamilo e nos lóbulos que são as glândulas produtoras de leite (NATIONAL CANCER INSTITUTE, 2015). Ocorre tanto em mulheres como em homens, embora o câncer de mama no sexo masculino seja muito raro (NATIONAL CANCER INSTITUTE, 2015).

1.2 Fatores de risco para o câncer de mama

Além do gênero feminino, outra variável fortemente associada à incidência de câncer de mama é a idade. A incidência aumenta com o envelhecimento, e dados mostram que uma em cada oito mulheres irão desenvolver câncer de mama durante a vida (FAY et al., 2003). Isso se deve ao fato de que os indivíduos são expostos a inúmeros fatores de risco, os quais podem ser acumulados durante a vida e contribuir para o surgimento do câncer de mama.

Existem vários fatores que contribuem para o aumento do risco de ocorrência do câncer de mama, alguns deles podem ser não modificáveis, outros potencialmente modificáveis ou modificáveis. Dentre os fatores não modificáveis encontra-se a história familiar, a genética e a etnia. Segundo Mavaddat et al. (2010), a história familiar é um fator de risco bem estabelecido para o câncer de mama, sendo que este risco está aumentado aproximadamente duas vezes em parentes de primeiro grau de mulheres acometidas por essa enfermidade, em relação a

população geral. Embora cerca de 10% a 30% dos casos de câncer de mama sejam atribuídos à fatores hereditários, aproximadamente 5% a 10% dos casos de câncer de mama são realmente causados por mutações em um dos genes BRCA1 e BRCA2, os quais são os genes mais importantes para a susceptibilidade genética ao câncer de mama (VAN DER GROEP, VAN DER WALL, VAN DIEST, 2011; APOSTOLOU & FOSTIRA, 2013). Os genes BRCA1 e BRCA2 aumentam o risco de progressão do câncer de mama de 59% a 87% e de 38% a 80%, respectivamente. Mutações no gene BRCA1 são responsáveis por 1 a 2% dos cânceres de mama e por cerca de todos os tumores de mama e ovário de origem familiar (KARAMI; MEHDIPOUR, 2013).

Dentre os fatores potencialmente modificáveis, encontram-se os reprodutivos tais como: menarca precoce e menopausa tardia, nuliparidade, primeira gestação tardia, o fato da mulher nunca ter amamentado, sobrepeso após a menopausa, uso de contraceptivos e uso de terapia hormonal pós-menopausa, especificamente terapias que combinam estrógeno e progesterona (KEY; VERKASALO; BANKS, 2001).

Uma metanálise investigou os fatores de risco para o desenvolvimento de câncer de mama em mulheres de 40 a 49 anos e mostrou que o uso de contraceptivos orais, a nuliparidade, e o primeiro parto com idade acima de 30 anos estão associados a um risco aumentado de até 1,5 vezes (NELSON et al., 2012). Em contrapartida, foi mostrado também que existem vários fatores que estão associados a um risco reduzido, dentre os quais apresentar índice de massa corporal (IMC) abaixo de 25 kg/m², baixa densidade mamária, idade da menarca ≥ 15 anos, ter concebido três ou mais filhos (NELSON et al., 2012).

Os fatores de risco modificáveis são constituídos pelo sedentarismo aliado à obesidade, consumo excessivo de álcool, tabagismo e alimentação rica em gorduras. Embora os riscos associados à dieta, obesidade e prática de exercícios sejam inconsistentes entre estudos realizados nos Estados Unidos e Europa, esses fatores são sempre citados como causa do aumento das taxas de câncer de mama nos países em desenvolvimento (PORTER, 2009).

1.3 Detecção e estadiamento do câncer de mama

De acordo com a OMS, o diagnóstico precoce consiste em detectar a doença no estágio inicial de desenvolvimento (OMS, 2015). O diagnóstico precoce na oncologia, viabiliza o uso de terapias mais simples e efetivas, para tanto é importante reconhecer os sinais e sintomas que podem revelar o início de uma doença.

O sinal inicial do câncer de mama observado na maioria das mulheres é a presença de um nódulo indolor em uma das mamas ou em ambas. A secreção, retração e/ou a presença de ondulações no mamilo são outros sinais menos comuns. O edema de pele, a vermelhidão, o endurecimento e o calor são sinais e sintomas observados em casos mais avançados (BARLOW et al., 2002).

Quando uma mulher suspeita da presença de uma lesão ou apresenta sintomas sugestivos de câncer de mama, o médico responsável deve realizar uma série de procedimentos, como levantar cuidadosamente o histórico da doença, realizar o exame físico das mamas, a mamografia tridimensional, além de outros exames de imagens como a ultrassonografia. Quando o resultado da mamografia ou outros exames de imagens indicam anormalidades na mama sugestivas de malignidade, é indicada a realização de biopsia (BRASIL, 2004). O material coletado durante a biopsia permite a realização do exame histopatológico, o qual contribui para a classificação do tumor segundo o tipo histológico e consequentemente, auxilia na escolha da terapia adjuvante (GOZZO, 2008).

Dentre as estratégias de detecção precoce, tais como o autoexame das mamas, o exame clínico e a mamografia, a única comprovadamente efetiva é a mamografia, pela sua capacidade em reduzir as taxas de mortalidade (SILVA, 2012). Com isso, foi instituída a Lei nº 11.664 de abril de 2008, a qual tem como objetivo garantir a mamografia gratuita pelo Sistema Único de Saúde (SUS) às mulheres com idade maior ou igual à 40 anos (BRASIL, 2008a).

Apesar de terem ocorrido melhorias, o Grupo Brasileiro de Estudos do Câncer de Mama (GBECAM) mostrou que mulheres tratadas em instituições públicas apresentam câncer de mama mais avançado quando diagnosticadas, menor acesso a terapias modernas, e pior sobrevida global do que aquelas tratadas em instituições privadas (SIMON et al., 2009).

Além dos diagnósticos serem realizados quando a doença está mais avançada, outro aspecto que afeta significativamente os resultados clínicos são os atrasos entre a suspeita inicial de câncer e o diagnóstico e, subsequentemente, o início do tratamento. Atrasos superiores à 12 semanas podem afetar o estadiamento e, conseqüentemente, os resultados do tratamento e a sobrevida das pacientes (RICHARDS et al., 1999).

O estadiamento é realizado após a confirmação do câncer de mama, que consiste na extensão anatômica do tumor no momento do diagnóstico, o qual apresenta importante correlação com a sobrevida global. A classificação mais utilizada é o sistema TNM que se baseia na extensão e no tamanho do tumor (T), na presença e extensão do envolvimento dos linfonodos (N) e presença ou ausência de metástases à distância (M) (Tabela 1). Esta classificação permite que as mulheres sejam inseridas em grupos com características semelhantes, auxilia a equipe de saúde na escolha do melhor tratamento e possibilita um maior conhecimento com relação ao prognóstico da paciente (BRASIL, 2004).

Tabela 1. Grupamentos por estádios do câncer de mama.

Estádio	T	N	M
0	Tis	N0	M0
IA	T1	N0	M0
IB	T0	N1	M0
	T1	N1	M0
	T0	N1	M0
IIA	T1	N1	M0
	T2	N0	M0
IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
	T0	N2	M0
IIIA	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1	M0
	T3	N2	M0
	T4	N0	M0
IIIB	T4	N1	M0
	T4	N2	M0
IIIC	Qualquer T	N3	M0
IV	Qualquer T	Qualquer N	M1

Fonte: INCA, 2004

Abreviação: T=tamanho do tumor; N= extensão do envolvimento dos linfonodos; M=metástases à distância; is= *in situ*

A fim de evitar a ocorrência de atrasos e consequentemente que o câncer avance para estádios mais avançados, foi publicada a Lei nº 12.732 em novembro de 2012, que assegura o direito ao paciente com câncer de iniciar seu primeiro tratamento pelo SUS em até 60 dias, contados a partir do dia do diagnóstico em laudo patológico, ou em prazo inferior, quando houver registro da necessidade em prontuário único (BRASIL, 2012).

1.4 Classificação do câncer de mama

O câncer de mama, considerado anteriormente como uma doença bastante homogênea, é hoje denominado como um conjunto de vários subtipos diferentes e com características únicas como definido pela análise da expressão gênica através da técnica de *microarray*. Utilizando este recurso, foi possível identificar dois grupos moleculares diferentes do câncer de mama com base na presença ou ausência da expressão do receptor de estrógeno (RE): RE positivo e RE negativo (VUONG et al., 2014).

O perfil de expressão gênica identificou subtipos de tumores RE positivo, sendo luminal A e luminal B os principais desse grupo, e RE negativo que inclui os subtipos HER2 positivo e basal. Ambos, luminal A e B são clinicamente caracterizados pela expressão de genes relacionados a receptores de hormônio, enquanto que o HER2 positivo e o basal são menos susceptíveis a expressar RE ou receptor de progesterona (RP) (ANDERS; CAREY, 2009).

Cerca de dois terços das neoplasias de mama apresentam RE e/ou RP positivo. Os tumores RE e RP positivos são dependentes dos hormônios estrógeno e progesterona para que suas células proliferem e têm melhor prognóstico comparado a tumores que não expressam esses marcadores. A sobrevida livre da doença em cinco anos é de 5 a 10% maior do que os outros subtipos (GRANN et al., 2005). Os tumores RE positivos apresentam como tratamento específico o tamoxifeno e os inibidores de aromatase, os quais são administrados por via oral. O tamoxifeno é um modulador seletivo de receptores de estrógeno (MSRE), o qual tem a capacidade de bloquear a ação do estrógeno em alguns tecidos como na mama e mimetizar sua ação em outros no caso do útero e consequentemente interferir ou prevenir a proliferação das células cancerosas (HARDMAN; LIMBIRD, 2006). Os inibidores de aromatase atuam inibindo ou inativando a aromatase, bloqueando assim a conversão de andrógenos em estradiol e estrona, sendo os mais utilizados o letrozol, anastrozol e exemestano (SAAD et al., 2002).

O subtipo basal é um dos mais agressivos clinicamente e comumente negativo para os três marcadores: RE, RP e HER2, por isso é também classificado fenotipicamente como triplo negativo (ANDERS; CAREY, 2009). Este subtipo possui características patológicas e clínicas muito diferentes dos outros tipos e atinge

frequentemente mulheres com menos de 50 anos. Além disso, por ter um comportamento agressivo, não apresenta uma boa resposta aos tratamentos existentes, sendo mais comum em afrodescendentes (GRIFFITHS; OLIN, 2012).

Embora a classificação do câncer de mama por técnicas moleculares seja importante para direcionar os profissionais da saúde na escolha do esquema terapêutico mais adequado, seu custo ainda é muito elevado, portanto alternativas como a técnica de imunohistoquímica (IHQ) estão sendo utilizadas. A IHQ apresenta painel de marcadores que podem classificar o tumor em subtipos semelhantes aos definidos pela expressão gênica. A avaliação dos cânceres de mama por IHQ permitem sua classificação a custos acessíveis (SPITALE et al, 2009).

1.5 Câncer de mama HER2 positivo

Os tumores do subtipo HER2 positivo são um dos mais agressivos. O HER2 é um oncogene do receptor de fator de crescimento epidérmico humano 2, também conhecido como HER2/*neu* e c-erbB2, que codifica um receptor de glicoproteína transmembrana de 185-kDa. Pertencente à família dos receptores de fator de crescimento epidérmico humano que compreende quatro receptores transmembrana, HER1, HER2, HER3 e HER4 com atividade tirosina quinase intrínseca (MURPHY; MODI, 2009). Os receptores têm homologia parcial e regulam uma grande variedade de funções celulares, tais como crescimento e sobrevivência celular, diferenciação e migração (YARDEN, 2001).

A proteína HER2 após se unir a um ligante é ativada por meio da homo ou heterodimerização, levando a uma cascata de eventos que ativam seu domínio tirosina quinase promovendo rápido crescimento celular, diferenciação, sobrevivência e migração associada ao câncer de mama HER2 positivo (MORROW, ZAMBRANA, ESTEVA, 2009).

Aproximadamente 20 a 30% das pacientes com câncer de mama apresentam superexpressão de HER2, sendo que a identificação desse receptor é uma prática fundamental para a escolha do tratamento mais adequado, podendo ser realizada através de IHQ e hibridização *in situ* fluorescente (FISH), os quais são os procedimentos diagnósticos mais comumente utilizados (PANJWANI, 2010).

Primeiramente, a amplificação do gene HER2 foi descrita na década de 1980 por Slamon e colaboradores, como sendo um indicador de mau prognóstico, sendo

que as pacientes com câncer HER2 positivo apresentavam doença agressiva, diminuição da sobrevida global e maior probabilidade de recorrência (SLAMON et al., 1987). Entretanto, os mesmos pesquisadores concluíram que a superexpressão da proteína HER2 poderia ser um alvo potencial para desenvolvimento de novas terapias (SLAMON et al., 1989).

Com a finalidade de melhorar as condições das pacientes com câncer de mama HER2 positivo, pesquisas se voltaram para o desenvolvimento de novas terapias tendo como alvo o receptor HER2 e suas vias. Essas terapias incluem o anticorpo monoclonal trastuzumabe e uma pequena molécula de inibidor de tirosina quinase, o lapatinibe, bem como novas terapias e estratégias emergentes.

1.6 Tratamento para o câncer de mama

Existem quatro modalidades de tratamento para o câncer de mama: cirurgia, radioterapia, quimioterapia e terapia biológica. A escolha do melhor tratamento é realizada após a confirmação do diagnóstico, onde são definidas a extensão do tumor, suas características imunohistoquímicas e sua sensibilidade à terapia hormonal. A maioria dos casos é tratada com uma associação de modalidades terapêuticas. O tratamento tem como objetivos principais: aumentar a sobrevida, o tempo livre da doença, a qualidade de vida da paciente e, quando possível, proporcionar a cura (GOZZO, 2008).

A cirurgia e a radioterapia são os métodos de tratamento local ou loco regional do câncer. A cirurgia é o tratamento mais antigo e caracteriza-se por ser um tratamento que compreende a remoção do tumor e em alguns casos a remoção do tumor vem acompanhada da retirada dos linfonodos das cadeias de drenagem linfática adjacentes (NATIONAL CANCER INSTITUTE, 2015). Para o câncer de mama são utilizadas duas modalidades cirúrgicas: a cirurgia conservadora, a qual pode ser tanto uma tumorectomia, que corresponde a retirada apenas do tumor e do tecido adjacente, ou uma quadrantectomia, que corresponde à retirada de uma região maior da mama, ou seja, um quadrante, associada ou não à remoção dos linfonodos axilares; e a mastectomia, a qual é a remoção da mama em sua totalidade, também associada ou não à remoção dos linfonodos axilares (BUZAID; MALUF; LIMA, 2012).

A radioterapia utiliza equipamentos e técnicas variadas para irradiar áreas do organismo humano, prévia e cuidadosamente demarcadas. Este método é capaz de destruir ou inibir o crescimento de células neoplásicas por feixe de radiação ionizante. Este tratamento consiste na aplicação de doses de radiação que atingem o tumor com o objetivo de erradicar as células tumorais com o menor dano possível às células normais circunvizinhas. Tanto a radioterapia quanto a cirurgia são efetivas para tratar o câncer, porém são tratamentos locais. Produzem a cura somente se a doença estiver verdadeiramente localizada (NATIONAL CANCER INSTITUTE, 2015).

A quimioterapia é o tratamento sistêmico do câncer que atinge as células que apresentam divisão celular aumentada. Seu principal objetivo é destruir as células neoplásicas, porém é também capaz de matar as células normais que se dividem mais rapidamente como as células do folículo piloso, do epitélio de revestimento, do trato gastrointestinal, do tecido hematopoiético e germinativo (BONASSA, GATO 2012).

Os quimioterápicos ou antineoplásicos são administrados em intervalos regulares, conhecidos como ciclos, que variam de acordo com os esquemas terapêuticos, que se dão por meio do uso de medicamentos específicos aplicados diretamente na corrente sanguínea ou pelo uso de medicamentos orais como é o caso do câncer de mama hormonal positivo (NATIONAL CANCER INSTITUTE, 2015). A quimioterapia tem também como finalidade reduzir os riscos de recorrência e prolongar a sobrevida do paciente.

A quimioterapia pode ser utilizada nas seguintes situações:

- Quimioterapia curativa: tem como objetivo a remissão completa da doença.
- Quimioterapia neoadjuvante: é realizada anteriormente a alguma outra modalidade de tratamento, mais frequentemente antes da cirurgia. Quando realizado antes do procedimento cirúrgico tem como objetivo reduzir o volume tumoral e aumentar a probabilidade de cirurgias conservadoras, além de permitir que alguns tumores inoperáveis se tornem operáveis. O tratamento neoadjuvante produz ganhos em sobrevida semelhantes ao adjuvante, porém apresenta vantagens sobre esta terapia, pois para tumores operáveis, o uso de terapia neoadjuvante aumenta a probabilidade de cirurgias conservadoras de mama (LEMIEUX et al, 2009)
- Quimioterapia adjuvante ou profilática: é indicada após o tratamento cirúrgico curativo a fim de eliminar células neoplásicas residuais, quando o paciente não

apresenta qualquer evidência de neoplasia maligna detectável por exame físico e exames complementares (LANGHORNE; FULTON; OTTO, 2007).

- Quimioterapia paliativa: é indicada para o alívio de sinais ou sintomas que interferem na capacidade funcional do paciente. Independente da via de administração, possui duração limitada, tendo em vista a incurabilidade do tumor (doença avançada, recidivada ou metastática) (LANGHORNE; FULTON; OTTO, 2007).

- Quimioterapia potencializadora: é utilizada para potencializar a ação da radioterapia, sua administração é realizada concomitantemente ao tratamento radioterápico (LANGHORNE; FULTON; OTTO, 2007).

A terapia biológica é utilizada para estimular ou reestabelecer a capacidade do sistema imunológico para combater o câncer e outras doenças. As substâncias utilizadas na terapia biológica incluem anticorpos monoclonais, fatores de crescimento e vacinas. Estes agentes podem também ter um efeito antitumoral direto (DENT, et al., 2013).

1.7 Trastuzumabe

O Trastuzumabe é um anticorpo monoclonal recombinante humanizado do tipo IgG₁, o qual se liga com alta afinidade ao domínio extracelular do receptor HER2 (MORROW, ZAMBRANA, ESTEVA, 2009).

O mecanismo pelo qual o trastuzumabe exerce seu efeito não foi totalmente elucidado. *In vivo*, modelos de câncer de mama demonstraram que este fármaco induz citotoxicidade celular anticorpo-dependente através da ativação de células que expressam receptores na porção do fragmento cristalizável (Fc) como macrófagos e células *natural killer* (HUDIS, 2007). Foi também demonstrado que o trastuzumabe regula negativamente o a proteína HER2, além disso, bloqueia a liberação do domínio extracelular de HER2 (HUDIS, 2007).

O trastuzumabe é geralmente bem tolerado, responsável por reduzir as chances de recorrência do câncer de mama e por aumentar a taxa de sobrevivência das pacientes. Entretanto, este pode causar cardiotoxicidade. As taxas de disfunção cardíaca em dois estudos clínicos que utilizaram o trastuzumabe em monoterapia foram relativamente baixas, de 2 a 4,7%. A sua utilização em conjunto com

antraciclina leva a um aumento da taxa de disfunção cardíaca, de 8% no grupo que utilizou apenas antraciclina, para 27% no grupo que utilizou antraciclina combinada ao trastuzumabe (MCKEAGE; PERRY, 2002; MACKEY, 2009). Devido ao risco potencial de disfunção cardíaca, há necessidade rigorosa de monitoração desta função para os pacientes que utilizam esse medicamento.

Outro evento adverso comum é uma reação imune relacionada à infusão do trastuzumabe, a qual ocorre em 25% dos pacientes durante a primeira dose do trastuzumabe e geralmente não se repete nas subsequentes (SLAMON, 2001). Eventos adversos adicionais são encontrados com o uso do trastuzumabe em monoterapia ou associado à quimioterapia nos estudos clínicos para tratamento do câncer de mama HER2 positivo tanto para estádios iniciais quanto avançados, dentre eles estão artralgia, mialgia, fadiga, dispneia, mudanças nas unhas, rash, cefaléia, insônia e diarreia (MURPHY; MODY, 2009).

Além do trastuzumabe, dois outros fármacos foram desenvolvidos e aprovados no Brasil para o tratamento do câncer de mama HER2 positivo. O lapatinibe foi o segundo fármaco para o câncer de mama HER2 positivo a ser aprovado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). O lapatinibe é um inibidor reversível da tirosina quinase que tem como alvo duplo os receptores HER1 e HER2 (MURPHY; MORRIS, 2012). Após sua aprovação em 2007, seu uso foi indicado para mulheres com câncer de mama metastático ou localmente avançado, como tratamento de segunda linha. Em 2010, a ANVISA também aprovou seu uso combinado com o letrozol como tratamento de primeira linha para mulheres após a menopausa com câncer de mama positivo para HER2 e também para receptor hormonal.

O pertuzumabe, aprovado pela ANVISA em 2013, é um anticorpo monoclonal humanizado que se liga ao domínio extracelular II do receptor HER2 (MURPHY; MORRIS, 2012). A ligação de anticorpos previne a dimerização do receptor e a sinalização de ligantes ativados com outros receptores do fator de crescimento, incluindo outros membros da família HER, como HER1 e HER3 (FRANKLIN et al., 2004). O pertuzumabe foi aprovado para uso em combinação com o trastuzumabe e o quimioterápico docetaxel para tratamento do câncer de mama HER2 positivo metastático ou localmente avançado.

1.8 Qualidade de vida

A avaliação da qualidade de vida (QV) no momento do diagnóstico pode fornecer informações úteis sobre as preferências do paciente e o prognóstico de sua enfermidade, enquanto que o seu acompanhamento durante o tratamento pode indicar a aceitação e adaptação à doença, além fornecer valiosas informações a respeito dos eventos adversos ao tratamento (OLIVA, et al, 2011).

A QV é definida pela OMS como *“a percepção do indivíduo de sua posição na vida no contexto da cultura e sistema de valores nos quais ele vive e em relação aos seus objetivos, expectativas, padrões e preocupações”* (WHOQOL GROUP, 1994) e tem sido considerada um dos parâmetros mais importantes relacionados ao paciente.

Em relação às pacientes com câncer de mama, avaliar a QV tem sido foco da prática clínica e de pesquisas nas últimas décadas, além de ser de grande importância para avaliar os resultados do tratamento. Isso tem ocorrido principalmente devido ao aumento do número de casos de câncer de mama e também devido a melhorias na detecção precoce e no tratamento os quais tem contribuído para um aumento da sobrevida dessas pacientes (MONTAZERI et al, 2008).

Existem vários trabalhos na literatura sobre QV em pacientes com câncer de mama, porém poucos relacionados ao tratamento com trastuzumabe. Dentre estes, um estudo comparou os efeitos do tratamento com trastuzumabe combinado à quimioterapia versus quimioterapia isolada sobre a QV em pacientes com câncer de mama metastático HER2 positivo. Neste trabalho, foi possível observar que pacientes tratados com trastuzumabe combinado à quimioterapia apresentaram melhor pontuação relacionada à qualidade de vida global, quando comparados aos pacientes tratados com a quimioterapia isolada (OSOBA et al, 2002). Segundo Rugo e colaboradores (2010), o trastuzumabe tem um efeito benéfico sobre a QV das pacientes com câncer de mama HER2 positivo metastático, particularmente naquelas em que o tumor é sensível ao tratamento.

Devido ao reduzido número de trabalhos que avaliam a QV das pacientes que fazem uso de trastuzumabe, este tema se torna interessante para novas investigações. Além disso, vários instrumentos que visam mensurar a QV em

mulheres com câncer mama foram validados nos últimos anos e agora estão disponíveis em vários idiomas. Dentre estes, encontram-se o questionário geral de câncer EORTC QLQ-C30 e seu módulo específico de câncer de mama BR-23 da Organização Europeia de Pesquisa e Tratamento do Câncer (*European Organization for Research and Treatment of Cancer*), os quais tem sido utilizados mundialmente para medir a QV dessas pacientes e serão utilizados no presente trabalho por serem instrumentos confiáveis e já validados para o português do Brasil (BRAVO, 2006; SILVA; LATORRE, 2008).

1.9 Farmacoepidemiologia

Segundo a OMS, a farmacoepidemiologia é definida como *“o estudo do uso e das reações adversas aos medicamentos em um número significativo de pessoas com o objetivo de obter o uso racional, o menor custo efetivo e melhorar os resultados da saúde”* (OMS, 2003).

Primeiramente, com o seu surgimento na década de 1960, a farmacoepidemiologia foi organizada em dois grandes grupos, os Estudos de Utilização de Medicamentos (EUMs) e a Farmacovigilância. Os EUMs são definidos como *“estudos que compreendem a comercialização, distribuição, prescrição, dispensação e uso dos medicamentos em uma sociedade, com especial enfoque em suas consequências médico-sanitárias, sociais e econômicas”* (OMS, 1977). Já a farmacovigilância é definida como a *“ciência relacionada à detecção, avaliação, compreensão e prevenção dos efeitos adversos ou quaisquer problemas relacionados a medicamentos”* (OMS, 2004).

Com o crescente desenvolvimento de tecnologias em saúde e consequente elevação dos gastos, houve um aumento da necessidade de se realizar estudos que avaliem os custos de determinado tratamento e seus benefícios para o paciente, a fim de disponibilizar tratamentos da melhor qualidade possível a custos mais acessíveis tanto para o sistema de saúde quanto para o paciente. Com isso, surge então, entre as décadas de 1990 e 2000, o terceiro grande grupo da farmacoepidemiologia, a farmacoeconomia (PASHOS et al., 1998).

A farmacoepidemiologia representa a última fase de avaliação do desenvolvimento de um medicamento sendo essencial para complementar o

conhecimento sobre um novo produto, a fim de garantir segurança, racionalidade e custo-efetividade (COBERT; BAIRON, 2003).

O trastuzumabe é um medicamento relativamente novo, sendo aprovado pela ANVISA em 1999 (BRASIL, 2013a). Embora existam vários estudos farmacoepidemiológicos que investiguem a incidência de eventos adversos ao trastuzumabe na prática clínica (GUGLIN et al., 2009; WADHWA et al., 2009; TARANTINI et al., 2012; FAROLFI et al., 2013), estes foram realizados apenas em países mais desenvolvidos. Até o momento, não há nenhum estudo brasileiro publicado que discuta sobre a incidência de eventos adversos ao trastuzumabe em monoterapia e/ou associado à quimioterapia e também sobre seu impacto sobre a QV das pacientes em uso deste medicamento.

O trastuzumabe tem sido considerado benéfico como terapia adjuvante para mulheres com câncer de mama HER2 positivo, porém pode apresentar alguns eventos adversos, os quais devem ser avaliados durante todo o tratamento. A monitoração dos eventos adversos por meio de instrumentos de coleta de dados e exames laboratoriais visa fornecer informações essenciais que podem auxiliar a equipe de saúde a tomar medidas que atenuem ou até mesmo previnam o aparecimento desses eventos. Como o trastuzumabe pode ser cardiotoxico para algumas pacientes, a monitoração da cardiotoxicidade deve ser prática obrigatória, a qual é realizada por meio da avaliação da função do miocárdio utilizando o ecocardiograma.

Apesar da importância de se monitorar os eventos adversos, qualquer avaliação dos benefícios do tratamento não deve estar associada apenas ao controle dos sintomas e aumento da sobrevida. Esta deve incluir também a QV da paciente, que pode frequentemente apresentar estresse psicossocial e sintomas físicos como dor, fadiga que conseqüentemente causam diminuição da disposição física, afetando negativamente a sua satisfação em relação ao tratamento e à sua saúde.

Tendo em vista este cenário, este estudo buscou investigar qual é a incidência de eventos adversos ao trastuzumabe em monoterapia e/ou associado à quimioterapia na prática clínica e seu impacto na QV das pacientes em uso deste medicamento, pois as informações sobre a QV juntamente com a monitoração de eventos adversos são indicadores essenciais tanto da satisfação dos pacientes em

relação à qualidade do cuidado e tratamento oferecido pela equipe médica e demais profissionais da saúde quanto de sua satisfação com seu estado de saúde em geral.

Com este trabalho, espera-se que seja possível identificar e reconhecer problemas relacionados ao tratamento medicamentoso para que posteriormente sejam investigadas estratégias para sua prevenção visando fornecer um tratamento mais efetivo e seguro às mulheres com câncer de mama HER2 positivo.

2. Objetivos

2.1 Geral

Avaliar o perfil farmacoepidemiológico das mulheres com câncer de mama HER2 positivo que utilizaram o trastuzumabe, atendidas pelo SUS, junto ao Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (HCFMRP/USP).

2.2 Específicos

- Analisar o perfil sociodemográfico das mulheres com câncer de mama HER2 positivo que utilizaram trastuzumabe;
- Identificar aspectos clínicos como a presença de comorbidades e o uso de medicamentos por essas mulheres previamente ao tratamento para o câncer de mama;
- Caracterizar os aspectos clínicos relacionados ao câncer de mama e ao tratamento utilizado;
- Identificar eventos de cardiotoxicidade e as reações imunes relacionadas à infusão do trastuzumabe bem como os fatores associados a ocorrência desses eventos adversos;
- Estimar a incidência de outros eventos adversos ao tratamento durante o uso de trastuzumabe tanto em monoterapia como associado a quimioterapia;
- Avaliar a qualidade de vida das mulheres com câncer de mama HER2 positivo em uso de trastuzumabe.

3. Casuística e Métodos

3.1 Local do estudo

Este estudo foi realizado junto ao Ambulatório de Mastologia do HCFMRP/USP, o qual se localiza no município de Ribeirão Preto no estado de São Paulo. O hospital atende, diariamente, 2.500 pacientes ambulatoriais em uma ampla gama de especialidades médicas e realiza 60 procedimentos cirúrgicos. Abrange uma população estimada de três milhões de habitantes pertencentes a 26 municípios do estado de São Paulo. Além disso, o hospital é classificado como um centro de alta complexidade para tratamento oncológico atendendo também pacientes de outros estados e até de outros países (BRASIL, 2005).

O Ambulatório de Mastologia é realizado duas vezes por semana e a média semanal de atendimento é de 200 pacientes. Este ambulatório presta assistência tanto a homens quanto a mulheres com suspeita clínica ou radiológica de câncer de mama encaminhados por meio de uma unidade de saúde. Ademais, são realizados procedimentos diagnósticos e para aqueles pacientes em que a suspeita do câncer de mama foi confirmada, realiza-se o seu acompanhamento por meio de consultas e pelos tratamentos com quimioterapia, radioterapia, hormonioterapia e terapias alvo para os tumores HER2 positivos. Pacientes que terminaram o tratamento bem como aqueles que apresentaram recidiva local e/ou metástases são também acompanhados (GOZZO, 2008).

O atendimento aos pacientes é fornecido por uma equipe multiprofissional composta por enfermeiros, técnicos e auxiliares de enfermagem, farmacêuticos, psicólogos e médicos ginecologistas, oncologistas clínicos e radiologistas. Primeiramente, o paciente é atendido e acompanhado pelo médico até a confirmação do diagnóstico, após a confirmação, são analisadas algumas características do paciente como idade, presença de comorbidades, uso de medicamentos bem como as características do tumor e da doença obtidas por meio de exames laboratoriais a fim de se estabelecer o melhor esquema de tratamento para o paciente.

Quando existe a recomendação de se iniciar a quimioterapia aos pacientes, estes passam por uma orientação fornecida pela enfermeira responsável pelo ambulatório, a qual tem como objetivo esclarecer algumas questões quanto à rotina do serviço,

como os agendamentos dos retornos para as consultas e das sessões de quimioterapia, a coleta de exames laboratoriais, bem como sobre as reações adversas que possam ocorrer e como estas podem ser prevenidas e/ou tratadas. Caso os pacientes apresentem alguma reação adversa grave ou alguma outra intercorrência durante o tratamento, estes devem procurar a Unidade de Emergência do HCFMRP/USP, de acordo com as recomendações da enfermagem (GOZZO, 2008).

Durante todo o tratamento, após as consultas médicas, as pacientes passam pela equipe de enfermagem para serem realizados os agendamentos tanto dos retornos como das sessões de quimioterapia, as quais são realizadas na Central de Quimioterapia do HCFMRP/USP, que possui 14 poltronas no ambiente coletivo e três ambientes individuais e em média são realizados 800 atendimentos mensais.

A farmácia da oncologia é composta por cinco farmacêuticos e cinco técnicos. Os farmacêuticos são responsáveis pela conferência da prescrição médica, pela realização dos cálculos das doses dos medicamentos, dispensação de antineoplásicos orais e preparo dos medicamentos nas doses e diluições indicadas a fim de garantir a qualidade do tratamento e a segurança do paciente. No momento, não são realizados serviços clínicos de acompanhamento aos pacientes pelos farmacêuticos.

A enfermaria da Ginecologia e Obstetrícia está localizada no oitavo andar do HCFMRP/USP e apresenta um total de 26 leitos destinados às diversas especialidades da ginecologia, sendo nove leitos para mulheres em tratamento para o câncer ginecológico e dois leitos de isolamento. As mulheres geralmente são internadas para a realização de procedimentos cirúrgicos ou para realizarem exames que necessitam de internação (GOZZO, 2008).

3.2 Esquemas de tratamento para o câncer de mama HER2-positivo utilizados no HCFMRP/USP

Antes de iniciar o tratamento para o cancer de mama é realizada uma biópsia incisional ou *core biopsy*, para a confirmação diagnóstica. Além disso, é realizado o diagnóstico histológico e o diagnóstico imunohistoquímico para receptores

hormonais e HER2, que irão auxiliar na escolha do tratamento mais adequado para a mulher.

As mulheres com câncer de mama HER2-positivo atendidas no Serviço de Oncologia Ginecológica e Mastologia do HCFMRP/USP, podem ser submetidas tanto a quimioterapia neoadjuvante quanto a adjuvante. Os protocolos estabelecido no serviço são:

- FEC75: é recomendado apenas em pacientes com câncer de mama HER2 positivo que apresentam axila negativa, sendo realizado a cada 21 dias por seis ciclos e consiste na combinação dos seguintes fármacos: 5-fluoruracil 600mg/m²; epirrubicina 75mg/m² e ciclofosfamida 600mg/m². Posteriormente inicia-se o trastuzumabe com dose de ataque de 8mg/kg no primeiro ciclo e dose de manutenção de 6mg/kg realizada pela via endovenosa a cada 21 dias por mais 16 ciclos.
- EC-TH: recomendado para as pacientes com câncer de mama HER2 positivo e com axila positiva. Este tratamento consiste em quatro ciclos de 21 dias de epirrubicina 75mg/m², ciclofosfamida 600mg/m² seguidos de quatro ciclos de 21 dias de docetaxel 100mg/m², associados com o trastuzumabe e seguidos de mais 13 ciclos de trastuzumabe. Como no protocolo anterior, a primeira infusão do trastuzumabe é uma dose de ataque de 8mg/kg, entretanto esta é administrada em conjunto com o docetaxel e em seguida são realizadas mais 16 doses de manutenção de 6mg/kg de trastuzumabe a cada 21 dias.

3.3 Delineamento do estudo

O presente trabalho é um estudo observacional, descritivo e quantitativo, o qual foi realizado em duas partes:

- Parte A: retrospectiva, na qual se avaliou os eventos adversos ao trastuzumabe em monoterapia e/ou combinado com a quimioterapia;
- Parte B: prospectiva, na qual além da avaliação dos eventos adversos, foi também avaliada a QV das pacientes por meio de instrumentos específicos.

Na parte A, foram coletadas informações relacionadas ao perfil farmacoepidemiológico das mulheres incluídas nesta investigação com ênfase na obtenção de dados sobre os eventos adversos ocorridos durante o uso do

trastuzumabe em monoterapia e/ou em conjunto com a quimioterapia por meio de revisão dos prontuários enquanto que na parte B, além dos dados obtidos na parte A, foram obtidos dados relacionados à QV das mulheres que estavam em tratamento durante o período do estudo por meio de entrevistas com as mesmas.

3.3.1 Parte A: Estudo retrospectivo

Prontuários de mulheres com câncer de mama HER2 positivo que iniciaram o tratamento com trastuzumabe entre 1º de janeiro de 2007 e 31 de dezembro de 2011 foram selecionados para este estudo. O trastuzumabe foi aprovado pela ANVISA em 1999. No entanto, seu uso se tornou disponível no HCFMRP/USP somente em 2007, por isso este estudo analisou os prontuários das pacientes a partir daquele ano.

Os critérios de inclusão do estudo foram:

- Idade superior a 18 anos;
 - Prontuários de mulheres com diagnóstico de câncer de mama HER2 positivo, confirmados por imunohistoquímica 3+ ou hibridização cromogênica *in situ* (CISH) positiva;
 - Ter utilizado pelo menos uma dose de trastuzumabe como terapia neoadjuvante e/ou adjuvante tanto em monoterapia como associado com a quimioterapia;
 - Ter realizado ao menos dois ecocardiogramas durante o tratamento com trastuzumabe.
-
- Os critérios de exclusão foram:
 - Mulheres que apresentaram doença metastática ou outro tipo de câncer no diagnóstico durante ou previamente ao tratamento com trastuzumabe;
 - Mulheres que já tivessem recebido tratamento quimioterápico para câncer de mama ou outro tipo de tumor maligno;
 - Mulheres no ciclo gravídico puerperal.

3.3.1.1 Coleta de dados

A coleta de dados foi realizada por meio da revisão dos prontuários das mulheres em tratamento para o câncer de mama HER2 positivo e que foram atendidas pelo Ambulatório de Mastologia do HCFMRP/USP. O hospital não apresentava um sistema eletrônico para registrar as informações das pacientes durante o período de estudo, portanto, os dados disponíveis sobre o tratamento de cada paciente foram coletados manualmente. Foram coletadas informações sobre as pacientes selecionadas a partir do momento em que foram diagnosticadas com câncer de mama até o resultado do último ecocardiograma após o fim do tratamento com trastuzumabe, o que totaliza aproximadamente doze meses de tratamento.

Para tanto, foram utilizados dois instrumentos de coleta de dados, sendo: um para os dados sociodemográficos, perfil farmacoepidemiológico e clínico (prévios ao diagnóstico e dados relacionados ao diagnóstico de câncer de mama) (APÊNDICE A) e outro instrumento para os dados relacionados à quimioterapia e tratamento com trastuzumabe (APÊNDICE B).

3.3.1.1.1 Instrumento para a coleta de dados sociodemográficos, perfil farmacoepidemiológico e clínico

Os dados sociodemográficos, perfil farmacoepidemiológico e clínico prévios ao diagnóstico e dados relacionados ao diagnóstico de câncer de mama foram coletados apenas uma vez antes do início do tratamento quimioterápico. As variáveis coletadas foram:

- Idade ao diagnóstico;
- Etnia;
- Escolaridade;
- Estado civil;
- Ocupação;
- Peso e altura para o cálculo do Índice de Massa Corporal (IMC);
- Hábitos de vida (tabagismo);
- Comorbidades;
- Medicamentos utilizados;

- Estadiamento clínico do tumor;
- Classificação do tumor;
- Localização do tumor (mama direita ou esquerda ou bilateral);
- Classificação quanto aos receptores hormonais;
- Tipo de cirurgia realizada.

A OMS recomenda que os estudos farmacoepidemiológicos devem utilizar como ferramenta para classificação internacional dos fármacos, o *Anatomical-Therapeutical-Chemical* (ATC) *Classification System*. Nesse sistema de classificação, os princípios ativos são dispostos em cinco níveis diferentes, constituindo diferentes grupos, de acordo com seus locais de ação e suas características terapêuticas e químicas. Inicialmente, os fármacos são divididos em 14 grupos anatômicos principais (nível um), os quais abrigam dois subgrupos terapêutico/farmacológicos (níveis dois e três), sendo o nível quatro um subgrupo terapêutico/farmacológico/químico propriamente dito e o nível cinco corresponde à identificação da substância química (OMS, 2015). Os fármacos deste estudo foram classificados de acordo com o nível um.

3.3.1.1.2 Instrumento para a coleta de dados relacionados à quimioterapia e ao tratamento com trastuzumabe

Os dados relacionados à quimioterapia e ao tratamento com trastuzumabe foram coletados desde o seu início até o seu último ciclo. As variáveis coletadas foram:

- Esquema quimioterápico proposto;
- Adjuvância ou Neoadjuvância;
- Utilização de medicamentos de suporte (antieméticos, corticosteróides);
- Resultados do ecocardiograma;
- Relatos de reações imunes relacionadas à infusão de trastuzumabe;
- Outros eventos adversos relacionados ao uso do trastuzumabe em monoterapia e/ou associado à quimioterapia por meio d registros no prontuário e/ou resultados dos exames laboratoriais (exames hematológicos, função renal e função hepática).

3.1.1.2 Definição da cardiotoxicidade induzida pelo trastuzumabe

A cardiotoxicidade foi definida de acordo com os critérios propostos pelo ensaio clínico Adjuvant Herceptin (HERA), (PICCART-GEBHART et al., 2005), como sendo uma diminuição da fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) de no mínimo 10% comparada com o primeiro exame realizado antes do início do tratamento e/ou uma FEVE abaixo de 50%, em qualquer momento ou sintomas de insuficiência cardíaca (IC) sem diminuição da FEVE. No HCFMRP/USP, a avaliação da FEVE é realizada através de ecocardiograma transtorácico bidimensional (2D).

Os sintomas de IC foram classificados segundo a classificação da *New York Heart Association* (NYHA). As categorias da NYHA são: classe I (doença cardíaca sem sintomas e/ou limitações), classe II (leve falta de ar e/ou angina), classe III (limitação acentuada das atividades devido a sintomas) e classe IV (limitações severas) (PICCART-GEBHART et al., 2005).

3.1.1.3 Classificação das reações imunes relacionadas à infusão de trastuzumabe

As reações imunes relacionadas à infusão de trastuzumabe foram identificadas por meio de relatos registrados nos prontuários pela equipe de enfermagem no dia da infusão e também em relatos posteriores registrados pela equipe médica e foram classificadas de acordo com o *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE) v4.03, uma terminologia descritiva utilizada para classificar a severidade dos eventos adversos (CTCAE, 2009). Essas reações infusionais são classificadas em 5 níveis:

- Grau 1: Reação leve e transitória; não há indicação de interrupção da infusão e intervenção;
- Grau 2: Há indicação de interrupção da infusão ou do tratamento; resposta rápida ao tratamento sintomático (anti-histamínico, anti-inflamatórios não esteroidais, fluidos intravenosos); medicamentos profiláticos são indicados por ≤ 24 horas;
- Grau 3: Reação prolongada (não responde rapidamente aos medicamentos sintomáticos e/ou breve interrupção da infusão); reaparecimento dos sintomas após melhora inicial; indicação de hospitalização para sequela clínica;

- Grau 4: Consequências fatais; indicada intervenção urgente;
- Grau 5: Morte.

3.3.1.4 Análise de Dados

Estatística descritiva foi utilizada para caracterizar a maioria das variáveis. Os resultados foram representados em frequências absolutas e relativas, médias e desvios padrão (DP). A associação entre a cardiotoxicidade induzida pelo trastuzumabe (variável dependente) e um conjunto de variáveis independentes (idade, IMC, tabagismo, hipertensão arterial, diabetes mellitus, hiperlipidemia, hipo/hipertireoidismo, medicamentos cardiovasculares, radioterapia, esquema de quimioterapia, dose cumulativa de epirrubicina e tipo de cirurgia) foi analisada por odds ratio (OR) com seus respectivos intervalos de confiança de 95% (IC 95%). A regressão logística múltipla foi utilizada para obter OR ajustado, controlado para idade e IMC. Intervalos de confiança para OR que incluem o valor 1.0 indicam ausência de evidência entre a respectiva exposição e cardiotoxicidade associada ao trastuzumabe, semelhante ao $p > 0,05$. A reação imune relacionada à infusão do trastuzumabe e outras reações com maior incidência de acordo com os resultados do estudo (variáveis dependentes) foram também associadas a um conjunto de variáveis independentes (idade, IMC, tabagismo, etnia, menopausa, estado civil, presença de comorbidades, uso de medicamentos, radioterapia, esquema de quimioterapia, e tipo de cirurgia). A regressão logística múltipla também foi utilizada para obter OR ajustado, controlado para idade e IMC. O Programa Statistical Package for Social Sciences® (SPSS) Inc., versão 17.1.0, 2008 foi utilizado para realizar as análises estatísticas. Fixou-se um nível de significância (α) de 5%.

3.3.2 Parte B: Estudo Prospectivo

As participantes desta parte do estudo foram selecionadas entre as pacientes atendidas pelo Ambulatório de Mastologia do HCFMRP/USP no período de 01 de outubro de 2011 a 31 de julho de 2012. Os critérios de seleção foram os mesmos utilizados na Parte A, entretanto, por se tratar de uma entrevista, foram incluídos nos critérios de exclusão da parte B mulheres que não podiam expressar-se individualmente e aquelas com dificuldade de leitura e/ou de compressão.

As mulheres foram incluídas antes de iniciar o tratamento quimioterápico, independente de ser neoadjuvante ou adjuvante, e foram acompanhadas até o final do tratamento com trastuzumabe. Os dados coletados das pacientes foram iguais aos da Parte A do estudo utilizando-se os mesmos métodos e instrumentos de coleta de dados.

Entretanto, além dos dados do perfil farmacoepidemiológico, foram coletados dados sobre a QV. Para tanto, as pacientes que aceitaram participar do estudo, tiveram que responder os questionários específicos descritos a seguir em quatro momentos: 1) antes do início da quimioterapia; 2) após a quimioterapia 3) durante o tratamento com trastuzumabe (9º ciclo) 4) após o final do tratamento com trastuzumabe (17ºciclo).

3.3.2.1 Questionário de qualidade de vida EORTC QLQ C-30

Para avaliar a qualidade de vida das pacientes foi utilizado o questionário EORTC QLQ-C30. Esse questionário foi elaborado pela Organização Européia de Pesquisa e Tratamento do Câncer (*European Organization for Research and Treatment of Cancer* – EORTC) em 1986 e está disponível em três versões. A primeira versão é de 1987, contendo 36 questões, a segunda, de 1993 e a terceira, de 2000 contendo 30 questões. A terceira versão apresenta-se validada para o português do Brasil (BRABO, 2006), o que viabilizou a sua utilização no presente estudo.

O QLQ C-30 é um instrumento específico para avaliar a qualidade de vida de pacientes com câncer, sendo composto por 30 itens que definem cinco escalas funcionais (função física, cognitiva, emocional, social e desempenho de papéis) três escalas de sintomas, estado global de saúde / qualidade de vida geral (EGS/QVG) e seis itens individuais (ANEXO A). Todas as médias dos escores foram transformadas linearmente em uma escala de 0 a 100 pontos, conforme descrito no manual da EORTC. Os altos escores nas escalas funcionais representam um alto nível de funcionalidade, um alto escore para o estado de saúde global representa alta qualidade de vida, enquanto que os elevados escores nas escalas de sintomas representam alto nível de sintomatologia e problemas.

É estabelecido um escore bruto (EB) de cada escala, formado pela somatória do valor das alternativas apontadas em cada questão / item (I) que contribuem para a escala e divide-se pelo número de respostas, de acordo com o seguinte cálculo:

$$EB = \{I_1 + I_2 + \dots + I_n\} / n$$

Uma transformação linear é realizada para padronizar os escores brutos para que estes variem de 0 e 100 de acordo com os cálculos abaixo:

*Cálculo para escalas funcionais:

$$\text{Escore} = [(EB - 1) / \text{variação}] \times 100$$

*Cálculo para a escala global-EGS/QVG:

$$\text{Escore} = [(EB - 1) / \text{variação}] \times 100$$

*Cálculo para as escalas/itens de sintomas:

$$\text{Escore} = [(EB - 1) / \text{variação}] \times 100$$

A variação é a diferença entre o valor máximo possível do EB e o valor mínimo possível. A maioria dos itens apresenta escore de 1 a 4, resultando em um intervalo igual a 3. As exceções são os itens que contribuem para o EGS/QVG, que são questões de 7 pontos com variação igual a 6. A composição do questionário EORTC QLQ-C30 está representada a seguir (Tabela 2).

Tabela 2. Escala e itens do questionário QLQ-C30, número de itens, níveis, questões e conteúdo das questões.

Escalas	Número de itens	Níveis	Questões	Escore mínimo=0	Escore máximo=100
Função					
FF	5	3	1-5	Paciente acamado, necessitando de ajuda para se alimentar, se vestir, se lavar ou usar o banheiro	Paciente capaz de realizar atividades físicas mais pesadas sem dificuldades
DEP	2	3	6,7	Tem muitas dificuldades para realizar suas atividades diárias e de lazer	Realiza suas atividades diárias e de lazer normalmente
FE	4	3	21-24	Sente-se muito nervoso(a), irritado(a), preocupado(a) e deprimido(a)	Não se sente nervoso(a), irritado(a), preocupado(a) e deprimido(a)
FC	2	3	20,25	Apresenta muitas dificuldades de se lembrar das coisas e de concentração	Não apresenta dificuldades de se lembrar das coisas e de concentração
FS	2	3	26,27	A condição física e o tratamento do paciente interferem muito na sua vida familiar e nas atividades sociais	A condição física do paciente não interfere na sua vida familiar e nas atividades sociais
Sintomas/Item					
FA	3	3	10,12,18	Não se sente cansado(a) nem fraco(a) e não necessita repouso	Sente-se muito cansado(a) e fraco(a) e necessita muito repouso
NV	2	3	14,15	Não apresenta náusea e vômito	Apresenta muita náusea e muito vômito
Dor	3	3	9,19	Não apresenta dor	Apresenta muita dor e esta interfere muito nas atividades diárias
Dispnéia	1	3	8	Não apresenta dispnéia	Sente muita falta de ar
Insônia	1	3	11	Não apresenta dificuldades para dormir	Apresenta muitas dificuldades para dormir
PA	1	3	13	Não apresenta falta de apetite	Não consegue se alimentar
Constipação	1	3	16	Não apresenta constipação	Apresenta muita constipação
Diarréia	1	3	17	Não apresenta diarreia	Apresenta muita diarreia
DF	1	3	28	A condição física e o tratamento não trouxeram dificuldades financeiras	A condição física e o tratamento trouxeram grandes dificuldades financeiras
QV global	2	6	29,30	Qualidade de vida geral e saúde geral péssimas	Qualidade de vida geral e saúde geral ótimas

Siglas: FF= Função Física; DEP= Desempenho de Papel; FE= Função Emocional; FC=Função Cognitiva; PF=Perspectivas Futuras; FS= Função Social; FA= Fadiga; NV= Náuseas e Vômitos; PA= Perda de Apetite; DF= Dificuldades Financeiras

3.3.2.2 Suplemento de câncer de mama BR23

O módulo BR23 é um questionário específico contendo 23 itens relacionados ao câncer de mama, o qual também encontra-se validado para o português (SILVA; LATORRE, 2008). Este questionário apresenta cinco escalas multi-item para avaliar efeitos colaterais do tratamento (cirurgia, quimioterapia, radioterapia, terapia hormonal), sintomas relacionados ao braço e à mama, imagem corporal e função sexual (ANEXO B). Além disso, apresenta itens individuais para avaliar satisfação sexual, perda de cabelo e perspectivas futuras. A pontuação para o BR23 é idêntica,

em princípio, para as escalas de função e sintomas e itens individuais do QLQ-C30. Sua estrutura está representada a seguir (Tabela 3).

Tabela 3. Escala e itens do módulo BR-23, número de itens, níveis, questões e conteúdo das questões.

Escalas	Número de itens	Níveis	Questões	Escore mínimo=0	Escore máximo=100
Função					
ICO	4	3	39-42	Sente-se muito insatisfeita com sua imagem corporal	Não houve alteração da percepção de sua imagem corporal
FSE	2	3	44,45	Seu desejo sexual e sua atividade sexual foram muito alterados	Seu desejo sexual e sua atividade sexual não foram alterados
SS	1	3	46	Não se sente satisfeita sexualmente	Sente-se muito satisfeita sexualmente
PF	1	3	43	Sente-se muito preocupada com a saúde futura	Não se sente preocupada com a saúde futura
Sintomas /Item					
ECRT	7	3	31-34, 36,37,38	Não apresenta alterações no paladar, nos olhos, queda de cabelo, arrepios de calor, dor de cabeça, nem se sente indisposta	Apresenta muitas alterações no paladar, nos olhos, queda de cabelo, arrepios de calor, dor de cabeça e se sente muito indisposta
SM	4	3	50-53	Não sente dores, inchaço, sensibilidade e problemas na pele na área do seio	Sente-se muitas dores, inchaço, sensibilidade e problemas na pele na área do seio
SB	3	3	47,48,49	Não sente dores, inchaço ou dificuldades relacionadas ao braço	Sente-se muitas dores, inchaço e dificuldades em movimentar o braço
PC	1	3	35	Não houve perturbação com a perda do cabelo	A perda de cabelo perturba bastante a paciente

Siglas: ICO= Imagem corporal; FSE= Função Sexual; SS= Satisfação Sexual; PF= Perspectivas futuras; ECRT= Efeitos colaterais relacionados ao tratamento; SM= Sintomas da Mama; SB= Sintomas do Braço; PC= perturbação com a perda do cabelo.

3.3.2.3 Análise de Dados

Análise de variância (ANOVA) para medidas repetidas e o teste bonferroni foram utilizados para as comparações entre os escores médios dos quatro momentos obtidos das escalas e itens individuais dos questionários de QV EORTC QLQ-C30 e BR23. O pós-teste de Bonferroni foi empregado para a identificação das diferenças específicas nas variáveis em que os valores de F encontrados foram superiores ao do critério de significância estatística estabelecido ($p < 0,05$). Uma análise com modelos mistos de medidas repetidas foi realizada utilizando uma matriz de correlação autorregressiva para verificar o efeito da hormonioterapia, IMC, comorbidades, uso medicamentos, faixa etária, radioterapia,

quimioterapia proposta, menopausa e estado civil sobre o escore de fadiga.

3.4 Aspectos éticos

O protocolo do estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (FCFRP/USP), protocolo nº 226/2011 de acordo com as diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisa envolvendo seres humanos da Resolução nº 196 de 31 de outubro de 1996, a qual foi substituída pela Resolução nº 466 de 12 de dezembro de 2012 do Conselho Nacional de Saúde (ANEXO C).

A dispensa do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) foi aprovada para a parte A do estudo, em que foram utilizados apenas os prontuários das mulheres que fizeram o tratamento para o câncer de mama, pois muitas das mulheres já haviam finalizado o seu tratamento, perderam ou abandonaram o acompanhamento e/ou foram a óbito (ANEXO D).

Para a parte B do estudo, as mulheres que se enquadravam nos critérios de inclusão foram convidadas a participar do estudo e aquelas que aceitaram participar, após a explanação sobre o procedimento da pesquisa pela pesquisadora principal, assinaram o TCLE (APÊNDICE C). Foi lhes assegurado o sigilo de suas identidades a fim de garantir a privacidade das mesmas, bem como foi lhes informado que não haveria qualquer prejuízo para o tratamento caso estas se recusassem a participar ou interrompessem sua participação na pesquisa.

4. Resultados e Discussão

4.1 Parte A: Estudo Retrospectivo

4.1.1 Características sócio demográficas das mulheres com câncer de mama HER2 positivo

Foram identificados 125 prontuários de pacientes com câncer de mama HER2 positivo tratadas com trastuzumabe no HCFMRP/USP que iniciaram o tratamento com trastuzumabe de 01 de janeiro de 2007 a 31 de dezembro de 2011. Desses prontuários, foram excluídos 14 de pacientes que apresentavam recidiva da doença, 18 de pacientes com metástases à distância, 13 por apresentarem apenas uma medida da FEVE não permitindo comparação para avaliar a incidência de cardiotoxicidade e um de paciente que apresentava história prévia de outro tipo de câncer primário. Portanto, foram incluídos e analisados os prontuários de 79 pacientes com câncer de mama HER2 positivo tratadas com trastuzumabe (Figura 1).

Figura 1. Fluxograma da seleção dos prontuários das pacientes com câncer de mama HER2 positivo tratadas com trastuzumabe para inclusão no estudo. Ribeirão Preto-SP, 2007-2011 (N=79).

A média de idade no início do tratamento foi de 49,8 anos (DP = 11,1), variando de 24 a 71 anos. Em relação à faixa etária, a maioria das mulheres (69,6%) tinha entre 35 e 59 anos de idade (Tabela 4), a qual é semelhante a faixa etária de mulheres com câncer de mama HER2 positivo encontrada na literatura (CARDINALE et al., 2010; XUE et al., 2014; YU et al., 2015). Além disso, o protocolo de tratamento com trastuzumabe exclui pacientes com mais de 75 anos de idade. Pacientes idosas com câncer de mama tratadas com trastuzumabe têm maiores chances de desenvolver cardiotoxicidade, principalmente quando apresentam uma história de doença cardíaca e/ou diabetes mellitus (SERRANO et al., 2012).

Com relação à etnia, a maioria das mulheres eram brancas (86,1%) (Tabela 4). Estudos prévios confirmam esse achado, mostrando que a incidência de câncer de mama em mulheres brancas é maior que em mulheres negras. Contudo as mulheres negras são mais propensas a morrer em consequência da doença pois, são diagnosticadas em estágio mais avançado e têm um maior risco de recorrência (BICKELL et al., 2006; CAREY et al., 2006; TIAN et al., 2010; RUGO et al., 2013).

Os fatores socioeconômicos e o acesso aos cuidados também contribuem para esta disparidade racial (NEWMAN, 2005).

Tabela 4. Características sociodemográficas das pacientes com câncer de mama HER2 positivo. Ribeirão Preto-SP, 2007-2011 (N=79)

Características sociodemográficas	Número e porcentagem (%) de mulheres
Faixa etária (anos)	
<35	7 (18,9)
35-49	28 (35,4)
50-59	27 (34,2)
≥60	17 (21,5)
Estado civil	
Com companheiro	38 (48,1)
Sem companheiro	39 (49,4)
Desconhecido	2 (2,5)
Etnia	
Branca	68 (86,1)
Mulata	7 (8,8)
Negra	4 (5,1)
Escolaridade	
Nenhuma	9 (11,4)
Ensino Fundamental Incompleto	6 (7,6)
Ensino Fundamental Completo	45 (57,0)
Ensino Médio Completo	11 (13,9)
Superior Completo	8 (10,1)
Ocupação	
Dona de Casa	31 (39,2)
Atividade Remunerada	37 (46,8)
Aposentada/Pensionista	10 (12,7)
Não relatado	1 (1,3)

Com relação ao estado civil, a proporção das mulheres que viviam com companheiro e aquelas que viviam sem companheiro é semelhante, sendo 48,1% e 49,4%, respectivamente. A maioria das mulheres completou o ensino fundamental (57,0%) e 11,4% não possuíam nenhuma escolaridade enquanto que 10,1% haviam concluído o ensino superior. No início do tratamento, foi relatado nos prontuários que a maior parte das mulheres exerciam atividade remunerada (46,8%) ou eram donas de casa (39,2%) (Tabela 4).

4.1.2 Características clínicas das mulheres com câncer de mama HER2 positivo

Entre as mulheres incluídas do estudo, 48,1% (n=38) apresentavam alguma doença associada, sendo que a hipertensão arterial sistêmica, a dislipidemia e o diabetes mellitus foram as enfermidades mais prevalentes, acometendo, 29,1% (n=23), 8,9% (n=7) e 7,6% (n=6) das mulheres, respectivamente (Tabela 5). A literatura mostra que mulheres com câncer de mama que possuem três ou mais comorbidades apresentam um maior risco de morte, independente do estadiamento do tumor (YANCIK et al., 2001; PATTERSON et al., 2010). Entretanto, na população estudada, apenas 5,1% (n=4) apresentaram três ou mais comorbidades, sendo 3,8% (n=3) com três e 1,3% (n=1) com quatro e 94,9% possuíam duas comorbidades ou menos, sendo que 51,9% (n=41) não possuíam nenhuma comorbidade, o que pode estar relacionado a um melhor prognóstico (Figura 2).

Tabela 5. Comorbidades apresentadas pelas mulheres com câncer de mama HER2 positivo antes do início do tratamento. Ribeirão Preto, 2007-2011 (N=79).

Comorbidades	Número e porcentagem (%) de comorbidades	Número e porcentagem (%) de mulheres
Hipertensão Arterial Sistêmica	23 (41,1)	23 (29,1)
Dislipidemia	7 (12,5)	7 (8,9)
Diabetes Mellitus	6 (10,7)	6 (7,6)
Hipotireoidismo	2 (3,6)	2 (2,5)
Depressão	2 (3,6)	2 (2,5)
Labirintite	2 (3,6)	2 (2,5)
Asma	1 (1,8)	1 (1,3)
Esclerose Múltipla	1 (1,8)	1 (1,3)
Hipertireoidismo	1 (1,8)	1 (1,3)
Artrose	1 (1,8)	1 (1,3)
Artralgia	1 (1,8)	1 (1,3)
Reumatismo	1 (1,8)	1 (1,3)
Hérnia	1 (1,8)	1 (1,3)
Osteoporose	1 (1,8)	1 (1,3)
Endometriose	1 (1,8)	1 (1,3)
Talassemia	1 (1,8)	1 (1,3)
Coledocolitíase	1 (1,8)	1 (1,3)
Etilismo	1 (1,8)	1 (1,3)
Acidente Vascular Cerebral	1 (1,8)	1 (1,3)
Gastrite	1 (1,8)	1 (1,3)
Total de comorbidades	56 (100,0)	
Total de mulheres com alguma comorbidade*		38 (48,1)

*Cada mulher pode apresentar mais de uma comorbidade.

Figura 2. Distribuição do número total de comorbidades entre as mulheres com câncer de mama HER2 positivo. Ribeirão Preto-SP, 2007-2011 (N=79).

Em relação ao uso de medicamentos, a maioria das mulheres (58,2%) não utilizava nenhum medicamento e apenas 16,4% utilizavam três ou mais medicamentos, sendo que 10,1% utilizavam três medicamentos e 6,3% utilizavam quatro (Figura 3). No total, 72 medicamentos foram utilizados pelas pacientes e classificados de acordo com o primeiro nível de classificação da ATC, dentre os quais 63,9% (n=46) foram identificados como sendo do grupo C aparelho cardiovascular e 22,2% (n=16) como do grupo A trato alimentar e metabolismo (Tabela 6). Evidências mostram que alguns medicamentos do grupo C como as estatinas e os bloqueadores dos canais de cálcio estão associados a aumentos substanciais no risco de câncer de mama (MCDUGALL et al., 2013; LI et al., 2013; BOUDREAU et al., 2014).

Figura 3. Distribuição do número total de medicamentos entre as mulheres com câncer de mama HER2 positivo. Ribeirão Preto-SP, 2007-2011 (N=79).

Tabela 6. Classificação dos fármacos utilizados pelas mulheres com câncer de mama HER2 positivo, segundo o primeiro nível do Anatomical Therapeutic Chemical Classification System (ATC). Ribeirão Preto-SP 2007 - 2011(n= 79).

Grupo	Número e porcentagem (%) de medicamentos	Número e porcentagem (%) de mulheres
C Aparelho cardiovascular	46 (63,9)	25 (31,6)
A Trato alimentar e metabolismo	16 (22,2)	13 (16,5)
N Sistema nervoso	6 (8,3)	4 (5,1)
H Preparações hormonais sistêmicas, exceto hormônios sexuais e insulina	3 (4,2)	3 (3,8)
B Sangue e órgãos hematopoiéticos	1 (1,4)	1 (1,3)
Total de medicamentos	72 (100)	
Total de mulheres que utilizou algum medicamento*		33 (41,8)

*Cada mulher pode utilizar mais de um medicamento.

A média do IMC das pacientes foi de 28,0Kg/m² (DP=6,1), sendo a faixa de 15,6 a 53,4Kg/m² e 39,2% (n=31) das mulheres estavam na pós-menopausa (Tabela 7). Estudos sugerem que há evidências mostrando associação entre obesidade e o câncer de mama em mulheres na pós-menopausa (KRUK, 2014). Além disso, um estudo recentemente publicado revelou que 3 a 6% de todos os casos novos de câncer em adultos com idade acima 30 anos estavam associados a um IMC igual ou superior a 25Kg/m² (ARNOLD et al., 2015).

Com relação ao tabagismo, 16,5% (n=13) eram fumantes no início do tratamento e 10,1% (n=8) eram ex-fumantes, entretanto a maioria das mulheres eram não fumantes (73,4%) (Tabela 7). Luo et al. (2011) realizaram um estudo com 79.990 mulheres com idades entre 50 e 79 anos e concluíram que existe associação do tabagismo com o aumento do risco de câncer de mama, quando se leva em consideração fatores como alta intensidade, longa duração do hábito e idade do início do tabagismo.

Tabela 7. Características clínicas das pacientes com câncer de mama HER2 positivo. Ribeirão Preto-SP, 2007-2011 (N=79)

Variável Clínica	Número e porcentagem (%) de mulheres
IMC	
<20	4 (5,1)
20-24	23 (29,1)
25-29	28 (35,4)
≥30	24 (30,4)
Menopausa	
Sim	31 (39,2)
Não	36 (45,6)
Histerectomia	10 (12,7)
Não relatado	2 (2,5)
Tabagismo	
Não fumante	58 (73,4)
Fumante	13 (16,5)
Ex-fumante	8 (10,1)

Abreviação: IMC=Índice de Massa Corporal

Quanto à localização do tumor, 43 (54,4%) pacientes apresentaram a mama esquerda comprometida e apenas uma (1,3%) apresentou comprometimento bilateral. O tipo histológico mais frequente foi o carcinoma ductal invasivo, o qual foi responsável por 94,9% (n=75) dos casos (Tabela 8).

Este estudo mostrou que 93,7% das pacientes foram diagnosticadas com câncer de mama nos estádios II e III (Tabela 8). Estudo realizado pelo GBECAM mostrou que no Brasil, as pacientes com câncer de mama tanto das instituições públicas como das privadas são diagnosticadas nos estádios mais avançados sendo aproximadamente 71,4% nos estádios II e III e 5,5% no estágio IV, o qual indica a presença de metástase à distância (SIMON et al., 2009). Este achado difere dos achados de estudos realizados em países desenvolvidos em que mais de 70% das pacientes são diagnosticadas nos estádios I e II (DENT et al., 2012; FAROLFI et al., 2013). Essa diferença pode ser devido a necessidade de estratégias mais efetivas de detecção precoce e aos atrasos entre a suspeita do câncer de mama e seu diagnóstico no Brasil (LEE et al., 2012). Além disso, o trastuzumabe foi fornecido pela primeira vez pelo hospital para a neoadjuvância, o que significa que apenas as pacientes com câncer da mama avançado recebiam o tratamento. O estado de São Paulo começou a fornecer também para o tratamento adjuvante somente em 2010.

Com relação ao receptor hormonal, 48,1% das mulheres apresentavam tumores negativos tanto para RE como para RP, entretanto, a maioria delas apresentavam tumores positivos para RE (51,9%) (Tabela 5). Anders e Carey, (2009) afirmam que os tumores HER2 positivo são menos susceptíveis a expressar RE. Apesar dos resultados encontrados neste estudo contrariarem essa afirmação, é importante ressaltar que a população estudada é relativamente pequena e seriam necessários estudos com diversas populações para confirmar essa constatação.

Tabela 8. Características clínicas e histopatológicas do tumor das mulheres com câncer de mama HER2 positivo. Ribeirão Preto-SP, 2007-2011 (N=79)

Características clínicas e histopatológicas do tumor	Número e porcentagem (%) de mulheres
Local do Tumor	
Esquerda	43 (54,4)
Direita	35 (44,3)
Bilateral	1 (1,3)
Tipo Histológico	
Carcinoma Ductal Invasivo	75 (94,9)
Outros	4 (5,1)
Estadiamento	
I	2 (2,5)
II	35 (44,3)
III	39 (49,4)
Não relatado	3 (3,8)
Receptor Hormonal	
RE- RP-	38 (48,1)
RE+ RP-	13 (16,5)
RE+ RP+	28 (35,4)

Abreviações: RE=receptor de estrógeno; RP=receptor de progesterona.

Todas as 79 mulheres foram submetidas ao procedimento cirúrgico, sendo que houve um maior número de pacientes que realizou a mastectomia (54,5%). Com relação à cirurgia conservadora, 36,7% realizaram tumorectomia, 6,3% quadrantectomia e 2,5% realizou apenas a linfadenectomia axilar (Tabela 9). A linfadenectomia axilar foi realizada em 79,7% (n=63) de todas as pacientes. Um dos motivos da realização de uma grande quantidade de mastectomias ocorreu provavelmente devido ao fato de que a maioria das pacientes foi diagnosticada nos estádios mais avançados da doença.

Foram realizados 563 ciclos de quimioterapia. Trinta e nove pacientes realizaram o esquema epirrubicina, ciclofosfamida e docetaxel (EC-T), totalizando 312 ciclos e 18 pacientes realizaram o esquema fluoruracil, epirrubicina e ciclofosfamida (FEC), totalizando 108 ciclos (Tabela 9). Vinte e duas pacientes realizaram diferentes esquemas sendo que oito dessas realizaram fluoruracil, epirrubicina, ciclofosfamida e docetaxel (FEC-T) e 14 apresentaram combinações diferentes dos mesmo quimioterápicos devido a alterações no esquema quimioterápico depois do início do tratamento, totalizando 143 ciclos (Tabela 9). Dentre essas pacientes, foi relatado o motivo da alteração no esquema terapêutico de apenas quatro, as quais apresentaram progressão da doença durante as sessões de quimioterapia, entretanto, em todos os casos foi excluído o diagnóstico de metástases.

Dentre as pacientes, 39 realizaram o esquema quimioterápico apenas em neoadjuvância, 29 adjuvância e 11 realizaram parte do esquema em neoadjuvância e parte em adjuvância (Tabela 9). O motivo pelo qual foi feito parte do esquema em neoadjuvância e parte em adjuvância não foi esclarecido nos prontuários.

A maioria das mulheres realizou a radioterapia (62,0%) e 51,9% utilizou a hormonioterapia indicada para tumores RE positivos (Tabela 9). Dentre elas, 40 (97,6%) iniciaram a hormonioterapia com o tamoxifeno, apenas uma fez uso do letrozol desde o início e em duas pacientes o tamoxifeno foi substituído pelo letrozol devido à intolerância aos seus efeitos colaterais.

Tabela 9. Características do tratamento proposto para as mulheres com câncer de mama HER2 positivo. Ribeirão Preto-SP, 2007-2011 (n=79)

Características do tratamento proposto	Número e porcentagem (%) de mulheres
Tipo de Cirurgia	
Tumorectomia	29 (36,7)
Quadrantectomia	5 (6,3)
Mastectomia	43 (54,5)
Linfadenectomia axilar	2 (2,5)
Quimioterapia	
ECT	39 (49,4)
FEC	18 (22,8)
FEC+T	8 (10,1)
Outras combinações	14 (17,7)
Período de realização da quimioterapia	
Neoadjuvante	39 (49,4)
Adjuvante	29 (36,7)
Ambos	11 (13,9)
Radioterapia	
Sim	49 (62,0%)
Não	30 (38,0%)
Hormonioterapia	
Sim	41 (51,9)
Não	38 (48,1)

Abreviações: IMC=Índice de Massa Corporal; RE= receptor de estrógeno; RP=receptor de progesterona; ECT=Epirrubicina + ciclofosfamida + docetaxel; FEC=fluorouracil + epirrubicina + ciclofosfamida; FEC+T= fluorouracil + epirrubicina + ciclofosfamida + docetaxel.

Foram administradas no total 1282 doses de trastuzumabe, sendo 163 em combinação com a quimioterapia e 1119 em monoterapia (Figura 4). A média de doses foi de 16,2 (DP = 2,6), variando de quatro a 21 doses, entretanto, apenas 4 pacientes receberam menos de 10 doses.

Figura 4. Distribuição do número total de doses de trastuzumabe. Ribeirão Preto-SP, 2007-2011 (n=79).

4.1.3 Toxicidade associada ao trastuzumabe

Está bem estabelecido o papel dos anticorpos monoclonais como terapia alvo para malignidades, rejeição de transplantes, doenças autoimunes e infecciosas, bem como outras novas indicações (HANSEL et al., 2010). Dentre as vantagens de estruturas proteicas como os anticorpos monoclonais sobre fármacos de baixo peso molecular estão a alta especificidade, o que proporciona uma ação mais precisa, e meia vida relativamente longa, que permite o uso de doses menos frequentes (LEADER; BACA; GOLAN, 2008). Além disso, a taxa de aprovação dos anticorpos monoclonais para uso terapêutico é de aproximadamente 20%, sendo que a de outras estruturas químicas é de 5%. Entretanto, a administração de anticorpos monoclonais pode ocasionar a incidência de reações imunes tais como anafilaxia aguda, doença do soro e a geração de anticorpos. Ademais, numerosas reações adversas provocadas pelos anticorpos monoclonais podem estar relacionadas ao alvo específico, incluindo infecção, câncer, doença autoimune e reações que podem ocorrer em um órgão específico como é o caso da cardiotoxicidade induzida pelo trastuzumabe (HANSEL, et al., 2010).

Foi proposta que a toxicidade proveniente da administração do trastuzumabe é devido a sua capacidade de reagir com receptores HER2 presentes também nas células normais (KEEFE; GIBSON, 2007). Os receptores HER2 parecem ter um

papel muito importante em numerosos fenômenos biológicos, como observado em alguns estudos que demonstraram a expressão de receptores HER2 em células epiteliais normais em todo o corpo, inclusive nas glândulas mamárias, no pulmão e no trato gastrointestinal (BADACHE; GONCALVES, 2006; SUZUKI et al., 2015). Apesar do alvo do trastuzumabe ser as células malignas, não há como evitar que ocorra um certo nível de interação com as células saudáveis, subsequentemente levando à toxicidade (Al-DASOOQI et al., 2009).

A seguir, estão apresentados os eventos adversos descritos nos prontuários das mulheres com câncer de mama HER2 positivo em uso de trastuzumabe incluídas neste estudo.

Foram descritas primeiramente as reações imunes relacionadas à infusão do trastuzumabe e as reações de cardiotoxicidade, as quais tem sido mais amplamente estudadas, pelo seus altos potenciais de causar danos à paciente acometida. Posteriormente foram descritas os eventos adversos observados quando o trastuzumabe foi utilizado combinado ou não com o docetaxel.

Até o momento, não foram publicados na literatura, estudos brasileiros que investigam a ocorrência de eventos adversos ao trastuzumabe em mulheres com câncer de mama HER2 positivo, para tanto é importante conduzir estudos neste sentido, pois a identificação e notificação de eventos adversos é de particular importância para os medicamentos novos já que eventos raros podem não ser identificados nos ensaios clínicos e apesar do trastuzumabe ter sido aprovado pela ANVISA em 1999, foi utilizado pela primeira vez no HCFMRP somente em 2007.

4.1.3.1 Reações imunes relacionadas à infusão do trastuzumabe

Os anticorpos monoclonais são geralmente bem tolerados em seres humanos, embora apresentem elementos que possam ser reconhecidos pelo organismo como estranhos, levando à ativação de respostas imunes (PRESTA, 2006). Frequentemente essas reações estão relacionadas à infusão dos anticorpos monoclonais e são também conhecidas como reações de hipersensibilidade (THOMPSON et al., 2014).

No presente estudo, a incidência de reações imunes relacionadas a infusão do trastuzumabe aconteceu em 16 (20,3%) pacientes, sendo que nove (11,4%) pacientes desenvolveram a reação na primeira infusão e sete (8,9%) nas infusões

subsequentes (Figura 4). Reações de hipersensibilidade são relativamente comuns em pacientes em tratamento com o trastuzumabe, podendo acontecer em aproximadamente 40% destes, principalmente durante a primeira infusão de acordo com os ensaios clínicos (LENZ, 2007). Os resultados obtidos mostraram que houve uma incidência de reações infusionais menor do que as registradas pelos ensaios clínicos, contudo, foram semelhantes aos encontrados por Thompson e colaboradores (2014), 16,2% em 197 pacientes, o qual também foi realizado na prática clínica,.

Figura 5. Distribuição do número total de reações relacionadas a infusão do trastuzumabe entre as pacientes com câncer de mama HER2 positivo. Ribeirão Preto-SP, 2007-2011 (N=79).

O mecanismo pelo qual as reações imunes relacionadas aos anticorpos monoclonais ocorrem ainda não está bem esclarecido (THOMPSON et al., 2014). Vários mecanismos podem ser responsáveis pelas reações agudas seguidas da infusão de anticorpos monoclonais tais como reações anafiláticas ou anafilactóides contra os anticorpos monoclonais, doença do soro, síndrome da lise tumoral e síndrome da liberação de citocinas (HANSEL et al., 2010). As manifestações clínicas são diversas, podendo variar desde simples reações na pele no local da punção, febre e uma síndrome semelhante à gripe, até anafilaxia aguda e síndrome da resposta inflamatória sistêmica, as quais podem ser fatais (HANSEL et al., 2010).

O grau de humanização do anticorpo influencia na frequência de reações imunológicas, sendo que os anticorpos de camundongos e quiméricos apresentam as maiores frequências de reações adversas e aqueles humanizados como o trastuzumabe ou totalmente de humanos apresentam uma menor imunogenicidade em comparação aos de camundongos ou quiméricos como o rituximabe (THOMPSON et al., 2014; PICHLER, 2006).

O fato de que a maioria das reações imunológicas a anticorpos monoclonais acontecem durante a primeira infusão sugere que a sensibilização prévia pode não ser necessária. Isso pode acontecer quando os anticorpos monoclonais interagem com seus alvos moleculares nas células sanguíneas circulantes, células tumorais ou células efectoras recrutadas para o sítio do tumor, promovendo a liberação de citocinas inflamatórias. Quando lançadas na circulação, as citocinas podem produzir uma ampla gama de sintomas característicos da reação imunológica (WINKLER et al., 1999).

De acordo com os critérios do CTCAE, versão 4.03 (2009), 68,8% das reações infusionais foram classificadas como grau 2, ou seja, requerem terapia ou interrupção da infusão, mas respondem prontamente ao tratamento sintomático (exemplos anti-histamínicos, anti-inflamatórios não esteroidais, narcóticos, infusão endovenosa de fluidos) indicada por até 24 horas (Figura 6). As reações restantes foram grau 1 (31,2%), as quais são identificadas como reações leves em que não há necessidade de interrupção da infusão ou de realizar alguma outra intervenção (Figura 6). Portanto, as reações foram consideradas de leve a moderadas em relação a gravidade, não ocorrendo nenhum caso mais grave que pudesse vir a ser fatal ou que necessitasse hospitalização como casos de anafilaxia ou toxicidade pulmonar. Estudo de Thompson et al., 2014 mostrou resultados semelhantes em que todas as pacientes apresentaram reações de leve a moderada, entretanto, apresentou uma frequência mais elevada de reações infusionais grau 2 (97,0%) e apenas uma (3,0%) paciente com reação grau 1.

Figura 6. Classificação das reações relacionadas à infusão do trastuzumabe entre as pacientes com câncer de mama HER2 positivo segundo os critérios do Common Terminology Criteria for Adverse Events, versão 4.03. Ribeirão Preto-SP, 2007-2011 (N=79).

Estudos sugerem que tais reações podem ser minimizadas ou evitadas, garantindo-se o uso de medicamentos profiláticos adequados e taxa de infusão segura (TANZ et al., 2014). No presente estudo foram administradas, no total, 1282 doses de trastuzumabe, dessas, 772 doses foram realizadas utilizando medicamentos profiláticos para reações alérgicas e/ou infusionais, dentre eles os mais utilizados foram o corticosteróide dexametasona e o anti-histamínico dexclorfeniramina. Doze pacientes apresentaram reações infusionais mesmo com o uso de medicamentos profiláticos e quatro sem o uso desses medicamentos. Foi realizada uma associação da ocorrência de reações infusionais com o uso ou não de medicamentos profiláticos citados anteriormente, entretanto, não foram encontradas evidências de que o uso de medicamentos profiláticos esteja associado à ausência de reações infusionais (Tabela 10). Entretanto o estudo de Thompson e colaboradores (2014) mostrou que a administração de medicamentos profiláticos previamente à infusão de trastuzumabe parece reduzir a incidência dessas reações e pode ter um impacto positivo nos resultados esperados para a paciente.

A Portaria nº 73, de 30 de janeiro de 2013 que estabelece o protocolo de uso do trastuzumabe na quimioterapia do câncer de mama HER-2 positivo inicial e localmente avançado não indica o uso de medicação profilática para administração

do trastuzumabe em monoterapia. Contudo, recomenda que nas primeiras três doses de trastuzumabe, seja realizada uma observação clínica por cerca de 30 minutos após a sua administração devido ao risco de reações adversas infusionais. Para reações infusionais leve a moderadas recomenda o uso de anti-histamínicos e analgésicos e redução da velocidade de infusão do trastuzumabe. A infusão do trastuzumabe na primeira dose dura aproximadamente 90 minutos e as subsequentes 30 minutos. Para reações infusionais graves é recomendada a interrupção imediata do uso do trastuzumabe e medidas de suporte clínico apropriadas (BRASIL, 2013c).

Foi também analisada a associação da incidência de reações de infusão relacionadas ao trastuzumabe (variável dependente) com um conjunto de variáveis independentes (IMC, idade, menopausa, comorbidades, uso de medicamentos, radioterapia, esquema quimioterápico e hormonioterapia). Entretanto, não foram encontradas evidências de que as variáveis analisadas estavam associadas a um risco aumentado de incidência de reações infusionais (Tabela 10). Todavia, Thompson e colaboradores (2014) mostraram que o aumento do IMC e o estágio IV estavam associados a um aumento do risco de reações de infusão.

Tabela 10. Fatores associados às reações de infusão relacionadas ao trastuzumabe em pacientes com câncer de mama HER2 positivo. Ribeirão Preto-SP, 2007-2011 (N=79).

	Reações de infusão		OR Bruto (IC 95%)	OR ajustado (IC 95%) (a)
	Sim (n=16)	Não (n=63)		
IMC				
<20	0 (0,0)	4 (6,3)	referência	-
20-24	2 (12,5)	21 (33,3)	(b)	-
25-29	9 (56,3)	19 (30,2)	0,4 (0,1 ; 2,1)	-
≥30	5 (31,3)	19 (30,2)	1,8 (0,5 ; 6,4)	-
Faixa etária (anos)				
<35	1 (6,3)	6 (9,5)	referência	referência
35-49	4 (25,0)	24 (38,1)	0,8 (0,1 ; 9,1)	1,5 (0,1 ; 20,9)
50-59	8 (50,0)	19 (30,2)	0,8 (0,2 ; 4,0)	1,0 (0,2 ; 5,4)
>60	3 (18,8)	14 (22,2)	2,0 (0,4 ; 8,8)	2,2 (0,5 ; 10,3)
Menopausa				
Não	5 (31,3)	31 (49,2)	referência	referência
Sim	5 (31,3)	22 (34,9)	0,8 (0,1 ; 4,8)	1,5 (0,2 ; 12,8)
Histerectomia	1(6,3)	10 (15,9)	2,0 (0,4 ; 11,3)	4,1 (0,6 ; 26,4)
Medicamentos profiláticos para reações infusionais (c)	12 (75,0)	51 (81,0)	1,4 (0,4 ; 5,2)	1,3 (0,3 ; 5,2)
Comorbidades	9 (56,3)	29 (46,0)	0,7 (0,2 ; 2,0)	0,6 (0,2 ; 2,2)
Uso de medicamentos	9 (56,3)	24 (38,1)	0,5 (0,2 ; 1,5)	0,6 (0,2 ; 2,2)
Radioterapia	11(68,7)	38 (60,3)	0,7 (0,2 ; 2,2)	0,7 (0,2 ; 2,6)
Esquema quimioterápico				
ECT	6 (37,5)	33 (52,4)	referência	referência
FEC	5 (31,3)	13 (20,6)	2,1 (0,5 ; 8,2)	2,5 (0,5 ; 11,8)
FEC+T	1 (6,3)	7 (11,1)	0,7 (0,1 ; 7,6)	2,1 (0,2 ; 26,6)
Outros	4 (25,0)	10 (15,9)	2,2 (0,5 ; 9,4)	2,7 (0,5 ; 13,8)
Hormonioterapia	9 (56,3)	33 (52,4)	0,9 (0,3 ; 2,6)	0,8 (0,2 ; 2,6)

(a) Ajustado para idade e IMC.

(b) Não estimado devido à pequena amostra.

(c) Medicamentos administrados previamente à infusão do trastuzumabe tais como corticosteróides e anti-histamínicos.

Abreviações: OR: Odds Ratio; IMC=Índice de Massa Corporal; ECT=Epirrubicina + ciclofosfamida + docetaxel; FEC=Fluorouracil + epirrubicina + ciclofosfamida; FEC+T= Fluorouracil + epirrubicina + ciclofosfamida + docetaxel.

Com relação às condutas realizadas com as pacientes que desenvolveram as reações infusionais, para 50% (n=8) destas foram administrados medicamentos sintomáticos tais como dexametasona, hidrocortisona betametasona, dexclorfeniramina e/ou fexofenadina sem a interrupção da infusão do trastuzumabe. Não foi relatado em que momento ocorreu a reação, entretanto, como não houve interrupção da infusão, é possível que as reações tenham acontecido após o término

da infusão. Todas elas puderam receber as doses subsequentes do trastuzumabe sem apresentarem recorrência das reações (Tabela 11).

Tabela 11. Conduta com relação às reações relacionadas à infusão de trastuzumabe nas mulheres com câncer de mama HER2 positivo. Ribeirão Preto-SP, 2007-2011 (N=79).

Conduta	Durante primeira infusão (n=9)	Durante doses subsequentes (n=7)	Total (n=16)
Administração de medicamentos sintomáticos ^a devido à reação sem interrupção da infusão	5	3	8
Interrupção da infusão sem readministração no mesmo dia	1	0	1
Interrupção da infusão sem readministração no mesmo dia e administração de medicamentos sintomáticos ^a devido à reação	1	0	1
Interrupção da infusão com readministração no mesmo dia após melhora dos sintomas	1	0	1
Aparecimento após a infusão com resolução espontânea dos sintomas	1	4	5
Receberam a dose de trastuzumabe subsequente	9 (100%)	7 (100%)	16 (100%)

^aMedicamentos sintomáticos administrados: dexametasona, hidrocortisona, betametasona, dexclorfeniramina e fexofenadina.

Tanz e colaboradores (2014) mostraram que a reintrodução do trastuzumabe foi realizada com sucesso em duas pacientes que apresentaram choque anafilático. Ambas receberam medicação prévia de metilprednisolona, dexclorfeniramina e ranitidina. Além disso, uma dose de trastuzumabe de 4 mg/kg foi administrada em ambas ao longo de três a cinco horas ao invés dos 90 minutos recomendados e foram monitorados os seguintes parâmetros: a pressão arterial, frequência cardíaca e saturação de oxigênio por 24 horas. O procedimento foi realizado em uma unidade de terapia intensiva (TANZ et al., 2014).

Entretanto, até o momento não há nenhuma diretriz ou recomendação que esclarece sobre a possibilidade de reintrodução do trastuzumabe aos pacientes que vivenciaram reações imunológicas ou sobre qual procedimento deve ser adotado

para sua reintrodução. O fabricante recomenda a interrupção permanente do tratamento com o trastuzumabe em pacientes que desenvolveram anafilaxia, angioedema, pneumonite intersticial e síndrome da angústia respiratória (HERCEPTIN, 2014). A descontinuação do trastuzumabe é uma decisão importante, pois a privação dos benefícios deste tratamento ao paciente pode resultar em um pior prognóstico.

Apesar da maioria das reações relacionadas à infusão de trastuzumabe serem de leves a moderadas, estas podem causar desconforto ou serem inconvenientes tanto aos pacientes como aos profissionais de saúde (THOMPSON et al., 2014). As reações graves, embora sejam raras, podem resultar em hospitalizações e/ou morte como resultado de reações anafiláticas e/ou toxicidade pulmonar. Em um estudo pós-comercialização realizado com 25 mil pacientes tratadas com trastuzumabe, foram identificadas 74 pacientes com relatos de reações infusionais graves e dentre estas, nove morreram, o que corresponde à 0,04% (COOK-BRUNS, 2001). Além disso, as reações infusionais podem causar alguns problemas aos centros de saúde, como aumentar o tempo em que o paciente ocupa o leito para infundir a medicação, aumentar os gastos com o tratamento e necessitar da disponibilização de mais profissionais para o manejo de tais reações.

Tendo em vista a ocorrência de reações infusionais em 20,3% das pacientes atendidas no HCFMRP/USP, é pertinente ressaltar que estabelecer protocolos institucionais para a prevenção e também para a recuperação das pacientes que por ventura venham a apresentar essas reações é essencial. Faz-se necessário discutir e avaliar sobre a real necessidade de uso de medicamentos profiláticos principalmente para as primeiras doses de trastuzumabe e também sobre quais medidas serão tomadas nos casos em que ocorrer a reação infusional. Essas estratégias são importantes para garantir a segurança das pacientes, prevenindo assim consequências mais graves.

4.1.3.2 Cardiotoxicidade induzida pelo trastuzumabe

A cardiotoxicidade induzida pelo trastuzumabe é reconhecida como uma insuficiência cardíaca (IC) e/ou uma redução na fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE), a qual pode ser assintomática, ocorrendo devido a um bloqueio da sinalização do receptor HER2 em cardiomiócitos (de AZAMBUJA et al., 2009). A cardiotoxicidade ocorreu em 26 (32,9%) pacientes (Tabela 12), sendo a diminuição da FEVE de 10% observada em 21 (26,6%), a redução da FEVE para valores abaixo de 50% em quatro (5,1%); e apenas uma paciente apresentou sintomas de insuficiência cardíaca, sem redução do FEVE (Tabela 12). Estes resultados são semelhante aos de estudos realizados em países desenvolvidos (GUGLIN et al., 2009; TARANTINI et al., 2012). Outro estudo realizado na Itália mostrou uma maior incidência de eventos cardíacos, a qual foi de 44% (FAROLFI et al., 2013).

Tabela 12. Incidência de cardiotoxicidade induzida pelo trastuzumabe e descontinuação do tratamento em mulheres com câncer HER2 positivo. Ribeirão Preto-SP, 2007-2011 (N=79).

	n (%)	Presença de sintomas de IC	Descontinuação permanente do tratamento	Descontinuação temporária do tratamento	Tratamento sem descontinuação
Cardiotoxicidade induzida pelo trastuzumabe (total)	26(32,9)	12(15,2)	13(16,4)	3(3,8)	10(12,6)
Declínio da FEVE para $\geq 10\%$	21(26,6)	7(8,9)	8(10,1)	3(3,8)	10(12,6)
Declínio da FEVE para $< 50\%$	4 (5,1)	4 (5,1)	4(5,1)	-	-
Sintomas de IC sem declínio da FEVE	1(1,2)	1(1,2)	1(1,2)	-	-

Abreviações: IC=Insuficiência Cardíaca; FEVE=fração de ejeção do ventrículo esquerdo

A incidência de cardiotoxicidade encontrada na prática clínica (32,9%) é mais elevada do que aquela encontrada em ensaios clínicos controlados e randomizados, os quais mostraram que a cardiotoxicidade induzida pelo trastuzumabe ocorre em cerca de 7% das pacientes quando o trastuzumabe foi administrado em monoterapia

e em 28% das pacientes quando combinado com a ciclofosfamida e/ou antraciclinas como a doxorubicina e a epirrubicina (PICCART-GEBHART et al., 2005; GUARNERI et al., 2006). No presente estudo, somente a epirrubicina foi utilizada, mas sempre anteriormente ao trastuzumabe, nunca concomitantemente. Esta diferença pode ser justificada pelo fato de que os ensaios clínicos apresentam um acompanhamento rigoroso das pacientes, o que pode não refletir a realidade da prática clínica.

Setenta e duas pacientes (91,1%) foram tratadas previamente com epirrubicina e 54 (68,4%) com epirrubicina e docetaxel. A epirrubicina parece estar associada a um menor risco de cardiotoxicidade em comparação com a doxorubicina seguida do trastuzumabe (ROMOND et al., 1995; AOGI et al., 2012). As antraciclinas são incorporadas na maioria dos regimes quimioterápicos contra o câncer da mama, uma vez que melhoram a eficácia da terapia (PETO et al., 2012). Apenas sete (8,9%) pacientes foram tratadas com trastuzumabe sem o uso prévio de epirrubicina. Entre elas, apenas uma (14,3%) desenvolveu cardiotoxicidade, o que é inferior à percentagem de pacientes tratadas previamente com epirrubicina que desenvolveram cardiotoxicidade, a qual foi de 34,7%, sendo 25 pacientes dentre 72 (Tabela 13). No entanto, uma amostra maior é necessária para verificar a ocorrência de cardiotoxicidade entre as pacientes que utilizaram somente o trastuzumabe.

A cardiotoxicidade induzida pelo trastuzumabe é diferente da cardiotoxicidade provocada pelas antraciclinas. A cardiotoxicidade associada à utilização de esquemas que contenham antraciclinas parece ocorrer devido à geração de radicais livres. No coração há níveis reduzidos de enzimas antioxidantes, as quais não conseguem combater a produção dos radicais livres pelas antraciclinas, portanto este fato pode explicar esta toxicidade específica para o tecido cardíaco (ROCA-ALONSO et al., 2012). Além disso, a cardiotoxicidade pela antraciclina também está relacionada com a dose acumulativa do fármaco e perfusão intravenosa rápida (SINGAL; ILISKOVIC, 1998)

O mecanismo dos eventos cardíacos associados ao trastuzumabe necessita ser esclarecido, mas está relacionado com o bloqueio da sinalização do receptor HER2 em cardiomiócitos (de AZAMBUJA et al., 2009). O uso prévio da quimioterapia, principalmente de esquemas que incluem as antraciclinas, aumenta a expressão de HER2 e/ou ativa a sinalização de HER2/HER4 por neurregulinas no coração, sendo estas responsáveis por conferir proteção contra o estresse oxidativo

e prevenir a apoptose (DI COSIMO, 2011). No entanto, o trastuzumabe ao inibir a proteína HER2, impede que os cardiomiócitos respondam ao estresse oxidativo, causando assim dano cardíaco (DI COSIMO, 2011).

Onze mulheres com declínio da FEVE apresentaram sintomas de IC e apenas uma apresentou os sintomas sem apresentar declínio da FEVE, totalizando 12 mulheres. Considerando a classificação do NYHA, sete pacientes apresentaram sintomas de IC classe II e cinco de classe III, nenhuma apresentou de classe IV. Em relação aos sintomas de IC, a maioria dos estudos considera como sendo de maior preocupação a presença de sintomas de classe III e classe IV, segundo a classificação da NYHA. Cinco (6,3%) pacientes apresentaram IC classe III, o que é superior ao resultado de outros estudos, um deles relatou a incidência de IC classe III em 2% da população estudada (FAROLFI et al., 2013) e uma meta-análise realizada com 10 ensaios clínicos randomizados mostrou que uma média de 1,9% das pacientes apresentaram IC classe III e IV (CHEN et al., 2011).

Treze pacientes completaram todo o tratamento, sendo 10 (12,6%), sem descontinuação, e três (3,8%) com descontinuação temporária (Tabela 12). A mesma quantidade de pacientes, 13 (16,4%), descontinuou o tratamento, dentre estas, a média do número de doses do trastuzumabe foi de aproximadamente 12 e variou de quatro a 16. Estudos mostraram que a cardiotoxicidade parece ser reversível, quando o trastuzumabe é descontinuado (EWER et al., 2005). Três (3,8%) das pacientes que descontinuaram o tratamento, recuperaram-se dos eventos cardíacos (Tabela 12). Outro estudo mostrou uma porcentagem ligeiramente superior (9,4%) de recuperação (GUGLIN et al., 2009). No entanto, necessita-se de investigações mais prolongada, a fim de se verificar a reversibilidade da cardiotoxicidade a longo prazo.

Nenhuma das pacientes recebeu medicamentos cardiovasculares após o desenvolvimento da cardiotoxicidade. A descontinuação do tratamento e/ou o manejo de efeitos adversos cardiovasculares com agentes cardioprotetores, como os inibidores da enzima conversora da angiotensina, os beta-bloqueadores e/ou os diuréticos são estratégias recomendadas para reverter cardiotoxicidade. Uma explicação para isto é que os estudos clínicos mostraram que a suspensão do trastuzumabe isoladamente é capaz de restaurar a função cardíaca e/ou prevenir eventos cardíacos em pacientes com uma diminuição na FEVE inferior a 40% (GUARNERI et al., 2006). Este achado sugere que há uma necessidade de

combinar esforços entre oncologistas, cardiologistas e farmacêuticos clínicos para determinar quais são os pacientes que necessitarão de medicamentos cardiovasculares.

O número total de exames disponíveis da FEVE foi de 284, sendo uma média de três exames por paciente. Cerca de 22 (27,8%) pacientes não apresentavam resultados de exames da FEVE antes do início do tratamento, portanto, foi considerado o primeiro disponível para comparação. Todas as pacientes tiveram sua primeira medida de FEVE acima de 55%. A redução média da FEVE foi de 15,3%, variando de 10 a 28% entre as pacientes que tiveram declínio da FEVE maior ou igual a 10%. A média de três determinações da FEVE por paciente é pequena, o que mostra uma monitoração cardíaca escassa. Outro estudo mostrou uma média de seis monitorações por paciente, o que é o dobro do número encontrado neste estudo (VAN HASSELT et al., 2011).

A falta de exames prévios ao uso do trastuzumabe para alguns pacientes, juntamente com o número reduzido de resultados da monitoração da FEVE é incapaz alterar a incidência de cardiotoxicidade e, aparentemente, não prejudicou o tratamento das pacientes. No entanto, um monitoramento cardíaco regular é capaz de antecipar o diagnóstico de cardiotoxicidade e, conseqüentemente, a interrupção do trastuzumabe, podendo contribuir para a prevenção de complicações cardíacas graves. Atualmente, a recomendação padrão para a monitoração da função cardíaca é um ecocardiograma realizado antes do início do tratamento com o trastuzumabe e a cada três meses até ao final desta terapia (FOX, 2006). A quantidade elevada de pacientes que dependem do sistema público combinada com recursos financeiros limitados pode ser uma das causas desta baixa monitoração já que as pacientes têm de lidar com longas esperas para que o ecocardiograma possa ser realizado. Há uma necessidade de se verificar também se estes exames foram realmente solicitados na frequência necessária, ou seja, antes da primeira dose de trastuzumabe e a cada 12 semanas durante o tratamento, até o seu término (BRASIL, 2013c)

Tabela 13. Fatores associados à cardiotoxicidade induzida pelo trastuzumabe em pacientes com câncer de mama HER2 positivo. Ribeirão Preto-SP, 2007-2011 (N=79).

	Cardiotoxicidade induzida pelo Trastuzumabe		OR Bruto (IC 95%)	OR ajustado (IC 95%) (a)
	Sim (n=26)	Não (n=53)		
Faixa etária (anos)				
<35	1 (3,8)	6 (11,3)	referência	-
35-49	7 (26,9)	21 (39,6)	2,0 (0,2 ; 19,6)	-
50-59	10 (38,5)	17 (32,1)	3,5 (0,3 ; 33,7)	-
>60	8 (30,8)	9 (17,0)	5,3 (0,5 ; 54,3)	-
IMC				
<20	2 (7,7)	2 (3,8)	referência	referência
20-24	4 (15,4)	19 (35,8)	0,2 (0,02 ; 2,0)	0,2 (0,02 ; 2,4)
25-29	11 (42,3)	17 (32,1)	0,7 (0,08 ; 5,3)	0,6 (0,06 ; 5,0)
≥30	9 (34,6)	15 (28,3)	0,6 (0,07 ; 5,0)	0,6 (0,06 ; 4,9)
Tabagismo				
Não fumante	23 (88,5)	35 (66,0)	referência	referência
Fumante	1 (3,8)	12 (22,6)	0,1 (0,01 ; 1,1)	0,1 (0,01 ; 1,2)
Ex-fumante	2 (7,7)	6 (11,3)	0,5 (0,09 ; 2,7)	0,4 (0,07 ; 2,7)
Risco Cardiovascular				
Hipertensão	10 (38,5)	13 (24,5)	1,9 (0,7 ; 5,3)	1,4 (0,4 ; 4,8)
Diabetes mellitus	4 (15,4)	2 (3,8)	4,6 (0,7 ; 27,2)	3,5 (0,5 ; 23,5)
Hipercolesterolemia	3 (11,5)	4 (7,8)	1,6 (0,3 ; 7,7)	0,7 (0,1 ; 4,3)
Hipo/hipertireoidismo	1 (3,8)	2 (3,8)	1,0 (0,08 ; 11,8)	0,6 (0,04 ; 7,7)
Medicamentos cardiovasculares	9 (34,6)	13 (24,5)	1,6 (0,5 ; 4,5)	1,1 (0,3 ; 3,6)
Radioterapia	16 (61,5)	33 (62,3)	1,0 (0,3 ; 2,5)	1,1 (0,3 ; 3,3)
Esquema quimioterápico				
ECT	19 (73,1)	20 (37,5)	referência	referência
FEC	6 (23,1)	12 (22,6)	0,5 (0,1 ; 1,7)	0,3 (0,08 ; 1,3)
FEC+T	0	8 (15,1)	(b)	(b)
Outros	1 (3,8)	13 (24,5)	(b)	(b)
Dose cumulativa de epirrubicina				
Tratamento sem epirrubicina	1 (3,8)	6 (11,3)	referência	referência
≤ 500mg/m ²	11 (42,3)	23 (43,4)	2,9 (0,3 ; 26,8)	6,2 (0,5 ; 67,2)
>500mg/m ²	14 (53,8)	24 (45,3)	3,5 (0,3 ; 32,1)	5,5 (0,5 ; 57,9)
Tipo de cirurgia				
Tumorectomia	9 (34,6)	20 (37,7)	referência	referência
Quadrantectomia	3 (11,5)	2 (3,8)	3,3 (0,4 ; 23,5)	2,5 (0,3 ; 19,8)
Mastectomia	12 (46,2)	31 (58,5)	0,9 (0,3 ; 2,4)	0,7 (0,2 ; 2,4)
Linfadenectomia axilar	2 (7,7)	0	(b)	(b)

(a) Ajustado para idade e IMC.

(b) Não estimado devido à pequena amostra.

Abreviações: OR: Odds Ratio; IMC=Índice de Massa Corporal; ECT=Epirrubicina + ciclofosfamida + docetaxel; FEC=Fluorouracil + epirrubicina + ciclofosfamida; FEC+T=Fluorouracil + epirrubicina + ciclofosfamida + docetaxel.

Considerando a população total do estudo, 49,4% delas apresentaram pelo menos um fator de risco cardíaco antes do início do trastuzumabe: hipertensão arterial sistêmica (n = 23, 29,1%), tabagismo (n = 21, 26,6%), hipo / hipertireoidismo (n = 3; 3,8%), hipercolesterolemia (n=7, 8,9%), diabetes mellitus (n=6 e 7,6%). Porém nenhuma das variáveis independentes apresentaram associação com a incidência de cardiotoxicidade nesta população (Tabela 13). Um estudo americano mostrou que o risco de cardiotoxicidade foi atribuído a uma hipertensão pré-existente, idade avançada e níveis mais baixos de FEVE após esquemas que continham antraciclinas (ROMOND et al., 1995). Além disso, as pacientes que receberam doses cumulativas de doxorubicina maiores que 240mg/m² ou de epirubicina maiores que 500mg/m² prévias às doses de trastuzumabe tiveram maior incidência de cardiotoxicidade (FAROLFI et al., 2013).

A ausência de associação entre as variáveis independentes e a incidência de cardiotoxicidade nesta população pode ser devido à amostra relativamente pequena. O trastuzumabe tornou-se disponível pelo SUS somente em 2012 (BRASIL, 2013a; BRASIL, 2013b). O HCFMRP/USP fornece o medicamento às pacientes desde 2007. No entanto, nem todas as pacientes receberam o tratamento e algumas delas tiveram que lidar com atrasos e/ou tiveram que usar meios judiciais para adquirir o medicamento.

Com estes resultados foi possível observar uma moderada incidência de eventos cardíacos em pacientes que usaram o trastuzumabe e perceber que existe uma necessidade de melhorar a qualidade do controle da FEVE para prevenir complicações cardíacas nesta população. Portanto, a monitoração cardíaca mais frequente e regular da FEVE a cada três meses é crucial, uma vez que pode antecipar diagnóstico de cardiotoxicidade e, conseqüentemente, a descontinuação do trastuzumabe quando necessário. Além disso, a cooperação entre cardiologistas e oncologistas para avaliar os riscos e benefícios do uso de trastuzumabe e a identificação dos pacientes que necessitam de medicação cardiovascular após o desenvolvimento da cardiotoxicidade são essenciais.

4.1.3.3 Outros eventos adversos ao trastuzumabe em conjunto com a quimioterapia e em monoterapia

Foram observados registros de outros eventos adversos associados ao trastuzumabe em conjunto com a quimioterapia bem como em monoterapia, excetuando-se as reações infusionais e a cardiotoxicidade, as quais já foram previamente discutidas. Observou-se que foram registrados 113 eventos adversos ao trastuzumabe em conjunto com a quimioterapia, sendo que estes foram apresentados por 55,7% das mulheres (Tabela 14) e 102 eventos adversos que ocorreram em 39 mulheres (49,4%) associados ao uso do trastuzumabe em monoterapia (Tabela 15).

Foram realizados 163 ciclos de trastuzumabe em conjunto com a quimioterapia. Desses, 159 foram realizados em conjunto com o docetaxel e quatro em conjunto com o paclitaxel. Ambos são agentes quimioterápicos da classe dos taxanos que atua por meio do rompimento da rede de microtúbulos nas células, essencial para as funções celulares vitais durante a intérfase e mitose. Dentre os 163 ciclos, foram registrados eventos adversos em 54 ciclos.

A resposta ao tratamento, o tempo entre o início do tratamento até que ocorra a progressão e a sobrevida das pacientes são melhoradas quando o trastuzumabe é combinado com a quimioterapia. Resultados de estudos pré-clínicos da combinação do docetaxel com o trastuzumabe mostraram que suas ações citotóxicas são sinérgicas. Além disso, os seus diferentes mecanismos de ação e perfil de toxicidade não se sobrepõe, fazendo com que esta seja uma combinação extremamente útil (HO; MAKEY, 2014; BURRIS, 2001).

Os eventos adversos que acontecem com o uso de quimioterápicos estão relacionadas à sua falta de especificidade por células tumorais, ou seja, os quimioterápicos podem também afetar células que se dividem mais rapidamente como é o caso das células do tecido hematopoiético, do tecido germinativo, do folículo piloso, das células que revestem o trato gastrointestinal, além de outros órgãos (BONASSA; GATO 2012).

O docetaxel bem como o paclitaxel causam uma variedade de eventos adversos que incluem reações de infusão, neutropenia febril, fadiga, retenção de líquidos, pneumonia, toxicidade cutânea e das unhas, lacrimejamento e estenose do ducto lacrimal, complicações gastrointestinais e neuropatias (YO; MACKEY, 2014).

No presente estudo, os eventos mais frequentes apresentados com o uso da quimioterapia combinada com o trastuzumabe foram dor (mialgia / artralgia) (20,4%), náusea e vômito (15,9%), febre (9,7%), e neutropenia (7,1%), sendo apresentados por 55,7% das mulheres (Tabela 14). Com relação ao uso do trastuzumabe em monoterapia, os mais frequentes foram: dor (19,6%), fadiga (10,8%), náusea e vômito (9,8%), e cefaleia (8,8%) (Tabela 15). Dentre as mulheres que apresentaram eventos adversos ao trastuzumabe em monoterapia (49,4%), o número de eventos variou de um a seis, sendo que a média foi de 1,3 (DP=1,5) entre aquelas que apresentaram algum tipo de evento (Figura 7).

Tabela 14. Eventos adversos do trastuzumabe combinado com a quimioterapia relatadas nos prontuários das mulheres com câncer de mama HER2 positivo. Ribeirão Preto-SP, 2007-2011 (N=79).

Eventos adversos do trastuzumabe combinado com a quimioterapia	Número de eventos e frequência (%)	Número de mulheres e frequência (%)
Total de eventos adversos ^(a)	113 (100)	
Total de mulheres que apresentaram eventos adversos ^(b)		44 (55,7)
Eventos no corpo como um todo		
Dor (mialgia / artralgia)	23 (20,4)	17 (21,5)
Febre	11 (9,7)	9 (11,4)
Fadiga	6 (5,3)	5 (6,3)
Reação alérgica ao docetaxel	3 (2,7)	3 (3,8)
Edema	3 (2,7)	3 (3,8)
Hipocalemia	1(2,7)	1 (1,3)
Eventos gastrointestinais		
Náusea e vômito	18 (15,9)	9 (11,4)
Mucosite	6 (5,3)	4 (5,1)
Diarreia	5 (4,4)	5 (6,3)
Alteração no paladar	3 (2,7)	1 (1,3)
Constipação	3 (2,7)	1 (1,3)
Boca seca	1 (0,9)	1 (1,3)
Eventos hematológicos		
Neutropenia	8 (7,1)	8 (10,1)
Anemia	2 (1,8)	2 (2,5)
Pancitopenia	1 (0,9)	1 (1,3)
Eventos no sistema nervoso		
Cefaleia	4 (3,5)	3 (3,8)
Parestesia	3 (2,7)	3 (3,8)
Insônia	2 (1,8)	1 (1,3)
Neuropatia	1 (0,9)	1 (1,3)
Eventos respiratórios		
Sintomas gripais	3 (2,7)	2 (2,5)
Tosse seca	1 (0,9)	1 (1,3)
Dor de garganta	1 (0,9)	1 (1,3)
Outros		
Infecção urinária	2 (1,8)	2 (2,5)
Alopecia	1 (0,9)	1 (1,3)

(a) Não foram incluídas as reações imunes durante a infusão do trastuzumabe e a cardiotoxicidade

(b) Cada mulher pode apresentar mais de um evento adverso.

Tabela 15. Eventos adversos ao trastuzumabe em monoterapia relatados nos prontuários das mulheres com câncer de mama HER2 positivo. Ribeirão Preto-SP, 2007-2011 (N=79).

Eventos adversos ao trastuzumabe em monoterapia	Número de reações e frequência (%)	Número de mulheres e frequência (%)
Total de eventos adversos ^(a)	102 (100)	
Total de mulheres que apresentaram eventos adversos ^(b)		39 (49,4)
Eventos no corpo como um todo		
Dor (mialgia e/ou artralgia)	20 (19,6)	20 (25,3)
Fadiga	11 (10,8)	11 (13,9)
Edema	4 (3,9)	4 (5,1)
Febre	3 (2,9)	3 (3,8)
Ondas de calor	3 (2,9)	3 (3,8)
Eventos gastrointestinais		
Náusea e vômito	10 (9,8)	10 (12,7)
Dor epigástrica	6 (5,9)	5 (6,3)
Constipação	2 (2,0)	3 (3,8)
Diarreia	1 (1,0)	1 (1,3)
Boca seca	1 (1,0)	1 (1,3)
Alteração no paladar	1 (1,0)	1 (1,3)
Eventos no sistema nervoso		
Cefaleia	9 (8,8)	9 (11,4)
Tontura	6 (5,9)	6 (7,6)
Parestesia	5 (4,9)	5 (6,3)
Insônia	1 (1,0)	1 (1,3)
Sonolência	1 (1,0)	1 (1,3)
Depressão	1 (1,0)	1 (1,3)
Ansiedade	1 (1,0)	1 (1,3)
Eventos respiratórios		
Tosse seca	3 (2,9)	3 (3,8)
Sintomas gripais	3 (2,9)	3 (3,8)
Infecção de garganta	1 (1,0)	1 (1,3)
Pneumonia	1 (1,0)	1 (1,3)
Eventos cardiovasculares		
Pico hipertensivo	2 (2,0)	2 (2,5)
Hipotensão	1 (1,0)	1 (1,3)
Outros		
Alterações nas unhas	3 (2,9)	3 (3,8)
Alterações miométriais	1 (1,0)	1 (1,3)
Turvação da visão	1 (1,0)	1 (1,3)

(a) Não foram incluídas as reações imunes durante a infusão do trastuzumabe e a cardiotoxicidade

(b) Cada mulher pode apresentar mais de um evento adverso.

Figura 7. Relação entre a porcentagem de pacientes e o número de eventos adversos ao trastuzumabe em monoterapia por paciente. Foram excluídos os dados de cardiotoxicidade e de reações infusionais. Ribeirão Preto-SP, 2007-2011 (N=79).

Como pode ser observado nas Tabelas 14 e 15, muitos dos eventos adversos observados com o uso dos quimioterápicos tradicionais, também foram observados com o uso do trastuzumabe, contudo, como este é, muitas das vezes, utilizado em conjunto com o docetaxel, a toxicidade específica associada ao trastuzumabe ainda é pouco caracterizada e/ou compreendida. Portanto, conhecer o perfil de toxicidade associada ao trastuzumabe em monoterapia é importante, pois permite que sejam estabelecidas estratégias adequadas para se gerenciar os seus efeitos.

O evento adverso mais frequente associado ao trastuzumabe foi a dor (mialgia/artralgia), a qual afetou 21,5% (n=17) das mulheres quando o trastuzumabe foi utilizado juntamente com o docetaxel (Tabela 14) e 25,3% (n=20) quando utilizado o trastuzumabe em monoterapia (Tabela 15). Um estudo publicado recentemente, mostrou que de 51 pacientes que utilizaram o trastuzumabe, quatro (7,8%) apresentaram dores nos ossos, contudo, todas elas utilizaram o trastuzumabe em conjunto com outros quimioterápicos (TAI et al., 2013). De acordo com estudos realizados pelo fabricante, dentre 1678 pacientes que utilizaram trastuzumabe por um ano, 20% apresentaram alguns sintoma de dor relacionado ao tecido musculoesquelético, sendo eles a artralgia (8,0%), a mialgia (4,0%), a dor nas costas (5,0%) e a dor nos ossos (3,0%) (HERCEPTIN, 2014). Entretanto, não foram discutidos os motivos pelos quais essas reações ocorreram. O que pode ter ocorrido é que a dor seja uma consequência da quimioterapia.

Um estudo investigou a incidência de dor em pacientes com câncer de mama que utilizavam taxanos e descobriu-se que a maioria dos pacientes (71/82) relataram ter experimentado um pouco de dor durante o tratamento com esquemas que utilizavam antraciclinas e taxanos. Além disso, foi evidenciado que um número significativo de pacientes relatou artralgia (35/82) e mialgia (22/82) durante o tratamento com os taxanos (SAIBIL et al., 2010).

Estudo realizado por Amiri e Rafieri (2010), mostrou que pacientes com câncer de mama desenvolveram sintomas de dor dentro de um período de oito meses após a última dose de quimioterapia, evidenciando que os sintomas podem persistir mesmo após a conclusão do esquema quimioterápico. A maioria das queixas musculoesqueléticas e de artrite após a quimioterapia podem ser devido a metástase nos ossos ou síndrome paraneoplásica, a qual se refere a um conjunto de sinais e sintomas que antecedem ou que ocorrem concomitantes a presença de um câncer no organismo e que não são relacionados diretamente com invasão, obstrução ou efeitos metastáticos do tumor, bem como reações imunes alteradas que causam tanto doença reumática como neoplásica e eventos adversos a quimioterapia específica do câncer (AMIRI; RAFIERI, 2010).

Com os resultados obtidos, não é possível concluir se a dor, além de ser consequência da quimioterapia com taxanos, é também ocasionada pelo trastuzumabe. Foi investigado se existe uma associação da incidência de dor (mialgia/artralgia) relacionadas ao trastuzumabe em monoterapia (variável dependente) com um conjunto de variáveis independentes (IMC, idade, menopausa, comorbidades, uso de medicamentos, radioterapia, esquema quimioterápico e hormonioterapia). Entretanto, não foram encontradas evidências de que as variáveis analisadas estavam associadas a um risco aumentado de incidência de dor (Tabela 16).

Segundo Amiri & Rafieri (2010), a dor pós-quimioterapia são eventos comuns e desagradáveis para pacientes com câncer de mama. Mesmo que a patogênese permaneça incerta, a consciência de que pode ocorrer dor musculoesquelética pós-quimioterapia é importante, já que embora não seja fatal, pode afetar negativamente a qualidade de vida das pacientes.

Tabela 16. Fatores associados a dor (mialgia/artralgia) durante o uso de trastuzumabe em monoterapia em pacientes com câncer de mama HER2 positivo. Ribeirão Preto-SP, 2007-2011 (N=79).

	Dor (mialgia / artralgia)		OR Bruto (IC 95%)	OR ajustado (IC 95%) (a)
	Sim (n=20)	Não (n=59)		
IMC				
<20	0 (0,0)	4 (6,8)	(b)	-
20-24	7 (35,0)	16 (27,1)	(b)	-
25-29	8 (40,0)	20 (33,9)	(b)	-
≥30	5 (25,0)	19 (32,2)	(b)	-
Faixa etária (anos)				
<35	1 (5,0)	6 (10,2)	referência	referência
35-49	8 (40,0)	20 (33,9)	2,4 (0,2 ; 23,2)	0,6 (0,0 ; 7,6)
50-59	8 (40,0)	19 (32,2)	2,5 (0,3 ; 24,5)	1,8 (0,4 ; 8,3)
≥60	3 (15,0)	14 (23,7)	1,3 (0,1 ; 15,0)	1,8 (0,4 ; 8,3)
Menopausa				
Não	8 (40,0)	28 (47,5)	referência	referência
Sim	9 (45,0)	22 (37,3)	0,9 (0,1 ; 3,9)	0,6 (0,1 ; 4,1)
Histerectomia	3 (15,0)	9 (15,3)	1,2 (0,3 ; 5,6)	2,0 (0,4 ; 10,6)
Comorbidades	11 (55,0)	27 (45,8)	0,7 (0,2 ; 1,9)	0,5 (0,2 ; 1,7)
Uso de medicamentos	9 (45,0)	24 (50,7)	0,8 (0,3 ; 2,3)	0,9 (0,3 ; 2,8)
Radioterapia	14 (70,0)	35 (59,3)	0,6 (0,2 ; 1,9)	0,6 (0,2 ; 2,1)
Esquema quimioterápico				
ECT	11(55,0)	28 (47,5)	referência	referência
FEC	3 (15,0)	15 (25,4)	0,5 (0,1 ; 2,1)	0,5 (0,1 ; 2,2)
FEC+T	4 (20,0)	4 (6,8)	2,5 (0,5 ; 12,0)	5,2 (0,7 ; 37,3)
Outros	2 (10,0)	12 (20,3)	0,4 (0,1 ; 2,2)	0,4 (0,1 ; 2,3)
Hormonioterapia	11 (55,0)	31 (52,5)	0,9 (0,3 ; 2,5)	0,9 (0,3 ; 2,7)

(a) Ajustado para idade e IMC.

(b) Não estimado devido à pequena amostra.

(c) Medicamentos administrados previamente à infusão do trastuzumabe tais como dexametasona e dexclorfeniramina

Abreviações: OR: Odds Ratio; IMC=Índice de Massa Corporal; ECT=Epirrubicina + ciclofosfamida + docetaxel; FEC=Fluorouracil + epirrubicina + ciclofosfamida; FEC+T= Fluorouracil + epirrubicina + ciclofosfamida + docetaxel.

Outros eventos adversos observados que estão associado ao trastuzumabe foram a náusea e o vômito, os quais afetaram 11,4% (n=9) das mulheres quando o trastuzumabe foi utilizado juntamente com o docetaxel (Tabela 14) e 12,7% (n=10) quando utilizado em monoterapia (Tabela 15).

Está bem estabelecido que terapias anticancerígenas tradicionais, tais como a quimioterapia e a radioterapia, são capazes de produzir alterações no trato gastrointestinal em grande parte dos pacientes (SONIS et al, 2004). Condições estas

que se manifestam na forma de náusea, vômito, diarreia ou constipação, dor epigástrica, mucosite, ulcerações dependendo da área afetada do trato gastrointestinal (SONIS et al, 2004). Tais efeitos também foram relatados com o uso do trastuzumabe.

Neste estudo, ocorreram 21 eventos gastrointestinais seguidos da administração de trastuzumabe em monoterapia entre as pacientes, sendo a náusea e vômito os mais frequentes como já apresentado. Outras eventos gastrointestinais que ocorreram em menor frequência como o uso do trastuzumabe em monoterapia foram dor epigástrica, constipação, diarreia, boca seca e alteração no paladar (Tabela 15). Um estudo investigou a incidência de reações gastrointestinais com o uso de trastuzumabe em monoterapia e verificou a incidência de náuseas e vômitos (9,7%), diarreia (2,4%), dor abdominal (1,3%) e constipação (0,7%) (AL-DASOOQI et al., 2009). O mecanismo pelo qual o trastuzumabe causa reações gastrointestinais não está bem esclarecido. A interação do trastuzumabe com os receptores HER2 nas células normais do trato gastrointestinal seria uma possível hipótese (KEEFE; GIBSON, 2007). A principal função do receptor HER2 no trato gastrointestinal é contribuir para a manutenção da integridade da mucosa (CARRAWAY et al., 2002).

Nas orientações apresentadas pelo *National Comprehensive Cancer Network*, o trastuzumabe é classificado como medicamento que apresenta risco mínimo de êmese (<10%), em que não há necessidade de se utilizar antieméticos como medida profilática para náusea e vômito. Caso ocorra vômito em algum dos ciclos de trastuzumabe, o uso de antieméticos é recomendado nos ciclos subsequentes (NCCN, 2015).

Dentre os eventos de náusea e vômito, oito pacientes apresentaram náusea e apenas duas apresentaram vômito. Além disso, 96,2% (n=76) utilizaram algum antiemético como a ondansetrona e a metoclopramida e também um protetor gástrico como a ranitidina como pré-medicação para o trastuzumabe quando este foi administrado em monoterapia, para tanto foi investigado se existe uma associação da incidência de náusea, vômito e dor epigástrica ao trastuzumabe em monoterapia com o uso da pré-medicação, entretanto nenhuma associação foi verificada.

É importante avaliar a real necessidade de se administrar antieméticos em conjunto com o trastuzumabe em monoterapia, pois como foi possível perceber, a incidência de náusea e vômito foi relativamente baixa e a utilização desses medicamentos durante todos os ciclos de trastuzumabe pode levar a um aumento

dos gastos com medicamentos e equipamentos para infusão que seriam desnecessários.

Foi analisado também a associação da náusea, vômito e dor epigástrica relacionadas ao trastuzumabe em monoterapia (variável dependente) com um conjunto de variáveis independentes (IMC, idade, menopausa, comorbidades, uso de medicamentos, radioterapia, esquema quimioterápico e hormonioterapia). Entretanto, não foram encontradas evidências de que as variáveis analisadas estavam associadas a um risco aumentado de incidência de dessas reações gastrointestinais (Tabela 17).

Tabela 17. Fatores associados aos eventos adversos gastrointestinais (náusea, vômito e dor epigástrica) durante o uso de trastuzumabe em monoterapia em pacientes com câncer de mama HER2 positivo. Ribeirão Preto-SP, 2007-2011 (N=79).

	Eventos adversos gastrointestinais		OR Bruto (IC 95%)	OR ajustado (IC 95%) (a)
	Sim (n=16)	Não (n=63)		
IMC				
<20	1 (6,3)	3 (4,8)	referência	-
20-24	5 (31,3)	18 (28,6)	1,0 (0,1 ; 11,5)	-
25-29	4 (25,0)	24 (38,1)	0,8 (0,2 ; 3,2)	-
≥30	6 (37,5)	18 (28,6)	0,5 (0,1 ; 2,0)	-
Faixa etária (anos)				
<35	1 (6,3)	6 (9,5)	referência	referência
35-49	7 (43,8)	21 (33,3)	0,4 (0,0 ; 4,2)	2,2 (0,2 ; 23,1)
50-59	3 (18,8)	24 (38,1)	0,8 (0,2 ; 3,1)	0,9 (0,1 ; 11,0)
>60	5 (31,3)	12 (19,4)	0,3 (0,1 ; 1,5)	3,0 (0,2 ; 36,6)
Medicamentos profiláticos para eventos gastrointestinais (b)	15 (93,8)	61 (96,8)	2,0 (0,2 ; 23,9)	2,9 (0,2 ; 38,7)
Comorbidades	9 (56,3)	29 (46,0)	1,5 (0,5 ; 4,6)	0,6 (0,2 ; 2,0)
Uso de medicamentos	9 (56,3)	24 (38,1)	0,5 (0,2 ; 1,5)	0,3 (0,1 ; 1,3)
Radioterapia	9 (56,3)	40 (63,5)	1,4 (0,4 ; 4,1)	1,2 (0,4 ; 4,0)
Esquema quimioterápico				
ECT	7 (43,8)	32 (50,8)	referência	referência
FEC	4 (25,0)	14 (22,2)	1,3 (0,2 ; 7,2)	1,4 (0,3 ; 7,9)
FEC+T	3 (18,8)	5 (7,9)	1,7 (0,2 ; 11,1)	2,0 (0,3 ; 13,4)
Outros	2 (12,5)	12 (19,4)	3,6 (0,5 ; 28,6)	3,8 (0,5 ; 31,0)
Hormonioterapia	9 (56,3)	33 (52,4)	0,9 (0,3 ; 2,6)	0,9 (0,2 ; 2,8)

(a) Ajustado para idade e IMC.

(b) Medicamentos administrados previamente à infusão do trastuzumabe tais como ondansetrona, bromoprida ou ranitidina para prevenir reações gastrointestinais.

Abreviações: OR: Odds Ratio; IMC=Índice de Massa Corporal; ECT=Epírrubina + ciclofosfamida + docetaxel; FEC=Fluorouracil + epírrubina + ciclofosfamida; FEC+T= Fluorouracil + epírrubina + ciclofosfamida + docetaxel.

Foi descrita a incidência de fadiga, a qual foi responsável por 9,6% dos eventos adversos e afetou 13,9% mulheres quando o trastuzumabe foi utilizado em monoterapia (Tabela 15). Com relação ao uso do trastuzumabe com a quimioterapia, a fadiga ocorreu apenas em 6,3% das mulheres (Tabela 14). A fadiga é definida como uma sensação de cansaço subjetiva, persistente e angustiante ou uma exaustão relacionada ao câncer e ao seu tratamento, a qual não é proporcional a

realização de atividade recente e interfere com a condição funcional usual do paciente (NCCN, 2015).

Um estudo mostrou que 58% a 94% das pacientes com câncer de mama apresentaram fadiga durante o tratamento, e entre 56% e 95% depois de receberem quimioterapia adjuvante (de JONG et al., 2004). Portanto, é possível perceber que a fadiga pode persistir mesmo após o término da quimioterapia o que apresenta concordância com o presente estudo. Pesquisas apontam que a fadiga é influenciada por múltiplos fatores, principalmente fatores biopsicossociais (BERGER; GERBER; MAYER, 2012). Os possíveis fatores causais são as condições físicas, estados afetivos e cognitivos, e angústia ou sofrimento espiritual (STONE; MINTON, 2008).

Com relação ao tratamento farmacológico da fadiga, o *National Comprehensive Cancer Network* recomenda em suas diretrizes a necessidade do tratamento para a dor, distúrbios emocionais, anemia, distúrbios do sono, déficits e/ou desequilíbrios emocionais e comorbidades (NCCN, 2011). As intervenções não farmacológicas incluem atividades físicas de variadas modalidades, intensidades e duração, tais como caminhada, exercícios cardiovasculares e/ou de flexibilidade e resistência, as quais tem demonstrado ter um impacto positivo na melhora dos sintomas da fadiga (CRAMP; DANIEL, 2008). Massagem, relaxamento e terapia comportamental também tem demonstrado benefícios (BERGER; GERBER; MAYER, 2012; DUIJTS et al., 2011).

Foi analisada a associação da fadiga relacionadas ao trastuzumabe em monoterapia (variável dependente) com um conjunto de variáveis independentes (IMC, idade, estado civil, menopausa, comorbidades, uso de medicamentos, radioterapia, esquema quimioterápico e hormonioterapia). Entretanto, não foram encontradas evidências de que as variáveis analisadas estavam associadas a um risco aumentado de incidência de fadiga (Tabela 18).

Tabela 18. Fatores associados a fadiga durante o uso de trastuzumabe em monoterapia em pacientes com câncer de mama HER2 positivo. Ribeirão Preto-SP, 2007-2011 (N=79).

	Fadiga		OR Bruto (IC 95%)	OR ajustado (IC 95%) (a)
	Sim (n=11)	Não (n=68)		
IMC				
<20	1 (9,1)	3 (4,4)	referência	-
20-24	2 (18,2)	21 (30,9)	2,3 (0,2 ; 30,4)	-
25-29	5 (45,5)	28 (41,2)	0,7 (0,1 ; 4,4)	-
≥30	3 (27,3)	16 (23,5)	1,5 (0,3 ; 7,2)	-
Faixa etária (anos)				
<35	0 (0,0)	7 (10,3)	referência	referência
35-49	7 (63,6)	21 (30,9)	(b)	(b)
50-59	2 (18,2)	25 (36,8)	2,5 (0,5 ; 13,8)	2,9 (0,5 ; 16,5)
>60	2 (18,2)	15 (22,1)	0,3 (0,1 ; 1,5)	3,0 (0,2 ; 36,6)
Estado civil				
Não	3 (27,3)	36 (52,9)	referência	referência
Sim	7 (63,6)	31 (45,6)	0,1 (0,2 ; 1,7)	0,4 (0,0 ; 1,7)
Não relatado	1 (9,1)	1 (1,5)	(b)	(b)
Menopausa				
Não	4 (36,4)	32 (47,1)	referência	referência
Sim	5 (45,5)	26 (38,2)	0,6 (0,1 ; 3,9)	0,3 (0,0 ; 3,1)
Histerectomia	2 (18,2)	20 (29,4)	1,0 (0,2 ; 5,8)	1,7 (0,2 ; 15,5)
Comorbidades	6 (54,5)	32 (47,1)	0,7 (0,2 ; 2,7)	0,6 (0,1 ; 2,9)
Uso de medicamentos	5 (45,5)	28 (41,2)	0,8 (0,2 ; 3,0)	0,5 (0,1 ; 2,6)
Radioterapia	7 (63,6)	42 (61,8)	1,1 (0,3 ; 4,1)	0,9 (0,2 ; 3,7)
Esquema quimioterápico				
ECT	3 (27,3)	36 (52,9)	referência	referência
FEC	5 (45,5)	13 (19,1)	4,6 (1,0 ; 22,1)	4,6 (0,8 ; 26,9)
FEC+T	2 (18,2)	6 (8,8)	4,0 (0,5 ; 29,2)	3,8 (0,4 ; 39,8)
Outros	1 (9,1)	13 (19,1)	0,9 (0,1 ; 9,7)	0,7 (0,1 ; 7,9)
Hormonioterapia	8 (72,7)	34 (50,0)	0,4 (0,1 ; 1,5)	0,2 (0,1 ; 1,6)

(a) Ajustado para idade e IMC.

(b) Não estimado devido à pequena amostra.

Abreviações: OR: Odds Ratio; IMC=Índice de Massa Corporal; ECT=Epirrubicina + ciclofosfamida + docetaxel; FEC=Fluorouracil + epirrubicina + ciclofosfamida; FEC+T=Fluorouracil + epirrubicina + ciclofosfamida + docetaxel.

Dentre as pacientes do estudo, nove (11,4%) apresentaram cefaleia quando o trastuzumabe foi administrado em monoterapia (Tabela 15) e apenas três (3,8%) quando o trastuzumabe foi administrado em conjunto com a quimioterapia (Tabela 14). A cefaleia é frequentemente relatada durante e logo após a primeira infusão de trastuzumabe, que persiste por vários dias, com um declínio na intensidade após as

perfusões subsequentes, podendo ser devido à reação imunológica relacionada à infusão de trastuzumabe (VAN ROOIJ et al., 2009).

Segundo os critérios da *Internacional Headache Society*, a cefaleia atribuída a uma substância ou sua privação é classificada como cefaleia secundária e subclassificada como cefaleia atribuída ao uso ocasional de medicamentos não indicados para as cefaleias (TORELLI et al., 2013).

Van Rooij e colaboradores (2009) mostraram, por meio de um estudo de caso, uma forte relação entre a infusão de trastuzumabe e a cefaleia em uma paciente sem evidência de doença metastática, a qual foi evidenciada devido às infusões subsequentes de trastuzumabe a cada três semanas conduzirem aos mesmos sintomas. No estudo foi utilizado corticosteróides para reações de infusão agudas, com um resultado satisfatório sobre os sintomas de cefaleia. Contudo, a exclusão de outras causas, especialmente metástases no sistema nervoso central, é extremamente importante e deve ser realizada em todos os pacientes que apresentarem cefaleia (VAN ROOIJ et al., 2009). Neste estudo, por meio dos relatos, não foi possível identificar se a cefaleia apresentada pelas pacientes havia acontecido após a infusão do trastuzumabe.

Diferentemente dos resultados de eventos adversos relacionados ao trastuzumabe em monoterapia, quando o trastuzumabe foi utilizado em conjunto com a quimioterapia houve uma maior incidência de febre (9,7%) e de neutropenia (7,1%), a qual não ocorreu quando o trastuzumabe foi administrado em monoterapia. É sabido que a mielossupressão é um dos eventos adversos mais comuns após a administração de agentes citotóxicos, sendo a neutropenia o principal evento adverso associado mielossupressão. A neutropenia é considerada como uma contagem de neutrófilos inferior a 1500mm^3 e em alguns casos pode ocorrer a neutropenia febril (febre de origem desconhecida sem infecção clínica e/ou microbiologicamente documentada), a qual é uma condição fatal e pode exigir reduções das doses ou atrasos entre um ciclo e outro (KUDERER et al., 2007; BAKER et al., 2009). Os pacientes que desenvolvem neutropenia febril apresentam risco de infecção grave, requerendo hospitalização (BAKER et al., 2009). Se não for adequadamente gerenciada, pode haver significativa morbidade e mortalidade (KUDERER et al., 2007). A neutropenia febril é definida como uma temperatura corporal de 38.5°C ou duas leituras consecutivas de 38.0°C em um intervalo de duas horas com uma contagem absoluta de neutrófilos de $< 500/\text{mm}^3$ (FREIFELD et al.,

2011). Dentre todos os casos de neutropenia (n=8), seis eram de neutropenia febril, o que contribuiu para uma maior incidência de febre. Não foram encontrados estudos mostrando a relação entre o uso do trastuzumabe e a toxicidade hematológica, sendo possível concluir que isso se deve pela sua elevada especificidade para os receptores HER2 quando estes estão super expressos como é o caso dos tumores de mama HER2 positivo.

4.1.4 Considerações finais da Parte A

Com exceção de 16,4% (n=13) das pacientes que interromperam o uso de trastuzumabe devido a cardiotoxicidade, nenhuma das mulheres incluídas no estudo interrompeu o tratamento devido a outro motivo. Um estudo que investigou os motivos de interrupção do tratamento com o trastuzumabe verificou que das 608 pacientes incluídas, 108 (17,8%) tiveram que interromper o tratamento. Dentre essas, 66 (10,9%) interromperam devido a incidência de cardiotoxicidade e 16 (2,5%) devido a outros eventos adversos, dentre eles destacaram-se a ocorrência de pneumonite e dispneia (n=4), hipersensibilidade (n=3), fadiga (n=2), náusea e vômito (n=1), dores nas costas e articulações (n=1) (YU et al., 2015). Portanto, apesar das reações de cardiotoxicidade levarem a um maior número de interrupções do tratamento, é essencial que a equipe de saúde fique atenta a outras reações, pois por menos frequentes que sejam, estas podem também levar a interrupção do tratamento.

Os eventos adversos aqui constantes com exceção das reações infusionais ao trastuzumabe, não foram classificados de acordo com os critérios do CTCAE, versão 4.03 (2009), pois não havia informações suficientes para que fosse realizada a correta classificação. Portanto, não foi possível saber qual o grau de severidade desses eventos. Padronizar a forma como os eventos adversos são relatados em prontuários podem ser de grande valia para se avaliar sua incidência e gravidade e permitem também comparar os eventos que um paciente apresentou com outro. Além disso, quando estudos são realizados na prática clínica, é possível comparar tanto os resultados de eventos adversos, como as condutas utilizadas para o manejo destes, auxiliando assim na tomada de decisão sobre a estratégia melhor e mais segura para o cuidado do paciente. Entretanto, muitos profissionais da saúde obtêm, interpretam e relatam os sintomas do paciente sem seguir uma padronização,

sendo este um processo complicado e susceptível à omissões de informações importantes e a interpretações errôneas dos relatos nos prontuários.

O CTCAE é um bom instrumento para ser utilizado pelos profissionais da saúde a fim de padronizar os relatos de eventos adversos, entretanto ele está no idioma inglês. A Sociedade Brasileira de Farmacêuticos em Oncologia (SOBRAFO) em parceria com a ANVISA disponibilizou a tradução para o português do documento CTCAE, versão 4.0, em 2011, com a finalidade de disponibilizar para os farmacêuticos e profissionais da saúde um guia para notificação de eventos adversos em oncologia, o qual visa não somente informar e orientar sobre o processo de notificação de eventos adversos em oncologia como também incentivar ações que contribuam para uma melhoria na qualidade de seus registros (GUIA PARA NOTIFICAÇÃO DE REAÇÕES ADVERSAS EM ONCOLOGIA, 2011). Com a padronização dos registros de eventos adversos, haverá uma grande contribuição para que estudos sejam realizados e para que se aumente o conhecimento sobre a realidade brasileira. Além disso, por meio da análise e interpretação dos dados obtidos será possível estabelecer estratégias que contribuam para uma maior segurança dos tratamentos oncológicos disponibilizados e de sua maior efetividade.

Este estudo apresenta algumas limitações. A natureza retrospectiva do estudo pode levar a um viés de informação, pois informações contidas em prontuários podem ser erroneamente registradas ou estarem incompletas. Além disso, a qualidade dos registros não pode ser controlada pelo pesquisador.

Uma possível limitação da coleta de dados de reações infusionais relacionadas ao trastuzumabe é a dificuldade de discriminar entre o que é verdadeiramente uma reação de infusão ao trastuzumabe de reações provocadas por outros quimioterápicos como os taxanos. Como estratégia para minimizar esse viés foram coletadas apenas informações sobre as reações que ocorreram durante a infusão do trastuzumabe ou imediatamente após, as quais eram registradas pela equipe de enfermagem responsável pela administração de medicamentos na central de quimioterapia. Além disso, reações a outros quimioterápicos geralmente acontecem dentro de poucos minutos após o início da infusão, enquanto que as reações ao trastuzumabe acontecem durante ou no intervalo de duas horas após sua administração, sendo possível realizar essa pequena diferenciação (CHUNG, 2008).

A falta de medidas de FEVE prévias à quimioterapia de alguns pacientes e de acompanhamento regular da FEVE não nos permitem comparar quando a cardiotoxicidade foi desenvolvida em cada paciente. O período de acompanhamento relativamente curto dificulta verificar se uma recuperação da cardiotoxicidade após o final do tratamento ocorreu, ou se a reversibilidade persistiu. Além disso, também não foi possível investigar se alguns pacientes desenvolveram IC após a conclusão do tratamento.

O número relativamente pequeno de pacientes incluídos neste estudo não permitiu estabelecer quais fatores específicos estão associados com o desenvolvimento de cardiotoxicidade e de outros eventos adversos. Além disso, a falta de padronização no relato dos eventos adversos nos prontuários e falta de um relato mais detalhado não permitiu o conhecimento da gravidade dos eventos e qual o seu impacto na saúde e qualidade de vida da paciente.

4.2 Parte B: Estudo Prospectivo

4.2.1 Características sócio demográficas e clínicas das mulheres com câncer de mama HER2 positivo

Durante o período de inclusão do estudo, de 01 de outubro de 2011 a 31 de julho de 2012, todas as pacientes que iriam iniciar o tratamento para o câncer de mama HER2 positivo foram convidadas a participar. Entretanto apenas 12 pacientes apresentaram o diagnóstico desejado e dentre elas, duas apresentaram metástases antes do início do tratamento. Portanto foram incluídas 10 pacientes, as quais iriam fazer uso do trastuzumabe.

A média de idade no início do tratamento foi de 43,3 anos (DP = 6,3), variando de 32 a 52 anos. A maioria das pacientes (70,0%) tinha entre 35 e 49 anos de idade, vivia com companheiro (60,0%) e exercia atividade remunerada (70,0%) (Tabela 19).

Quanto à raça, havia um predomínio de mulheres brancas (80,0%) e com relação a escolaridade, todas sabiam ler e escrever e 40% possuíam o ensino médio completo (Tabela 19).

A média do IMC foi de $31,0\text{Kg/m}^2$ (DP=7,5), sendo que a metade das mulheres apresentaram $\text{IMC} \geq 30,0\text{Kg/m}^2$, o que já é considerado como obesidade. Nenhuma das mulheres se encontravam na menopausa e com relação ao tabagismo a maioria (80,0%) eram não fumantes (Tabela 20).

Tabela 19. Características sociodemográficas das pacientes com câncer de mama HER2 positivo. Ribeirão Preto-SP, 2011, 2012 (N=10).

Características sociodemográficas	Número e porcentagem (%) de mulheres
Faixa etária (anos)	
<35	1 (10,0)
35-49	7 (70,0)
50-59	2 (20,0)
Estado civil	
Com companheiro	6 (60,0)
Sem companheiro	4 (40,0)
Etnia	
Branca	8 (80,0)
Mulata	1 (10,0)
Negra	1 (10,0)
Escolaridade	
Ensino Médio Completo	4 (40,0)
Ensino Médio Incompleto	1 (10,0)
Ensino Fundamental Completo	1 (10,0)
Ensino Fundamental Incompleto	4 (40,0)
Ocupação	
Dona de Casa	3 (30,0)
Atividade Remunerada	7 (70,0)

Tabela 20. Características clínicas das mulheres com câncer de mama HER2 positivo. Ribeirão Preto-SP, 2011, 2012 (N=10).

Variável Clínica	Número e porcentagem (%) de mulheres
Total de Pacientes	10 (100%)
IMC (Kg/m²)	
<20	1 (10,0)
20-24	1 (10,0)
25-29	3 (30,0)
≥30	5 (50,0)
Tabagismo	
Fumante	2 (20,0)
Não fumante	8 (80,0)
Menopausa	
Sim	0 (0,0)
Não	8 (80,0)
Histerectomia	2 (2,0)

Abreviações: IMC=Índice de Massa Corporal.

Entre as participantes do estudo, 60% apresentavam alguma morbidade associada, sendo que a hipertensão arterial sistêmica e a dislipidemia eram as enfermidades mais prevalentes, acometendo, cada uma delas, 30% das mulheres. Do total, 40% não apresentou nenhuma comorbidade e 40% apresentou mais de uma enfermidade (Tabela 21).

De todos os medicamentos utilizados pelas pacientes (n=16), 50% (n=8) eram para o aparelho cardiovascular e 25% (n=4) para o sistema nervoso, segundo à classificação ATC (Tabela 22).

Tabela 21. Comorbidades apresentadas pelas mulheres com câncer de mama HER2 positivo. Ribeirão Preto-SP, 2011, 2012 (N=10).

Comorbidades	Número e porcentagem (%) de comorbidades	Número e porcentagem (%) de mulheres
Hipertensão Arterial Sistêmica	3 (25,0)	3 (30,0)
Dislipidemia	3 (25,0)	3 (30,0)
Hipotireoidismo	1 (8,3)	1 (10,0)
Depressão	1 (8,3)	1 (10,0)
Fibromialgia	1 (8,3)	1 (10,0)
Angina	1 (8,3)	1 (10,0)
Anemia	2 (16,7)	2 (20,0)
Total de comorbidades	12 (100%)	-
Total de mulheres com alguma comorbidade*	-	6 (60%)

* Cada mulher pode apresentar mais de uma comorbidade.

Tabela 22. Classificação dos fármacos utilizados pelas mulheres com câncer de mama HER2 positivo, segundo o primeiro nível do Anatomical Therapeutical Chemical Classification System (ATC). Ribeirão Preto-SP, 2011, 2012 (N=10).

Grupo	Número e porcentagem (%) de medicamentos	Número e porcentagem (%) de mulheres
C Aparelho cardiovascular	8 (50,0)	3 (30,0)
N Sistema nervoso	4 (25,0)	2 (20,0)
B Sangue e órgãos hematopoiéticos	3 (18,8)	3 (30,0)
H Preparações hormonais sistêmicas, exceto hormônios sexuais e insulina	1	1 (10,0)
Total de medicamentos	16 (100%)	-
Total de mulheres que utilizou algum medicamento	-	5 (50%)

* Cada mulher pode utilizar mais de um medicamento.

A maioria das pacientes realizaram a cirurgia conservadora, ou seja, a tumorectomia (60,0%) (Tabelas 23), o que pode ser devido ao fato de que 90,0% das pacientes haviam sido diagnosticadas com câncer de mama nos estádios I e II (Tabelas 23), os quais são considerados estádios iniciais do câncer de mama, caracterizados pela presença de tumores menores e menor comprometimento dos linfonodos axilares. O estadiamento do câncer de mama das pacientes incluídas é semelhante àqueles encontrados nos estudos realizados em países desenvolvidos (FAROLFI et al., 2013; DENT et al., 2012), entretanto difere do estadiamento das pacientes incluídas na parte A deste trabalho. Dentre as pacientes da parte A, 93,7%

foram diagnosticadas com câncer de mama nos estádios II e III, os quais são mais avançados. Um dos fatores que podem ter influenciado nessa diferença foi a greve que ocorreu no HCFMRP/USP durante o período de inclusão deste estudo. Com a diminuição do atendimento, os casos mais graves e urgentes acabavam sendo encaminhados para outras instituições.

Com relação ao receptor hormonal, assim como na parte A deste estudo, a maioria das mulheres (90%) apresentou tumores positivos tanto para RE como para RP (Tabelas 23), as quais também iniciaram a hormonioterapia com o tamoxifeno (Tabelas 24). Entretanto, como já discutido, maiores estudos necessitam ser realizados para confirmar se é realmente verdadeira a afirmação de que os tumores HER2 positivos tem uma maior tendência a não expressarem receptores hormonais.

Quanto aos esquemas quimioterápicos foram utilizados o FEC (40%) seguido de 17 ciclos trastuzumabe, o EC-TH (50%) seguido de 13 ciclos de trastuzumabe e umas das pacientes, realizou o docetaxel combinado com a carboplatina e o trastuzumabe. Neste caso foi optado por não fornecer um esquema quimioterápico sem a epirrubicina, já que paciente apresentava hipertensão arterial sistêmica, angina e IMC acima de 40kg/m^2 , os quais poderiam aumentar as chances de desenvolvimento da cardiotoxicidade associada ao trastuzumabe. A maioria das mulheres realizou quimioterapia neoadjuvante (60%) e a radioterapia (80,0%) (Tabela 24).

Todas as 10 pacientes realizaram o esquema completo de tratamento com trastuzumabe, totalizando 170 ciclos. Desses, 22 ciclos foram realizados em conjunto com a quimioterapia e 148 em monoterapia.

Tabela 23. Características clínicas e histopatológicas do tumor das mulheres com câncer de mama HER2 positivo. Ribeirão Preto-SP, 2011, 2012 (N=10)

Características clínicas e histopatológicas do tumor	Número e porcentagem (%) de mulheres
Local do Tumor	
Esquerda	6 (60,0)
Direita	4 (40,0)
Tipo Histológico	
Carcinoma Ductal Invasivo	10 (100,0)
Estadiamento	
I	2 (20,0)
II	7 (70,0)
III	1 (10,0)
Receptor Hormonal	
RE- RP-	1 (10,0)
RE+ RP+	9 (90,0)

Abreviações: RE=receptor de estrógeno; RP=receptor de progesterona.

Tabela 24. Características do tratamento proposto para as mulheres com câncer de mama HER2 positivo. Ribeirão Preto-SP, 2011, 2012 (N=10)

Características do tratamento proposto	Número e porcentagem (%) de mulheres
Tipo de Cirurgia	
Tumorectomia	6 (60,0)
Mastectomia	4 (40,0)
Quimioterapia + Trastuzumabe	
4 EC + 4 TH + 13H	5 (50,0)
6 FEC + 17H	4 (40,0)
6THCarboplatina + 11H	1 (10,0)
Período de realização da quimioterapia	
Neoadjuvante	3 (30)
Adjuvante	6 (60)
Radioterapia	
Sim	8 (80,0)
Não	2 (20,0)
Hormonioterapia	
Sim	9 (90)
Não	1 (10)

Abreviações: RE= receptor de estrógeno; RP=receptor de progesterona; 4 EC = 4 ciclos de Epirrubicina + Ciclofosfamida; 4TH = 4 ciclos de Docetaxel (Taxotere[®]) + Trastuzumabe (Herceptin[®]); 13H = 13 ciclos de Trastuzumabe (Herceptin[®]); 6 FEC = 6 ciclos de Fluorouracil + epirrubicina + ciclofosfamida; 17H = 17 ciclos de Trastuzumabe (Herceptin[®]); 6THCarboplatina = 6 ciclos de Docetaxel (Taxotere[®]) + Trastuzumabe (Herceptin[®]) + Carboplatina; 11H = 11 ciclos de Trastuzumabe (Herceptin[®])

4.2.3 Toxicidade associada ao trastuzumabe

No total, foram descritos 152 eventos adversos relacionados ao tratamento medicamentoso das mulheres com câncer de mama HER2 positivo. Desses 126 ocorreram durante a quimioterapia, sendo 80 eventos durante o uso da quimioterapia sem estar combinada ao trastuzumabe e 46 durante o uso do trastuzumabe em combinação com o docetaxel. Quando o trastuzumabe foi utilizado em monoterapia, ocorreram 26 eventos adversos.

É interessante notar que na parte A do estudo ocorreram 113 eventos adversos ao trastuzumabe em combinação com a quimioterapia em 44 mulheres, o que corresponde a 2,6 eventos por mulher. Na parte B, ocorreram 46 eventos em cinco mulheres, sendo 9,2 eventos por paciente, o que significa que as mulheres da

parte B do estudo apresentaram 3,5 vezes mais eventos adversos que as mulheres da parte A, quando o trastuzumabe foi utilizado juntamente com a quimioterapia.

Com relação ao trastuzumabe em monoterapia, na parte A foram descritos 102 eventos adversos em 39 mulheres, sendo 1,3 por mulher e na parte B, 26 em 9 mulheres, o que corresponde a aproximadamente 2,9 eventos por mulher, ou seja, mais que o dobro da parte A. Vale ressaltar que na parte A, as reações de infusão associadas ao trastuzumabe e de cardiotoxicidade foram contabilizadas separadamente, entretanto na parte B, apenas uma paciente apresentou reação infusional ao trastuzumabe e nenhuma desenvolveu cardotoxicidade.

O que pode estar acontecendo para que essa diferença tenha ocorrido, talvez seja um maior envolvimento dos profissionais da saúde em ações que visem a segurança do paciente, principalmente por parte do corpo clínico. Eles possivelmente têm dado uma maior atenção aos relatos de eventos adversos das pacientes devido a uma maior conscientização de sua importância e de suas consequências para a saúde do paciente, como sua capacidade de causar danos significativos para os pacientes e aumentar a utilização de recursos (GYLLENSTEN et al., 2014).

Tabela 25. Eventos adversos ao trastuzumabe em conjunto com a quimioterapia descritos nos prontuários das mulheres com câncer de mama HER2 positivo. Ribeirão Preto-SP, 2011,2012 (N=10).

Eventos adversos do trastuzumabe em conjunto com a quimioterapia	Número de eventos e frequência (%)	Número de mulheres e frequência (%)
Total de eventos adversos ^(a)	46 (100)	
Total de mulheres que apresentaram eventos adversos ^(b)		5 (50,0)
Náusea e vômito	9 (19,6)	4(40,0)
Dor (mialgia/artralgia)	6 (13,0)	3 (30,0)
Fadiga	4 (8,7)	3 (30,0)
Diarreia	4 (8,7)	2 (20,0)
Reações alérgicas	3 (6,5)	3 (30,0)
Parestesia	3 (6,5)	3 (30,0)
Anemia	3 (6,5)	1 (10,0)
Mucosite	4 (8,7)	2 (20,0)
Neutropenia	2 (4,3)	2 (20,0)
Cefaleia	2 (4,3)	2 (20,0)
Febre	2 (4,3)	2 (20,0)
Tosse seca	1 (2,2)	1 (10,0)
Sintomas gripais	1 (2,2)	1 (10,0)
Constipação	1 (2,2)	1 (10,0)
Alopecia	1 (2,2)	1 (10,0)

(b) Cada mulher pode apresentar mais de um evento adverso.

Tabela 26. Eventos adversos ao trastuzumabe em monoterapia descritos nos prontuários das mulheres com câncer de mama HER2 positivo. Ribeirão Preto-SP, 2011,2012 (N=10).

Eventos adversos do trastuzumabe em monoterapia	Número de eventos e frequência (%)	Número de mulheres e frequência (%)
Total de eventos adversos ^(a)	26 (100,0)	
Total de mulheres que apresentaram eventos adversos ^(b)		9 (90,0)
Dor (mialgia/artralgia)	4 (15,4)	4 (40,0)
Fadiga	3 (11,5)	3 (30,0)
Cefaleia	3 (11,5)	3 (30,0)
Taquicardia	2 (7,7)	2 (20,0)
Pústulas cutâneas	2 (7,7)	2 (20,0)
Infecção	2 (7,7)	2 (20,0)
Reações infusionais	1(3,8)	1 (10,0)
Dor epigástrica	1(3,8)	1 (10,0)
Tosse seca	1(3,8)	1 (10,0)
Pico hipertensivo	1(3,8)	1 (10,0)
Vômito	1(3,8)	1 (10,0)
Ondas de calor	1(3,8)	1 (10,0)
Hiperemia da mama	1(3,8)	1 (10,0)
Edema	1(3,8)	1 (10,0)
Parestesia	1(3,8)	1 (10,0)
Alteração da função hepática	1(3,8)	1 (10,0)

(b) Cada mulher pode apresentar mais de um evento adverso.

Com relação aos eventos adversos, a náusea e vômito (19,6%) e a dor (13,0%) foram os mais frequentes entre as pacientes que utilizaram o trastuzumabe combinado com a quimioterapia, seguidos da fadiga (8,7%) e da diarreia (8,7%) (Tabela 25). Quando o trastuzumabe foi utilizado em monoterapia, a dor (mialgia/artralgia) (15,4%), a fadiga (11,5%) e a cefaleia (11,5%) foram os eventos mais comuns (Tabela 26). Dentre as mulheres do estudo, apenas uma apresentou reação infusional ao trastuzumabe. Esta aconteceu no oitavo ciclo. A paciente apresentou prurido no braço após infusão do trastuzumabe e foi tratada com dexclorfeniramina.

Nenhuma das mulheres desenvolveu cardiotoxicidade. Foram realizadas 41 medidas de FEVE, sendo uma média de quatro exames por paciente. O exame foi realizado previamente ao início do trastuzumabe em cinco (50%) pacientes, em três (30%) delas foi realizado logo após a primeira dose do trastuzumabe e em duas foi realizado após a quarta dose. Esses dados são semelhantes aos da parte A deste

estudo, reforçando a necessidade de uma monitoração mais cuidadosa e constante e principalmente a realização do exame antes do início do tratamento.

4.2.4 Qualidade de Vida das pacientes com câncer de mama HER2 positivo

Na área da saúde, o conceito de QV tornou-se mais popular com a mudança ocorrida no perfil de morbimortalidade tanto nos países desenvolvidos como naqueles em desenvolvimento, evidenciada pela redução das doenças agudas transmissíveis e pelo aumento da prevalência das doenças crônico-degenerativas, cujos avanços nas tecnologias em saúde levaram a melhorias nos tratamentos e a um controle mais efetivo dessas enfermidades acarretando no aumento da sobrevida das pessoas acometidas por esses agravos (SEIDL; ZANON, 2004).

Essas transformações foram percebidas principalmente no câncer, como apresentadas por Fleck e colaboradores (1999):

A oncologia foi a especialidade que, por excelência, se viu confrontada com a necessidade de avaliar as condições de vida dos pacientes que tinham sua sobrevida aumentada devido aos tratamentos realizados, já que, muitas vezes, na busca de acrescentar anos à vida, era deixada de lado a necessidade de acrescentar vida aos anos.

Tendo em vista a necessidade de não apenas aumentar a sobrevida das mulheres com câncer de mama, mas também sua QV, principalmente quando há incorporação de novas tecnologias, como a inclusão do trastuzumabe no tratamento do câncer de mama HER2 positivo, se faz necessária a avaliação da QV dessas pacientes.

Todas as pacientes incluídas responderam os questionários de QV EORTC-QLQ-C30 e BR23. Os questionários foram respondidos em quatro momentos para cada paciente: antes do início da quimioterapia, após o término da quimioterapia, durante o uso do trastuzumabe e após o término do uso trastuzumabe.

Os resultados deste estudo mostraram que o tratamento com o trastuzumabe apresentou impacto positivo sobre a QV das pacientes em alguns parâmetros. A QV durante e após o término do tratamento com trastuzumabe apresentou melhores resultados quando comparada aos resultados logo após a finalização das sessões de quimioterapia. Apesar disso, a QV pode ser influenciada também por inúmeros outros fatores devido ao seu caráter multidimensional (WHOQOL GROUP, 1994).

Os resultados da QV das pacientes obtidos com o instrumento EORTC-QLQ-C30 após o término da quimioterapia, indicaram os piores valores em algumas escalas e itens relacionados aos sintomas quando comparados aos resultados obtidos antes do início da quimioterapia, durante e após o término do tratamento com trastuzumabe. Dentre eles, destacam-se principalmente o aumento da fadiga (41,1%), perda de apetite (36,7%), náusea e vômito (23,3%) e diarreia (23,3%) (Tabela 27). Entretanto, foi possível evidenciar diferença estatística apenas no parâmetro da fadiga, que se mostrou alterado nos diferentes momentos (ANOVA, $F=1,9$; $p=0,000^*$), sendo aumentado após o término da quimioterapia e reduzidos nos demais momentos (Figura 8).

Tabela 27. Médias e desvios padrão para as escalas de sintomas do EORTC-QLQ-C30 entre as mulheres submetidas ao tratamento para o câncer de mama HER2 positivo. Ribeirão Preto, 2011-2013 (N=10).

Escala Sintomas	Média (DP) Antes da QT	Média (DP) Depois da QT	Média (DP) Durante o TRZ	Média (DP) Durante o TRZ
Fadiga	13,3 (14,6)	41,1 (11,8)	18,9 (12,9)	20,0 (16,4)
Dispneia	13,3 (32,2)	16,7 (23,6)	10,0 (16,1)	10,0 (16,1)
Dor	18,3 (20,0)	31,7 (31,8)	18,3 (12,3)	31,7 (35,5)
Insônia	26,7 (41,0)	43,3 (38,7)	33,3 (41,2)	50,0 (36,0)
Náusea e Vômito	11,7 (15,8)	23,3 (28,5)	3,3 (7,0)	13,3 (16,3)
Perda de Apetite	26,7 (34,4)	36,7 (36,6)	6,7 (14,1)	13,3 (23,3)
Diarreia	0	23,3 (35,3)	0	3,3 (10,6)
Constipação	23,3 (31,6)	20,0 (35,8)	26,7 (41,0)	26,7 (41,0)

Abreviações: DP=Desvio Padrão; QT=quimioterapia; TRZ=trastuzumabe.

Segundo estudos baseados em relatos de vários pacientes, a fadiga é um dos sintomas mais importantes e mais angustiantes relacionados ao câncer e ao seu tratamento, o qual é responsável pela reduzida satisfação e QV relacionada à saúde (GUPTA; LIS; GRUTSCH, 2007; CAMPOS et al., 2011; PINTO; de AZAMBUJA,

2011). A fadiga devido ao câncer é descrita como uma redução da energia mais severa e debilitante que a fadiga simplesmente atribuída ao esforço exagerado e ao cansaço (POULSON, 2001). Os resultados obtidos estão em concordância com estudos que revelam que a fadiga aumenta mais acentuadamente durante o tratamento com quimioterapia e radioterapia e apresenta um declínio no primeiro ano após o tratamento para a maioria dos pacientes (FAN et al., 2005; BOWER et al., 2006; SERVAES et al., 2006). Entretanto é interessante notar que na parte A deste estudo, a fadiga foi mais relatada quando as pacientes estavam utilizando o trastuzumabe em monoterapia, ocorrendo em 13,9% das pacientes (Tabela 15) enquanto que quando o trastuzumabe foi utilizado em conjunto com a quimioterapia, a fadiga ocorreu em 6,3% das mulheres (Tabela 14). Contudo é importante ressaltar que na parte A do estudo, os eventos adversos que ocorreram durante as sessões de quimioterapia sem o uso concomitante do trastuzumabe não foram avaliados e além disso, o que pode acontecer também é que os eventos sejam subnotificados nos prontuários. Sendo esta uma das razões para que questionários de QV bem estruturados e validados sejam utilizados.

O modelo misto de medidas repetidas ajustado não encontrou evidências de efeito significativo das covariáveis sobre o escore de fadiga, exceto para o estado civil ($F: 3,090$ e $p: 0,048$). Sendo que as mulheres que não possuíam companheiros apresentaram os escores mais altos de fadiga. Alguns fatores podem influenciar no desenvolvimento da fadiga tais como: elevação dos mediadores da inflamação, ativação imune alterada; alterações no eixo hipotálamo-hipofisário; comorbidades ocasionadas ou não pelo câncer como anemia, depressão, dor, distúrbios do sono e obesidade, estratégias de enfrentamento individuais; efeitos diretos e indiretos do câncer e de seu tratamento no sistema nervoso central e no metabolismo muscular energético bem como fatores psicossociais e psicológicos como ter ou não um companheiro (BOWER, 2008; CAMPOS et al., 2011).

Figura 8. Escores de qualidade de vida do questionário EORTC-QLQ-C30. A) Domínio fadiga (ANOVA, $F=1,9$; $p=0,000^*$) B) Domínio dispneia (ANOVA, $F=2,6$; $p>0,05$). (QT: quimioterapia; TRZ: trastuzumabe). Ribeirão Preto, 2011, 2012 (N=10).

Figura 9. Escores de qualidade de vida do questionário EORTC-QLQ-C30. A) Domínio dor (ANOVA, $F=1,173$; $p>0,05$) B) Domínio insônia (ANOVA, $F=0,653$; $p>0,05$). (QT: quimioterapia; TRZ: trastuzumabe). Ribeirão Preto, 2011, 2012 (N=10).

Figura 10. Escores de qualidade de vida do questionário EORTC-QLQ-C30. A) Domínio náusea e vômito (ANOVA, $F=1,9$; $p>0,05$) B) Domínio perda de apetite (ANOVA, $F=2,6$; $p>0,05$). (QT: quimioterapia; TRZ: trastuzumabe). Ribeirão Preto, 2011, 2012 (N=10).

Figura 11. Escores de qualidade de vida do questionário EORTC-QLQ-C30. A) Domínio diarreia (não foi possível calcular devido à ausência de dados em dois momentos). B) Domínio constipação (ANOVA, $F=0,134$; $p>0,05$). (QT: quimioterapia; TRZ: trastuzumabe). R

Com relação ao parâmetro dificuldades financeiras, foi observado que o escore, antes do início da quimioterapia, era de 16,7% e ao final do tratamento com o trastuzumabe era de 26,7%, sendo possível perceber um aumento das dificuldades financeiras em 10%, o qual embora não apresente correlação estatística, pode ter relevância para a situação financeira de algumas das pacientes (Tabela 28; Figura 14). Durante o tratamento, quando as pacientes ficam temporariamente impossibilitadas para o trabalho, estas podem receber um auxílio, conhecido como auxílio-doença, em que têm direito a um benefício mensal mediante comprovação de sua condição de saúde por exames realizados pela perícia médica do Instituto Nacional do Seguro Social (INSS) (BRASIL, 1991). Entretanto, em alguns casos, o valor do auxílio é inferior ao que as pacientes recebiam antes, quando estavam trabalhando, o que a longo prazo, acaba aumentando suas dificuldades financeiras. Além disso, dependendo da atividade que exerciam antes do início do tratamento, como trabalhos braçais, algumas destas ficam impossibilitadas a retornar ao emprego anterior mesmo após o término do tratamento.

Tabela 28. Médias e desvios padrão para as escalas funcionais e de qualidade de vida global do EORTC-QLQ-C30 entre as mulheres submetidas ao tratamento para o câncer de mama HER2 positivo. Ribeirão Preto, 2011, 2012 (N=10).

Escalas	Média (DP) Antes da QT	Média (DP) Depois da QT	Média (DP) Durante o TRZ	Média (DP) Durante o TRZ
Função Social	83,3 (13,6)	88,3 (11,2)	93,3 (8,6)	91,7 (14,2)
Função Física	86,0 (11,9)	77,3 (17,8)	78,7 (11,2)	80,0 (11,3)
Função Emocional	49,2 (29,2)	43,3 (32,3)	61,7(31,0)	50,0 (34,9)
Função Cognitiva	85,0 (22,8)	83,3 (20,8)	81,7 (14,6)	80,0 (15,3)
Dificuldades Financeiras	16,7 (28,3)	20,0 (17,2)	20,0 (28,1)	26,7 (34,4)
Desempenho de Papéis	66,7 (31,4)	75,0 (19,6)	90,0 (17,9)	83,3 (17,6)
Qualidade de Vida global	77,5 (13,1)	76,7 (22,1)	80,0 (21,6)	74,2 (9,2)

Abreviações: DP=Desvio Padrão; QT=quimioterapia; TRZ=trastuzumabe.

Figura 12. Escores de qualidade de vida do questionário EORTC-QLQ-C30. A) Domínio função social (ANOVA, $F=1,086$; $p>0,05$) B) Domínio função física (ANOVA, $F=1,023$; $p>0,05$). (QT: quimioterapia; TRZ: trastuzumabe). Ribeirão Preto, 2011, 2012 (N=10).

Figura 13. Escores de qualidade de vida do questionário EORTC-QLQ-C30. A) Domínio função emocional (ANOVA, $F=1,767$; $p>0,05$) B) Domínio função cognitiva (ANOVA, $F=0,139$; $p>0,05$). (QT: quimioterapia; TRZ: trastuzumabe). Ribeirão Preto, 2011, 2012 (N=10).

Figura 14. Escores de qualidade de vida do questionário EORTC-QLQ-C30. A) Domínio dificuldades financeiras (ANOVA, $F=0,397$; $p>0,05$) B) Domínio desempenho de papéis (ANOVA, $F=2,718$; $p>0,05$). (QT: quimioterapia; TRZ: trastuzumabe). Ribeirão Preto, 2011, 20

Figura 15. Escores de qualidade de vida do questionário EORTC-QLQ-C30. A) Domínio qualidade de vida global (ANOVA, $F=0,191$; $p>0,05$). (QT: quimioterapia; TRZ: trastuzumabe). Ribeirão Preto, 2011, 2012 (N=10).

Tabela 29. Médias e desvios padrão para as escalas do suplemento BR23 entre as mulheres submetidas ao tratamento para o câncer de mama HER2 positivo. Ribeirão Preto, 2011, 2012 (N=10).

	Média (DP) Antes da QT	Média (DP) Depois da QT	Média (DP) Durante o TRZ	Média (DP) Durante o TRZ
Efeitos colaterais sistêmicos	13,3 (13,4)	46,2 (18,1)	18,6 (10,6)	25,7 (9,6)
Perspectivas Futuras	36,7 (36,7)	40,0 (34,4)	40,0 (43,9)	46,7 (32,2)
Imagem corporal	92,6 (10,6)	65,5 (34,5)	71,7 (26,7)	83,3 (20,4)
Função Sexual	66,7 (34,2)	65,0 (28,8)	63,3 (36,7)	56,7 (35,3)
Sintomas do Braço	25,5 (18,2)	20,0 (18,0)	18,9 (18,2)	21,1(17,7)
Sintomas da Mama	31,7 (16,6)	12,5 (10,6)	37,5 (26,4)	36,7(20,5)

Abreviações: DP=Desvio Padrão; QT=quimioterapia; TRZ=trastuzumabe.

Os resultados da QV das pacientes obtidos com o suplemento BR23 após a quimioterapia indicaram os piores valores na escala de efeitos colaterais à terapia sistêmica (46,2%) e imagem corporal (65,5%) quando comparados aos resultados do momento antes da quimioterapia, durante o trastuzumabe e após o trastuzumabe (Tabela 29). Entretanto apresentaram os melhores resultados em sintomas da mama (12,5%) (Tabela 29).

Com relação ao resultado do parâmetro efeitos colaterais à terapia sistêmica, os resultados obtidos mostram uma maior incidência de eventos adversos durante a quimioterapia (ANOVA, $F=14,588$ $p=0,000^*$), o que condiz com a descrição de eventos adversos nos prontuários na parte B do presente estudo, corroborando assim com os resultados encontrados neste escore de QV.

Com relação a imagem corporal, as pacientes que foram submetidas a cirurgias conservadoras nas mamas, por estas serem menos agressivas e preservarem a estrutura física da mama, apresentam uma melhor percepção de seu

corpo do que aquelas que foram submetidas a mastectomia (MAKLUF; DIAS; BARRA, 2006). Entretanto, a maioria dos estudos publicados até o momento não confirma esta afirmação. Neste estudo, foi observado que as pacientes que avaliaram de forma pior sua imagem corporal, foram aquelas submetidas a cirurgia conservadora, o que mostra que a percepção da imagem corporal pode estar relacionada a outros fatores, tais como idade, peso, ter ou não um parceiro. PINTO et al. (2003) afirmam que o ganho de peso, na maioria das vezes, está relacionado a uma imagem corporal inadequada.

Além disso, estudos mostraram que a cirurgia conservadora oferece uma melhor função física para as mulheres do que a mastectomia, ou seja, as pacientes apresentam menos dores nos braços ou ombros, maior mobilidade e menos inchaço. Entretanto, pacientes que realizaram a cirurgia conservadora têm mais medo de que ocorra recorrência da doença (HÄRTL et al., 2003).

Com relação ao parâmetro sintomas da mama, observou-se que este estava mais reduzido após a quimioterapia (ANOVA, $F=5,403$; $p=0,005^*$). Uma possível explicação para este fato é que as pacientes durante o tratamento quimioterápico apresentam muitos eventos adversos sistêmicos, os quais muitas das vezes são mais incômodos que os sintomas da mama, os quais podem ser dores, inchaço, sensibilidade e/ou algumas alterações na pele como prurido ou pele seca.

Figura 16. Escores de qualidade de vida do módulo BR23. A) Domínio efeitos colaterais sistêmicos (ANOVA, $F=14,588$ $p=0,000^*$) B) Domínio perspectivas futuras (ANOVA, $F=,137$; $p>0,05$). (QT: quimioterapia; TRZ: trastuzumabe). Ribeirão Preto, 2011, 2012 (N=10)

Figura 17. Escores de qualidade de vida do módulo BR23. A) Domínio função sexual (ANOVA, $F=0,384$ $p>0,05$) B) Domínio imagem corporal (ANOVA, $F=2,533$; $p>0,05$). (QT: quimioterapia; TRZ: trastuzumabe). Ribeirão Preto, 2011, 2012 (N=10).

Figura 18. Escores de qualidade de vida do módulo BR23. A) Domínio sintomas da mama (ANOVA, $F=5,403$; $p=0,005^*$) B) Domínio sintomas do braço (ANOVA, $F=0,438$; $p>0,05$). (QT: quimioterapia; TRZ: trastuzumabe). Ribeirão Preto, 2011, 2012 (N=10).

Os parâmetros para monitorar os resultados do tratamento de pacientes com câncer são geralmente centrados na taxa de sobrevida, no controle locorregional da doença e no controle de complicações. Entretanto estas avaliações não consideram o conhecimento e a compreensão do bem-estar mental e emocional dos pacientes (WAN-LEUNG et al., 2011).

Para se fornecer uma assistência em saúde de qualidade a pacientes com câncer deve haver o envolvimento e acolhimento de equipe multiprofissional, a qual deve trabalhar de maneira integrada. Além disso, esta deve apresentar, além do conhecimento aprofundado sobre os aspectos fisiopatológicos da doença e de seu tratamento, conhecimento sobre a sua dimensão social e emocional, a fim de dar suporte aos pacientes e seus familiares.

Para tanto, a aplicação de questionários de QV relacionada à saúde tem sido uma das melhores formas de avaliar a tolerância do paciente aos efeitos adversos relacionados aos tratamentos para o câncer. Além disso, estes questionários também tem sido amplamente utilizados em ensaios clínicos.

A satisfação das pacientes com a qualidade do tratamento pode influenciar positivamente algumas variáveis relacionadas à QV. Segundo Roundtree et al. (2011), pacientes se tornam mais confiantes quando tratados em centros que possuem tecnologia avançada e que utilizam abordagem multidisciplinar com profissionais capacitados. O aumento dessa confiança, por sua vez, melhora o enfrentamento dos pacientes em relação à doença, diminuindo, assim, seus aspectos negativos.

4.2.5 Considerações finais da Parte B

A análise da QV é de suma importância para avaliar os resultados da quimioterapia do câncer de mama. Sua medida fornece informações clínica úteis a respeito do real impacto do tratamento proposto em relação a satisfação com vida e sensação de bem-estar das pacientes e pode também orientar a atuação de profissionais da saúde a fim de minimizar o impacto do tratamento quimioterápico por meio da oferta de um cuidado mais humanizado e centrado na paciente, como medidas de suporte adequadas e medidas de intervenção psicossocial (CAÑADA et al. 2011).

O trastuzumabe mostrou ser capaz de melhorar os resultados clínicos das pacientes e também apresentou efeito positivo na QV destas com melhora dos seguintes parâmetros: fadiga e efeitos colaterais sistêmicos. Entretanto estudos mais extensos com uma maior população sejam necessários para confirmar este fato.

Esta parte do estudo também apresenta algumas limitações. Durante o período de inclusão das pacientes do estudo prospectivo foram encontradas

algumas dificuldades. A greve ocorrida no HCFMRP/USP e a saída de vários anestesistas levaram a uma diminuição significativa na quantidade de atendimentos e no número de cirurgias, o que fez com que várias mulheres com indicação de acompanhamento pelo ambulatório de mastologia procurassem o mesmo serviço em outros hospitais a fim de se evitar atrasos para o início de seus tratamentos. Isso reduziu o número de pacientes e dificultou a inclusão destas no estudo. A inclusão que estava prevista para durar oito meses, teve duração de 10 meses. Mesmo aumentando o período de inclusão, o número de pacientes incluídas no estudo foi bastante reduzido.

Este fato dificultou também a realização de uma associação entre os dados clínicos e sociodemográficos das pacientes como os resultados de QV. Além disso, a avaliação da QV é baseada em um autorrelato de acordo com a própria experiência da paciente e portanto tem um caráter subjetivo.

5. Conclusão

Os resultados obtidos na parte A deste estudo permitem concluir que:

- As reações imunes relacionadas a infusão do trastuzumabe, ocorreram em 16 (20,3%) pacientes, sendo que nove (11,4%) pacientes desenvolveram a reação na primeira infusão e sete (8,9%) nas infusões subsequentes. Todas as reações foram consideradas de leve a moderadas e não necessitaram de intervenções como hospitalizações. Entretanto, faz-se necessário avaliar a real necessidade do uso de medicamentos profiláticos para prevenção desses eventos, pois alguns estudos mostram que embora a incidência de reações mais graves sejam raras, muitas das vezes estas podem ser fatais.
- Com relação à cardiotoxicidade, este estudo mostrou uma incidência moderada de cardiotoxicidade entre as pacientes com câncer de mama HER2 positivo (32,9%). Embora 10 (12,6%) pacientes tenham completado o tratamento sem interrupção, a cardiotoxicidade levou à interrupção permanente do trastuzumabe em uma proporção significativa das pacientes (16,4%)
- Foi verificado que não foi realizada uma monitoração constante da função cardíaca das pacientes, além disso, cerca de 22 (27,8%) pacientes não apresentavam resultados de exames da FEVE antes do início do tratamento. Este achado sugere a necessidade de um acompanhamento mais regular da função cardíaca, pois esta é capaz de antecipar o diagnóstico de cardiotoxicidade e, conseqüentemente, a interrupção do trastuzumabe, podendo contribuir para a prevenção de complicações cardíacas graves.
- Com exceção dos eventos adversos infusionais e da cardiotoxicidade, outros eventos frequentemente descritos com o uso da quimioterapia combinada com o trastuzumabe foram dor (mialgia/artralgia) (20,4%), náusea e vômito (15,9%), febre (9,7%), e neutropenia (7,1%). Com relação ao uso do trastuzumabe em monoterapia, os mais frequentes foram: dor (19,6%), fadiga (10,8%), náusea e vômito (9,8%), e cefaleia (8,8%).
- Medicamentos profiláticos foram utilizados para a prevenção de eventos gastrointestinais, contudo, é importante ressaltar que o trastuzumabe é considerado um medicamento que apresenta risco mínimo de êmese (<10%), em que não há necessidade de se utilizar antieméticos como medida

profilática para náusea e vômito. Portanto, é importante avaliar se é realmente necessário fornecer essa medicação às pacientes, pois isso aumenta consideravelmente os gastos em saúde.

- Com os dados disponíveis nos prontuários, não foi possível realizar a classificação dos eventos adversos, com exceção das reações infusionais ao trastuzumabe, de acordo com os critérios do CTCAE, versão 4.03 (2009), pois não havia informações suficientes para que esta fosse realizada. Dessa forma, não foi possível conhecer a severidade de cada evento. Portanto, é importante conscientizar os profissionais que trabalham na área de oncologia sobre a importância de se utilizar esses critérios para que seja possível conhecer melhor os eventos adversos encontrados e assim poder buscar estratégias de prevenção desses eventos.
- Nenhuma das variáveis sociodemográficas e clínicas estudadas estavam associadas à incidência de eventos adversos, tais como as reações infusionais, cardiotoxicidade, dor (mialgia/artralgia), eventos gastrointestinais e fadiga nesta população, o que pode ser devido à amostra relativamente pequena. Portanto, estudos mais extensos devem ser realizados para verificar se existe associação entre alguns fatores específicos com o desenvolvimento desses eventos, a fim de identificar precocemente aquelas pacientes que apresentam um maior risco de apresentarem eventos adversos e com isso, utilizar estratégias que possam minimizar esses eventos.

Os resultados obtidos na parte B deste estudo permitem concluir que:

- O trastuzumabe mostrou ser capaz de melhorar os resultados clínicos das pacientes e também apresentou efeito positivo na QV destas com melhora dos seguintes parâmetros: fadiga e efeitos colaterais sistêmicos. Entretanto estudos mais extensos com uma maior população são necessários para confirmar este fato.
- É importante destacar, que a avaliação da QV, principalmente no tratamento do câncer, fornece informações clínicas úteis a respeito do real impacto do tratamento proposto em relação a satisfação com vida e sensação de bem-estar das pacientes e pode também ser utilizada como um guia capaz de

orientar os profissionais de saúde para introduzir estratégias que contribuam positivamente para a melhora da QV das pacientes.

Com os resultados obtidos, foi possível conhecer a incidência de eventos adversos com o uso do trastuzumabe bem como quais são aqueles mais frequentes. Foi possível verificar também que existem algumas falhas com relação a descrição e monitoramento desses eventos. Tendo em vista este contexto, é importante que sejam propostas maneiras de padronizar a descrição desses eventos, incluindo seu grau de severidade e que o monitoramento principalmente da função cardíaca seja mais frequente. Estas atitudes podem auxiliar na condução de novos estudos e em um conhecimento mais fidedigno da realidade. Além disso, por meio desse trabalho é possível perceber que há necessidade de se realizar novos estudos que investiguem estratégias para a prevenção desses eventos, bem como estratégias que possibilitem um melhor manejo desses, caso eles ocorram, sempre buscando intervenções que contribuam para a QV dessas pacientes.

6. Referências

- AL-DASOOQI N.; et al. Trastuzumab induces gastrointestinal side effects in HER2-overexpressing breast cancer patients. **Invest New Drugs**, v. 27, n. 2, p. 173-178, 2009.
- AMIRI, A. H.; RAFIEI, A. Analysis of patients with post-chemotherapy arthralgia and arthritis in breast cancer. **Indian journal of medical sciences**, v. 64, n. 5, p. 197–203, 2010.
- ANDERS, C. K.; CAREY, L. A. Biology, metastatic patterns, and treatment of patients with triple-negative breast cancer. **Clinical breast cancer**, v. 9, p. S73–S81, 2009. Supplement 2.
- AOGI, K.; et al. A multicenter, phase II study of epirubicin/cyclophosphamide followed by docetaxel and concurrent trastuzumab as primary systemic therapy for HER-2 positive advanced breast cancer (the HER2NAT study). **International Journal of Clinical Oncology**, v. 18, n. 4, p. 598–606, 2013.
- APOSTOLOU, P.; FOSTIRA, F. Hereditary breast cancer: The Era of new susceptibility genes. **BioMed Research International**, Article ID 747318, 11p., 2013.
- ARNOLD, M.; et al. Global burden of cancer attributable to high body-mass index in 2012: a population-based study. **The Lancet Oncology**, v. 16, n. 1, p. 36–46, 2015.
- de AZAMBUJA, E.; et al. Cardiac toxicity with anti-HER-2 therapies: what have we learned so far? **Targeted oncology**, v. 4, n. 2, p. 77–88, 2009.
- BADACHE, A.; GONÇALVES, A. The ErbB2 signaling network as a target for breast cancer therapy. **Journal of Mammary Gland Biology and Neoplasia**, v. 11, n.1, p. 13–25, 2006.
- BAKER, J. et al. Docetaxel-related side effects and their management. **European Journal of Oncology Nursing**, v. 13, n. 1, p. 49-59, 2009.
- BARLOW, W. E.; et al. Performance of diagnostic mammography for women with signs or symptoms of breast cancer. **Journal of the National Cancer Institute**, v. 94, p. 1151–1159, 2002.
- BERGER, A.M.; GERBER, L.H.; MAYER, D.K. Cancer-related fatigue: implications for breast cancer survivors. **Cancer**, v. 118, p. S2261-S2269, 2012. Supplement 8.
- BICKELL, N. A.; et al. Missed opportunities: racial disparities in adjuvant breast cancer treatment. **Journal of clinical oncology** : official journal of the American Society of Clinical Oncology, v. 24, n. 9, p. 1357–1362, 2006.
- BOUDREAU, D. M.; et al. Comparative safety of cardiovascular medication use and breast cancer outcomes among women with early stage breast cancer. **Breast Cancer Research and Treatment**, v. 144, n. 2, p. 405–416, 2014.

BONASSA, E. M. A.; GATO, M. I. R. *Enfermagem em terapêutica oncológica*. 4ed. São Paulo (SP): Atheneu; 2000. p. 538.

BOWER, J. E. Behavioral symptoms in patients with breast cancer and survivors. **Journal of Clinical Oncology**, v. 26, n. 5, p. 768–777, 2008.

BOWER, J. E. et al. Fatigue in long-term breast carcinoma survivors: A longitudinal investigation. **Cancer**, v. 106, n. 4, p. 751–758, 2006.

BRABO, E.P. **Validação para o Brasil do questionário de qualidade de vida para pacientes com câncer de pulmão (QLQ-LC13) da Organização Europeia para Pesquisa e Tratamento do Câncer**. Dissertação (Mestrado em Clínica Médica) - Universidade Estadual do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2006.

BRASIL. Instituto Nacional do Câncer. Controle do Câncer de mama: documento de consenso. Rio de Janeiro: INCA, 2004. Disponível em: <<http://www1.inca.gov.br/publicacoes/ConsensoIntegra.pdf>>. Acesso em: 03 jul. 2014.

BRASIL. Lei nº 8.213, de 24 de julho de 1991. Dispõe sobre os Planos de Benefícios da Previdência Social e dá outras providências. Diário Oficial da União. Brasília, DF, 24 jul 1991. Seção 1, p. 14809.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Portaria nº 741 de 19 de dezembro de 2005. Diário Oficial da União. Brasília, DF, 07 mar 2005. Seção 1, p. 19.

BRASIL. Lei nº 11.664, de 29 de abril de 2008. Dispõe sobre a efetivação de ações de saúde que assegurem a prevenção, a detecção, o tratamento e o seguimento dos cânceres do colo uterino e de mama, no âmbito do sistema único de saúde – SUS. Diário Oficial da União. Brasília, DF, 30 abr 2008. Seção 1, p. 1.

BRASIL. Lei nº 12.732, de 22 de novembro de 2012. Dispõe sobre o primeiro tratamento de paciente com neoplasia maligna comprovada e estabelece prazo para seu início. Diário Oficial da União. Brasília, DF, 23 nov 2011. Seção 1, p. 1.

BRASIL. Ministério da Saúde. Disponível em: <http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/Trastuzumabe_caavancado_final.pdf> Acesso em: 26 mai. 2013. 2013a

BRASIL. Ministério da Saúde. Disponível em: <http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/Relatorio_Trastuzumabe_ca_inicial.pdf>. Acesso em: 26 mai. 2013. 2013b

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Portaria nº 73, de 30 de janeiro de 2013. Diário Oficial da União. Brasília, DF, 31 jan 2013. Seção 1, p. 58. 2013c.

BURRIS, H. A. Docetaxel (Taxotere) plus trastuzumab (Herceptin) in breast cancer. **Seminars in oncology**, v. 28, p. 38–44, 2001.

BUZAID, A. C.; MALUF, F. C.; LIMA, C. M. R.. Manual de oncologia clínica do Brasil. 10. ed. São Paulo: Dendrix, 2012.

CAMPOS, M. P. O. et al. Cancer-related fatigue: A practical review. **Annals of Oncology**, Annals of Oncology. v. 22, n. 6, p.1273-1279, 2011.

BAENA-CAÑADA, J. M. et al. Influencia de los factores clínicos y biográficos en la calidad de vida de las mujeres durante la quimioterapia adyuvante por cáncer de mama. **Revista de Calidad Asistencial**, v. 26, n. 5, p. 299–305, 2011.

CARDINALE, D.; et al. Trastuzumab-induced cardiotoxicity: clinical and prognostic implications of troponin I evaluation. **Journal of clinical oncology** : official journal of the American Society of Clinical Oncology, v. 28, n. 25, p. 3910–6, 2010.

CAREY, L. A.; et al. Race, breast cancer subtypes, and survival in the Carolina Breast Cancer Study. **JAMA**, v. 295, n. 21, p. 2492–502, 2006.

CARRAWAY, K. L.; et al. Muc4/sialomucin complex, the intramembrane ErbB2 ligand, in cancer and epithelia: to protect and to survive. **Progress in nucleic acid research and molecular biology**, v. 71, p. 149–185, 2002.

CHEN, T. et al. Risk of cardiac dysfunction with trastuzumab in breast cancer patients: A meta-analysis. **Cancer Treatment Reviews**, v. 37, n. 4, p. 312-320, 2011.

CHUNG CH. Managing premedications and the risk for reactions to infusional monoclonal antibody therapy. **The Oncologist** v. 13, n. 6, p. 725-732, 2008.

COBERT, B.; BAIRON, P. Pharmacovigilance from A to Z: Adverse Drug Event Surveillance. **Internal of Medicine Journal**, v.33, p. 66-67, 2003.

COOK-BRUNS, N. Retrospective analysis of the safety of Herceptin immunotherapy in metastatic breast cancer. **Oncology**, v. 61, p. S58–S66, 2001. Supplement 2.

DI COSIMO, S. Heart to heart with trastuzumab: A review on cardiac toxicity. **Targeted Oncology**, v.6, n. 4, p. 189-195, 2011.

COUGHLIN, S. S.; EKWUEME, D. U. Breast cancer as a global health concern. **Cancer Epidemiology**, v. 33, p. 315–318, 2009.

CRAMP, F.; DANIEL, J. Exercise for the management of cancer-related fatigue in adults. **The Cochrane database of systematic reviews**, n. 11, p. CD006145, 2012.

DENT, S.; et al. The Experience of a Multidisciplinary Clinic in the Management of Early-Stage Breast Cancer Patients Receiving Trastuzumab Therapy: An Observational Study. **Cardiology Research and Practice**, v. 2012, p. 1358–1319, 2012.

DUIJTS, S. F. A., et al. Effectiveness of behavioral techniques and physical exercise on psychosocial functioning and health-related quality of life in breast cancer patients and survivors--a meta-analysis. **Psycho-oncology**, v. 20, n. 2, p. 115–26, 2011.

EWER, M. S. et al. Reversibility of trastuzumab-related cardiotoxicity: New insights based on clinical course and response to medical treatment. **Journal of Clinical Oncology**, v. 23, n. 31, p. 7820–7826, 2005.

FAN, H. G. M. et al. Fatigue, menopausal symptoms, and cognitive function in women after adjuvant chemotherapy for breast cancer: 1- and 2-year follow-up of a prospective controlled study. **Journal of clinical oncology** : official journal of the **American Society of Clinical Oncology**, v. 23, n. 31, p. 8025–8032, 2005.

FAROLFI, A.; et al. Trastuzumab-induced cardiotoxicity in early breast cancer patients: a retrospective study of possible risk and protective factors. **Heart (British Cardiac Society)**, v. 99, n.9, p. 634–9, 2013.

FAY, M. P.; et al. Age-conditional probabilities of developing cancer. **Statistics in Medicine**, v. 22, n. 11, p. 1837-1848. 2003.

FERLAY, J.; et al. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. **International Journal of Cancer**, v. 127, p. 2893–2917, 2010.

FERLAY, J.; et al. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase. Disponível em: <http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx>. Acesso em: 21 jan. 2015.

FERRANS, C. E. et al. Conceptual model of health-related quality of life. **Journal of nursing scholarship** : an official publication of **Sigma Theta Tau International Honor Society of Nursing / Sigma Theta Tau**, v. 37, p. 336–342, 2005.

FLECK, M. P. DE A. et al. Desenvolvimento da versão em português do instrumento de avaliação de qualidade de vida da OMS (WHOQOL-100). **Revista Brasileira de Psiquiatria**, v. 21, n. 1, p. 19–28, 1999.

FOX, K. F. The evaluation of left ventricular function for patients being considered for, or receiving Trastuzumab (Herceptin) therapy. **British Journal of Cancer**, v. 95, n. 10, p. 1454, 2006.

FRANKLIN, M. C.; CAREY, K. D.; VAJDOS, F. F.; et al. Insights into ErbB signaling from the structure of the ErbB2-pertuzumab complex. **Cancer Cell**, v. 5, p. 317–328, 2004.

FREIFELD, A. G. et al. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the infectious diseases society of america. **Clinical infectious diseases** : an official publication of the **Infectious Diseases Society of America**, v. 52, p. e56–e93, 2011.

GOZZO, T. O. **Toxicidade ao tratamento quimioterápico em mulheres com câncer de mama**. 2008, 113f. Tese (Doutorado em Enfermagem) - Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2008.

GRANN, V. R.; et al. Hormone receptor status and survival in a population-based cohort of patients with breast carcinoma. **Cancer**, v. 103, p. 2241–2251, 2005.

GRIFFITHS, C. L.; OLIN, J. L. Triple negative breast cancer: a brief review of its characteristics and treatment options. **Journal of pharmacy practice**, v. 25, p. 319–323, 2012.

VAN DER GROEP, P.; VAN DER WALL, E.; VAN DIEST, P. J. Pathology of hereditary breast cancer. **Cellular oncology (Dordrecht)**, v. 34, p. 71–88, 2011.

GUARNERI, V.; et al. Long-term cardiac tolerability of trastuzumab in metastatic breast cancer: the M.D. Anderson Cancer Center experience. **Journal of clinical oncology**, v. 24, n.25, p. 4107–15, 2006.

GUIA PARA NOTIFICAÇÃO DE REAÇÕES ADVERSAS EM ONCOLOGIA. Sociedade Brasileira de Farmacêuticos em Oncologia - SOBRAFO ; Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA . São Paulo : Conectfarma Publicações Científicas, 2011.

GUGLIN, M.; et al. Trastuzumab-Induced Cardiomyopathy: Not as Benign as it Looks? A Retrospective Study. **Journal of Cardiac Failure**, v. 15, n. 8, p. 651–657, 2009.

GUPTA, D.; LIS, C. G.; GRUTSCH, J. F. The relationship between cancer-related fatigue and patient satisfaction with quality of life in cancer. **Journal of pain and symptom management**, v. 34, n. 1, p. 40–7, 2007.

GYLLENSTEN, H. et al. Economic impact of adverse drug events--a retrospective population-based cohort study of 4970 adults. **PLoS One**. v. 9, n. 3, e92061, 2014.

HANNA, W. M.; KWOK, K. Chromogenic in-situ hybridization: a viable alternative to fluorescence in-situ hybridization in the HER2 testing algorithm. **Modern pathology: an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc**, v. 19, n. 4, p. 481–487, 2006.

HANSEL, T. T.; et al. The safety and side effects of monoclonal antibodies. **Nature reviews. Drug discovery**, v. 9, n.4, p. 325–338, 2010.

HARDMAN, J.G.; LIMBIRD, L.E. Goodman & Gilman. **As Bases Farmacológicas da Terapêutica**. 11^a ed. New York: McGraw Hill,. 2006.

HÄRTL, K.; JANNI, W.; KÄSTNER, R.; et al. Impact of medical and demographic factors on long-term quality of life and body image of breast cancer patients. **Annals of oncology**, v. 14, n.7, p. 1064–1071, 2003.

VAN HASSELT, J. G. C.; BOEKHOUT, A. H.; BEIJNEN, J. H.; SCHELLENS, J. H. M.; HUITEMA, A. D. R. Population pharmacokinetic-pharmacodynamic analysis of trastuzumab-associated cardiotoxicity. **Clinical pharmacology and therapeutics**, v. 90, n. 1, p. 126–132, 2011.

HERCEPTIN [PackageInsert]. South San Francisco, CA: Genentech, Inc.; October 2014.
Disponível em:

<http://www.gene.com/download/pdf/herceptin_prescribing.pdf> Acesso em: 20 jan. 2015

HO, M.Y.; MACKEY, J.R. Presentation and management of docetaxel-related adverse effects in patients with breast cancer. **Cancer Manag Res**, v. 6, p. 253-259, 2014.

HUDIS, C. A. Trastuzumab--mechanism of action and use in clinical practice. *New England Journal of Medicine*. v. 357, n. 1, p. 39-51, 2007.

de JONG, N. et al. Prevalence and course of fatigue in breast cancer patients receiving adjuvant chemotherapy. **Annals of Oncology**, v. 15, n. 6, p. 896–905, 2004.

KARAMI, F.; MEHDIPOUR, P. A comprehensive focus on global spectrum of BRCA1 and BRCA2 mutations in breast cancer. **BioMed Research International**, Article ID 928562, 21p., 2013.

KEEFE, D. M. K.; GIBSON, R. J. Mucosal injury from targeted anti-cancer therapy. **Supportive Care in Cancer**, v. 15, n. 5, p. 483-490, 2007.

KEY, T; VERKASALO, P; BANKS, E. Epidemiology of breast cancer. **Lancet Oncology**, London, v.2, p.133-140, 2001.

KRUK, J. Overweight, obesity, oxidative stress and the risk of breast cancer. **Asian Pacific journal of cancer prevention** : **APJCP**, v. 15, n. 22, p. 9579–86, 2014.

KUDERER, N.M.; et al. Impact of primary prophylaxis with granulocyte colony-stimulating factor on febrile neutropenia and mortality in adult cancer patients receiving chemotherapy: a systematic review. **Journal of Clinical Oncology**, v. 25, n. 21, p. 3158-3167, 2007.

LANGHORNE, M.; FULTON, J.; OTTO, S.E. *Oncology nursing*. 5^aed. St Louis: Mosby, 2007.

LEADER, B; BACA, Q.J.; GOLAN, D.E. Protein therapeutics: a summary and pharmacological classification. **Nature Reviews Drug Discovery**. v.7, n. 1, p. 21-39, 2008.

LEE, B. L.; et al. Breast cancer in Brazil: present status and future goals. **The Lancet. Oncology**, v. 13, n. 3, p. e95–e102, 2012.

LEMIEUX, J.; et al. The role of neoadjuvant HER2-targeted therapies in HER2-overexpressing breast cancers. **Current Oncology**, v.16, n. 5, p. 48-57, 2009.

LENZ, H.J. Management and preparedness for infusion and hypersensitivity reactions. **The oncologist**, v. 12, n. 5, p. 601–609, 2007.

LI, C. I.; et al. Use of antihypertensive medications and breast cancer risk among women aged 55 to 74 years. **JAMA internal medicine**, v. 173, n. 17, p. 1629–1637, 2013.

LUO, J.; et al. Association of active and passive smoking with risk of breast cancer among postmenopausal women: a prospective cohort study. **British Medical Journal**, v. 342, p. d1016, 2011.

MACKEY, J.; et al. Adjuvant targeted therapy in early breast cancer. **Cancer**, v. 115, n. 6, p. 1154-1168, 2009.

MAKLUF, A.S.D.; DIAS, R.C.; BARRA, A. A. Avaliação da qualidade de vida em mulheres com câncer da mama. **Revista Brasileira de Cancerologia**, 52(1): 49-58, 2006.

MAVADDAT, N.; et al. Familial relative risks for breast cancer by pathological subtype: a population-based cohort study. **Breast cancer research** : **BCR** v. 12, p. R10, 2010.

MCDougall, J. A.; et al. Long-term statin use and risk of ductal and lobular breast cancer among women 55 to 74 years of age. **Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention**, v. 22, n.9, p. 1529–1537, 2013.

McKEAGE, K.; PERRY, C. M. Trastuzumab: a review of its use in the treatment of metastatic breast cancer overexpressing HER2. **Drugs**, v. 62, p. 209–243, 2002.

MONTAZERI, A.; et al. Quality of life in patients with breast cancer before and after diagnosis: an eighteen months follow-up study. **BMC cancer**, v. 8, p. 330, 2008.

MORROW, P. K. H.; ZAMBRANA, F.; ESTEVA, F. J. Recent advances in systemic therapy: Advances in systemic therapy for HER2-positive metastatic breast cancer. **Breast cancer research** : **BCR** v. 11, n. 4, p. 207, 2009.

MURPHY, C. G.; MODI, S. HER2 breast cancer therapies: A review. **Biologics: Targets and Therapy**, v. 3, p. 289-301 2009.

MURPHY, C. G.; MORRIS, P. G. Recent advances in novel targeted therapies for HER2-positive breast cancer. **Anti-Cancer Drugs**, v. 23, n. 8, p. 765-776, 2012.

NATIONAL CANCER INSTITUTE. Division of cancer treatment and diagnosis. Common toxicity criteria (Computer Program). Version 4.0 NCI; 2009.

NATIONAL CANCER INSTITUTE. Disponível em: <http://www.cancer.gov/cancertopics/types/breast> > acesso em 21 jan. 2015.

NELSON, H. D.; et al. Risk factors for breast cancer for women aged 40 to 49 years: a systematic review and meta-analysis. **Annals of internal medicine**, v. 156, p. 635-648, 2012.

NEWMAN, L. A. Breast cancer in African-American women. **The oncologist**, v. 10, n. 1, p. 1–14, 2005.

OLIVA, E. N.; et al. Quality of life in elderly patients with acute myeloid leukemia: Patients may be more accurate than physicians. **Haematologica**, v. 96, n. 5, p. 696–702, 2011.

OMS. Organização Mundial de Saúde . **La selección de medicamentos esenciales**. Genebra, OMS, 6p, 1977.

OMS. Organização Mundial de Saúde. Introduction to drug utilization research. **WHO International Working Centre for Drug Statistics Methodology, WHO Collaborating Centre for Drug Utilization Research and Clinical Pharmacological Services**, 48p, 2003.

OMS. Organização Mundial de Saúde. **La farmacovigilancia: garantía de seguridad en el uso de los medicamentos: perspectivas políticas de la OMS sobre medicamentos**. Genebra: OMS, 7p, 2004.

OMS - ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE. **The Anatomical Therapeutic Chemical Classification System with Defined Daily Doses (ATC/DDD)**. Disponível em <http://www.who.int/classifications/atcddd/en/>. Acesso em: 20 jan. de 2015.

OMS. ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. Disponível em: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/en/index.html> >. Acesso em: 21 jan. 2015.

OSOBA, D. et al. Effects on quality of life of combined trastuzumab and chemotherapy in women with metastatic breast cancer. **Journal of Clinical Oncology**, v. 20, n. 14, p.3106-3113, 2002.

PANJWANI, P. et al. Assessment of HER-2/neu status in breast cancer using fluorescence in situ hybridization & immunohistochemistry: Experience of a tertiary cancer referral centre in India. **Indian Journal of Medical Research**, v. 132, p. 287–294, 2010.

PASHOS, C. L; KLEIN, E. G; WANKE, L. A. ISPOR Lexicon. **International for Pharmacoeconomic and Outcomes Research**. Princeton; 1998.

PATTERSON, R. E.; et al. Medical Comorbidities Predict Mortality in Women with a History of Early Stage Breast Cancer. **Breast cancer research and treatment**, v. 122, n. 3, p. 859–865, 2010.

PETO, R. et al. Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: meta-analyses of long-term outcome among 100,000 women in 123 randomised trial. **The Lancet**, v. 379, n. 9814, p. 432-444, 2012.

PICHLER, W. J. Adverse side-effects to biological agents. **Allergy**, v. 61, n. 8, p. 912-920.2006

PICCART-GEBHART, M. J.; et al. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. **New England Journal of Medicine**, v. 353, n. 16, p.1659-1672, 2005.

PINTO, A. C.; DE AZAMBUJA, E. Improving quality of life after breast cancer: Dealing with symptoms. **Maturitas**, v. 70, n. 4, p. 343-348, 2011.

PINTO, B. M. et al. Psychological and fitness changes associated with exercise participation among women with breast cancer. **Psycho-Oncology**, v. 12, n. 2, p. 118–126, 2003.

PORTER, P. “Westernizing” Women’s Risks? Breast Cancer in Lower-Income Countries. **New England Journal of Medicine**, Massachusetts, v. 358, n. 3, p. 213-216, 2008.

PORTER, P. L. Global trends in breast cancer incidence and mortality. **Salud Pública de México**, v.51, p. S141-S146, 2009. Supplement 2.

POULSON, M. J. Not Just Tired. **Journal of Clinical Oncology**, v. 19, n. 21, p. 4180–4181, 2001.

PRESTA, L. G. Engineering of therapeutic antibodies to minimize immunogenicity and optimize function. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 58, n.5-6, p.640-656 2006.

RICHARDS, M. A.; et al. Influence of delay on survival in patients with breast cancer: A systematic review. **Lancet**, v. 353, n. 9159, p. 1119–1126, 1999.

ROCA-ALONSO, L.; et al. Breast Cancer Treatment and Adverse Cardiac Events: What Are the Molecular Mechanisms. **Cardiology**, v. 122, n. 4, p. 253-259, 2012.

ROMOND, E. H.; et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. **New England Journal of Medicine**, v. 353, n. 16, p. 1673-1684. 2005.

VAN ROOIJ, FG. et al.A throbbing pain in the head: trastuzumab-induced migraine. **Anticancer Research**, v. 29, n. 10, p. 4223-4225, 2009.

ROUNDTREE, A. K. et al. Problems in transition and quality of care: Perspectives of breast cancer survivors. **Supportive Care in Cancer**, v. 19, n. 12, p. 1921-1929, 2011.

RUGO, H. et al. Effect of trastuzumab on health-related quality of life in patients with HER2-positive metastatic breast cancer: data from three clinical trials. **Clinical breast cancer**, v. 10, n.4, p. 288–293, 2010.

RUGO, H. S. et al. Racial disparities in treatment patterns and clinical outcomes in patients with HER2-positive metastatic breast cancer. **Breast cancer research and treatment**, v. 141, n. 3, p. 461–70, 2013.

SAAD, E. D. et al. D. Inibidores da aromatase no câncer de mama: da doença metastática ao tratamento adjuvante. **Revista Brasileira de Cancerologia**, v. 48, n. 4, p. 555–567, 2002.

SAIBIL, S. et al. Incidence of taxane-induced pain and distress in patients receiving chemotherapy for early-stage breast cancer: a retrospective, outcomes-based survey. **Current oncology (Toronto, Ont.)**, v. 17, n. 4, p. 42–47, 2010.

SEIDL, E.M.; ZANNON, C.M. Qualidade de vida e saúde: aspectos conceituais e metodológicos. **Cad Saude Publica**, v. 20, n. 2, p. 580-588, 2004.

SERRANO, C. et al. Trastuzumab-related cardiotoxicity in the elderly: A role for cardiovascular risk factors. **Annals of Oncology**, v. 23, n. 4, p. 897–902, 2012.

SERVAES, P. et al. The course of severe fatigue in disease-free breast cancer patients: A longitudinal study. **Psycho-Oncology**, v. 16, n.9, p. 787–795, 2006.

SILVA, F.A.; LATORRE, M.R.D.O. **Validação e reprodutibilidade de questionários de QV específicos para câncer de mama**. 2008, 126f. Dissertação (Mestrado em Ciências) - Fundação Antonio Prudente, Hospital do Câncer de São Paulo, São Paulo, 2008.

SILVA, R. C. F. **Evidências científicas e análise comparada de programas de rastreamento: elementos para a discussão das condições essenciais para o rastreamento organizado do câncer de mama no Brasil**. 2012, 265f. Tese (Doutorado em Ciências) - Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca, Rio de Janeiro, 2012.

SIMON, S. et al. Clinical Characteristics and Outcome of Treatment of Brazilian Women with Breast Cancer Treated at Public and Private Institutions - The AMAZONE Project of the Brazilian Breast Cancer Study Group (GBECAM). **Cancer Research**, v. 69, n. 24, p. 3082, 2009. Supplement. San Antonio Breast Cancer Symposium, 2009.

SINGAL, P.K.; ILISKOVIC, N. Doxorubicin-induced cardiomyopathy. **New England Journal of Medicine**, v. 339, n. 13, p. 900-905, 1998.

SLAMON, D. J. et al. Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. **Science (New York, N.Y.)**, v. 235, n. 4785, p. 177–182, 1987.

SLAMON, D. J. et al. Studies of the HER-2/neu proto-oncogene in human breast and ovarian cancer. **Science (New York, N.Y.)**, v. 244, n. 4905, p. 707–712, 1989.

SLAMON, D. J. et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. **New England Journal of Medicine**. v. 344, n. 11 p. 783-792, 2001.

SONIS, S. T. et al. Perspectives on cancer therapy-induced mucosal injury: pathogenesis, measurement, epidemiology, and consequences for patients. **Cancer**, v. 100, p. S1995–S2025, 2004. Supplement 9.

SPITALE, A. et al. Breast cancer classification according to immunohistochemical markers: Clinicopathologic features and short-term survival analysis in a population-based study from the South of Switzerland. **Annals of Oncology**, v. 20, p. 628–635, 2009.

STONE, P. C.; MINTON, O. Cancer-related fatigue. **European journal of cancer (Oxford, England: 1990)**, v. 44, n. 8, p. 1097–104, 2008.

SUZUKI, M. et al. HER2 gene mutations in non-small cell lung carcinomas: Concurrence with her2 gene amplification and her2 protein expression and phosphorylation. **Lung cancer (Amsterdam, Netherlands)**, v. 87, n. 1, p. 14–22, 2014.

TAI, C. J.; et al. Adjuvant trastuzumab for 6 months is effective in patients with HER2-positive stage II or III breast cancer. **Asian Pacific journal of cancer prevention** : **APJCP**, v. 14, n. 3, p. 1981–194, 2013.

TANZ, R.; et al. Successful readministration of trastuzumab after severe immune reactions in two breast cancer patients. **Investigational New Drugs**, v. 32, n. 3, p. 573–574, 2014.

TARANTINI, L.; CIOFFI, G.; GORI, S.; et al. Trastuzumab adjuvant chemotherapy and cardiotoxicity in real-world women with breast cancer. **Journal of Cardiac Failure**, v. 18, n. 2, p. 113–119, 2012.

TIAN, N.; et al. Identification of racial disparities in breast cancer mortality: does scale matter? **International journal of health geographics**, v. 9, n. 1, p. 35, 2010.

THOMPSON L. M.; et al. Incidence, risk factors, and management of infusion-related reactions in breast cancer patients receiving trastuzumab. **The Oncologist**. v. 19, n. 3, p. 228-34. 2014.

TORELLI, P. et al. The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version). **Cephalalgia** : **an international journal of headache**, v. 53, p. 137-146, 2013.

VUONG, D.; et al. Molecular classification of breast cancer. **Virchow Archives**, v. 465, n. 1, p. 1-14, 2014.

WADHWA, D.; et al. Trastuzumab mediated cardiotoxicity in the setting of adjuvant chemotherapy for breast cancer: A retrospective study. **Breast Cancer Research and Treatment**, v. 117, n.2, p. 357–364, 2009.

WAN LEUNG, S.; LEE, T.-F.; CHIEN, C.-Y.; et al. Health-related quality of life in 640 head and neck cancer survivors after radiotherapy using EORTC QLQ-C30 and QLQ-H&N35 questionnaires. **BMC cancer**, v. 11, p. 128, 2011.

WINKLER, U.; et al. Cytokine-release syndrome in patients with B-cell chronic lymphocytic leukemia and high lymphocyte counts after treatment with an anti-CD20 monoclonal antibody (rituximab, IDEC-C2B8). *Blood*. v. 94, n. 7, p. 2217-2224.1999.

WHOQOL GROUP. The development of the World Health Organization quality of life assessment instrument (the WHOQOL). In: Orley J , Kuyken W, (editors). *Quality of life assessment:international perspectives*. Heigelberg: Springer Verlag, p 41-60, 1994.

XUE, J.; et al. Risk of trastuzumab-related cardiotoxicity in early breast cancer patients: a prospective observational study. **Journal of breast cancer**, v. 17, n. 4, p. 363–369, 2014.

YANCIK, R.; et al. Effect of age and comorbidity in postmenopausal breast cancer patients aged 55 years and older. **JAMA**, v. 285, n. 7, p. 885–92, 2001.

YARDEN, Y. The EGFR family and its ligands in human cancer. signalling mechanisms and therapeutic opportunities. **European journal of cancer**, v. 37, p. S3–S8, 2001. Supplement 4.

YOULDEN, D. R.; et al. The descriptive epidemiology of female breast cancer: An international comparison of screening, incidence, survival and mortality. **Cancer Epidemiology**, Amsterdam, v.36, n.3, p.237-248, 2012.

YU, A. F.; et al. Trastuzumab interruption and treatment-induced cardiotoxicity in early HER2-positive breast cancer. **Breast cancer research and treatment**, 2015. doi: 10.1007/s10549-014-3253-7.

ANEXO A

BRAZILIAN

ANEXO A

EORTC QLQ-C30 (versão 3.0.)

Nos estamos interessados em alguns dados sobre você e sua saúde. Responda, por favor, a todas as perguntas fazendo um círculo no número que melhor se aplica a você. Não há respostas certas ou erradas. A informação que você fornecer permanecerá estritamente confidencial.

Por favor, preencha suas iniciais:

Sua data de nascimento (dia, mês, ano):

Data de hoje (dia, mês, ano):

31

	Não	Pouco	Moderadamente	Muito
1. Você tem qualquer dificuldade quando faz grandes esforços, por exemplo carregar uma bolsa de compras pesada ou uma mala?	1	2	3	4
2. Você tem qualquer dificuldade quando faz uma <u>longa</u> caminhada?	1	2	3	4
3. Você tem qualquer dificuldade quando faz uma <u>curta</u> caminhada fora de casa?	1	2	3	4
4. Você tem que ficar numa cama ou na cadeira durante o dia?	1	2	3	4
5. Você precisa de ajuda para se alimentar, se vestir, se lavar ou usar o banheiro?	1	2	3	4

Durante a última semana:

Durante a última semana:	Não	Pouco	Modera- damente	Muito
6. Tem sido difícil fazer suas atividades diárias?	1	2	3	4
7. Tem sido difícil ter atividades de divertimento ou lazer?	1	2	3	4
8. Você teve falta de ar?	1	2	3	4
9. Você tem tido dor?	1	2	3	4
10. Você precisou repousar?	1	2	3	4
11. Você tem tido problemas para dormir?	1	2	3	4
12. Você tem se sentido fraco/a?	1	2	3	4
13. Você tem tido falta de apetite?	1	2	3	4
14. Você tem se sentido enjoado/a?	1	2	3	4
15. Você tem vomitado?	1	2	3	4

Por favor, passe à pagina seguinte

BRAZILIAN

Durante a última semana:

	Não	Pouco	Moderadamente	Muito
16. Você tem tido prisão de ventre?	1	2	3	4
17. Você tem tido diarreia?	1	2	3	4
18. Você esteve cansado/a?	1	2	3	4
19. A dor interferiu em suas atividades diárias?	1	2	3	4
20. Você tem tido dificuldade para se concentrar em coisas, como ler jornal ou ver televisão?	1	2	3	4
21. Você se sentiu nervoso/a?	1	2	3	4
22. Você esteve preocupado/a?	1	2	3	4
23. Você se sentiu irritado/a facilmente?	1	2	3	4
24. Você se sentiu deprimido/a?	1	2	3	4
25. Você tem tido dificuldade de se lembrar das coisas?	1	2	3	4
26. A sua condição física ou o tratamento médico tem interferido em sua vida <u>familiar</u> ?	1	2	3	4
27. A sua condição física ou o tratamento médico tem interferido em suas atividades <u>sociais</u> ?	1	2	3	4
28. A sua condição física ou o tratamento médico tem lhe trazido dificuldades financeiras?	1	2	3	4

Para as seguintes perguntas, por favor, faça um círculo em volta do número entre 1 e 7 que melhor se aplica a você.

29. Como você classificaria a sua saúde em geral, durante a última semana?

1 2 3 4 5 6 7

Péssima

Ótima

30. Como você classificaria a sua qualidade de vida geral, durante a última semana?

1 2 3 4 5 6 7

Péssima

Ótima

ANEXO B

BRAZILIAN PORTUGUESE

ANEXO B

EORTC QLQ - BR23

Por vezes, os doentes nos descrevem que têm os seguintes sintomas ou problemas. Por favor nos indique, relativamente à semana passada, até que ponto sentiu estes sintomas ou problemas.

Durante a última semana:	Não	Pouco	Moderadamente	Muito
31. Sentiu a boca seca?	1	2	3	4
32. O que comeu e bebeu teve um sabor diferente do normal?	1	2	3	4
33. Sentiu os olhos doridos, irritados ou lacrimejantes?	1	2	3	4
34. Teve queda de cabelo?	1	2	3	4
35. Responda a esta pergunta apenas se teve queda de cabelo: A queda de cabelo perturbou você?	1	2	3	4
36. Sentiu-se doente ou indisposta?	1	2	3	4
37. Sentiu arrepios de calor?	1	2	3	4
38. Sentiu dor de cabeça?	1	2	3	4
39. Você se sentiu menos bonita devido à sua doença ou tratamento?	1	2	3	4
40. Você se sentiu menos mulher como resultado de sua doença ou tratamento?	1	2	3	4
41. Achou difícil observar-se nua?	1	2	3	4
42. Sentiu-se insatisfeito(a) com seu corpo?	1	2	3	4
43. Sentiu-se preocupado(a) com sua saúde futura?	1	2	3	4
Durante as últimas <u>quatro</u> semanas:	Não	Pouco	Moderadamente	Muito
44. Até que ponto sentiu desejo sexual?	1	2	3	4
45. Com que frequência foi sexualmente ativa (teve relações sexuais) / (com ou sem relação sexual)	1	2	3	4
46. Responda a esta pergunta apenas se tiver sido sexualmente ativa: Até que ponto o sexo foi satisfatório para você?	1	2	3	4

Por favor, continue na folha seguinte

BRAZILIAN PORTUGUESE

Durante a última semana:	Não	Pouco	Moderadamente	Muito
47. Sentiu dores no braço ou ombro?	1	2	3	4
48. Sentiu seu braço ou sua mão inchados?	1	2	3	4
49. Sentiu dificuldade em levantar ou abrir o braço?	1	2	3	4
50. Sentiu dores na área de seu seio doente?	1	2	3	4
51. Sentiu a área de seu seio doente inchada?	1	2	3	4
52. Sentiu a área de seu seio doente demasiado sensível?	1	2	3	4
53. Sentiu problemas de pele no ou na área do seio doente (i.e., comichão, pele seca ou escamosa)?	1	2	3	4

ANEXO C

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS DE RIBEIRÃO PRETO
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

Of. CEP/FCFRP nº. 82/2011
kms

Ribeirão Preto, 21 de setembro de 2011.

À
DOUTORANDA LORENA ROCHA AYRES
Orientador: Prof. Dr. Leonardo Regis Leira Pereira
DCF / FCFRP / USP

Prezada Pós-graduanda,

O Comitê de Ética em Pesquisa da FCFRP/USP aprovou, em sua 94ª Sessão Ordinária, realizada em 21/09/2011, o projeto de pesquisa intitulado "AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DE VIDA DE PACIENTES PORTADORAS DE CÂNCER DE MAMA HER2 POSITIVO SUBMETIDAS AO TRATAMENTO COM TRASTUZUMAB", apresentado por Vossa Senhoria a este Comitê, Protocolo **CEP/FCFRP nº. 226**.

Informamos que conforme Carta Circular 003/2011 da CONEP (Comissão Nacional de Ética em Pesquisa), o sujeito de pesquisa ou seu representante, quando for o caso e também o pesquisador responsável deverão rubricar todas as páginas do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido - TCLE, apondo sua assinatura na última página do referido Termo. Ainda, de acordo com a Resolução 196/96, item IV.2, letra d, "o TCLE *deverá ser elaborado em duas vias, sendo uma retida pelo sujeito da pesquisa ou por seu representante legal e uma arquivada pelo pesquisador*".

Em atendimento à Resolução 196/96, lembramos que deverá ser encaminhado ao CEP o relatório final da pesquisa e a publicação de seu resultado, para acompanhamento, bem como comunicada qualquer alteração, intercorrência ou interrupção do mesmo, tais como eventos adversos e eventuais modificações no protocolo.

Atenciosamente,

PROFª. DRª. MARIA REGINA TORQUETI
Coordenadora do CEP/FCFRP

ANEXO D

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS DE RIBEIRÃO PRETO
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

Of. CEP/FCFRP nº. 056/2013
kms

Ribeirão Preto, 21 de outubro de 2013.

À pós-graduanda
Lorena Rocha Ayres
Orientador: Prof. Dr. Leonardo Regis Leira Pereira
FCFRP/USP

Prezada Pós-graduanda,

O Comitê de Ética em Pesquisa da FCFRP/USP aprovou, em sua 122ª Sessão Ordinária, realizada em 18/10/2013, a emenda do projeto de pesquisa intitulado "**Avaliação da qualidade de vida de pacientes portadoras de câncer de mama HER2 positivo submetidas ao tratamento com trastuzumab**", apresentado por Vossa Senhoria a este Comitê, Protocolo CEP/FCFRP nº. 226, cujo título foi alterado para "**Uso do anticorpo monoclonal trastuzumabe para o tratamento de mulheres com câncer de mama HER2 positivo**".

Em atendimento à Resolução 466/12, lembramos que deverá ser encaminhado ao CEP o relatório final da pesquisa e a publicação de seu resultado, para acompanhamento, bem como comunicada qualquer alteração, intercorrência ou interrupção do mesmo, tais como eventos adversos e eventuais modificações no protocolo ou nos membros da equipe.

Atenciosamente,

PROF.ª. DR.ª. MARIA REGINA TORQUETI
Coordenadora do CEP/FCFRP

APÊNDICE A

Instrumento para a coleta de dados sociodemográficos, perfil farmacoepidemiológico e clínico

Iniciais da paciente: _____ Número de registro: _____

Data de nascimento:___/___/___ Idade ao diagnóstico: _____

Peso: _____Kg Estatura: _____m

Etnia registrada no prontuário: _____

Co-morbidades: () Não () Sim. Qual (is)?

Uso de medicamentos contínuos: () Não () Sim. Qual (is)?

Menopausa: () Não. () Sim.

Quanto tempo? _____

1. Estado Civil:

- () Com companheiro.
() Sem companheiro.

2. Escolaridade:

- () Não sabe ler nem escrever.
- () Ensino Fundamental incompleto(inclui alfabetizados sem escolarização) (____ anos).
- () Ensino Fundamental completo.
- () Ensino Médio incompleto (____ anos).
- () Ensino Médio completo.
- () Ensino Superior incompleto (____ anos).
- () Ensino Superior completo.

3. Trabalho Remunerado:

Sim ()

Não ()

Ocupação: _____

5. Recebe aposentadoria ou algum tipo de benefício?

- () Sim, recebe aposentadoria.
() Sim, é pensionista.
() Não.

6. Consumo de cigarro:

- () Sim.
() Não.

7) Estadiamento clínico do tumor:

- () Estádio I.
- () Estádio II.
- () Estádio III.

8) Classificação do tumor:

- () Carcinoma Ductal Invasivo.
- () Outro. Qual? _____

9) Localização do tumor:

- () Mama direita.
- () Mama esquerda.
- () Bilateral.

10) Classificação quanto aos receptores hormonais _____

11) Tipo de cirurgia realizada:

- () Mastectomia.
- () Tumorectomia.
- () Quadrantectomia.
- () Outro. Qual? _____

12) Realizou linfadenectomia axilar:

- () Sim.
- () Não.

APÊNDICE B

Instrumento para a coleta de dados relacionados à quimioterapia e ao tratamento com trastuzumabe:

Tratamento neo () adjuvante ()

Número de registro: _____ Iniciais da paciente: _____

Esquema quimioterápico proposto: _____

Início do tratamento: ____/____/____ Exames pré-trastuzumabe: ____/____/____

Hb: _____ GB: _____ Ht: _____ Plaquetas: _____ Neutrófilos _____

TGO: _____ TGP: _____ Bilirrubina: _____ Na: _____

Urina tipo I: _____

Uréia: _____ Creatinina: _____

Ecocardiograma _____

Ciclo 1 Data ____/____/____ ciclo Data ____/____/____ exame

Quimioterápico (dose) (quando for administrado em conjunto com o trastuzumabe): _____

Trastuzumabe (dose): _____

Foi administrado algum medicamento profilático? Qual (is)?

Hb: _____ GB: _____ Ht: _____ Plaquetas: _____ Neutrófilos _____

TGO: _____ TGP: _____ Bilirrubina: _____ Na: _____

Urina tipo I: _____

Uréia: _____ Creatinina: _____

Ecocardiograma _____

Eventos adversos após receber o tratamento com trastuzumab:

() febre ou calafrios durante a primeira infusão () náusea () vômitos () diarreia () dor (mialgia/artralgia) () constipação () insônia () sonolência () cefaleia () dispneia () fadiga () outros. Qual (is)?

Foi realizada alguma intervenção após o evento adverso? Qual? _____

Ciclo 2 Data ____/____/____ ciclo Data ____/____/____ exame

Quimioterápico (dose) (quando for administrado em conjunto com o trastuzumabe): _____

Trastuzumabe (dose): _____

Foi administrado algum medicamento profilático? Qual (is)?

Hb: _____ GB: _____ Ht: _____ Plaquetas: _____ Neutrófilos _____

TGO: _____ TGP: _____ Bilirrubina: _____ Na: _____

Urina tipo I: _____

Uréia: _____ Creatinina: _____

Ecocardiograma _____

Eventos adversos após receber o tratamento com trastuzumab:

() febre ou calafrios durante a primeira infusão () náusea () vômitos () diarreia () dor (mialgia/artralgia) () constipação () insônia () sonolência () cefaleia () dispneia () fadiga () outros. Qual (is)?

Foi realizada alguma intervenção após o evento adverso? Qual? _____

Ciclo 3 Data ___/___/___ ciclo Data ___/___/___ exame

Quimioterápico (dose) (quando for administrado em conjunto com o trastuzumabe): _____

Trastuzumabe (dose): _____

Foi administrado algum medicamento profilático? Qual (is)?

Hb: _____ GB: _____ Ht: _____ Plaquetas: _____ Neutrófilos _____

TGO: _____ TGP: _____ Bilirrubina: _____ Na: _____

Urina tipo I: _____

Uréia: _____ Creatinina: _____

Ecocardiograma _____

Eventos adversos após receber o tratamento com trastuzumab:

() febre ou calafrios durante a primeira infusão () náusea () vômitos () diarreia () dor (mialgia/artralgia) () constipação () insônia () sonolência () cefaleia () dispneia () fadiga () outros. Qual (is)?

Foi realizada alguma intervenção após o evento adverso? Qual? _____

Ciclo 4 Data ___/___/___ ciclo Data ___/___/___ exame

Quimioterápico (dose) (quando for administrado em conjunto com o trastuzumabe): _____

Trastuzumabe (dose): _____

Foi administrado algum medicamento profilático? Qual (is)?

Hb: _____ GB: _____ Ht: _____ Plaquetas: _____ Neutrófilos _____

TGO: _____ TGP: _____ Bilirrubina: _____ Na: _____

Urina tipo I: _____

Uréia: _____ Creatinina: _____

Ecocardiograma _____

Eventos adversos após receber o tratamento com trastuzumab:

() febre ou calafrios durante a primeira infusão () náusea () vômitos () diarreia () dor (mialgia/artralgia) () constipação () insônia () sonolência () cefaleia () dispneia () fadiga () outros. Qual (is)?

Foi realizada alguma intervenção após o evento adverso? Qual? _____

Ciclo 5 Data ___/___/___ ciclo Data ___/___/___ exame

Quimioterápico (dose) (quando for administrado em conjunto com o trastuzumabe): _____

Trastuzumabe (dose): _____

Foi administrado algum medicamento profilático? Qual (is)?

Hb: _____ GB: _____ Ht: _____ Plaquetas: _____ Neutrófilos _____

TGO: _____ TGP: _____ Bilirrubina: _____ Na: _____

Urina tipo I: _____

Uréia: _____ Creatinina: _____

Ecocardiograma _____

Eventos adversos após receber o tratamento com trastuzumab:

() febre ou calafrios durante a primeira infusão () náusea () vômitos () diarreia () dor (mialgia/artralgia) () constipação () insônia () sonolência () cefaleia () dispneia () fadiga () outros. Qual (is)?

Foi realizada alguma intervenção após o evento adverso? Qual? _____

Ciclo 6 Data ____/____/____ ciclo Data ____/____/____ exame

Quimioterápico (dose) (quando for administrado em conjunto com o trastuzumabe): _____

Trastuzumabe (dose): _____

Foi administrado algum medicamento profilático? Qual (is)?

Hb: _____ GB: _____ Ht: _____ Plaquetas: _____ Neutrófilos _____

TGO: _____ TGP: _____ Bilirrubina: _____ Na: _____

Urina tipo I: _____

Uréia: _____ Creatinina: _____

Ecocardiograma _____

Eventos adversos após receber o tratamento com trastuzumab:

() febre ou calafrios durante a primeira infusão () náusea () vômitos () diarreia () dor (mialgia/artralgia) () constipação () insônia () sonolência () cefaleia () dispneia () fadiga () outros. Qual (is)?

Foi realizada alguma intervenção após o evento adverso? Qual? _____

Ciclo 7 Data ____/____/____ ciclo Data ____/____/____ exame

Quimioterápico (dose) (quando for administrado em conjunto com o trastuzumabe): _____

Trastuzumabe (dose): _____

Foi administrado algum medicamento profilático? Qual (is)?

Hb: _____ GB: _____ Ht: _____ Plaquetas: _____ Neutrófilos _____

TGO: _____ TGP: _____ Bilirrubina: _____ Na: _____

Urina tipo I: _____

Uréia: _____ Creatinina: _____

Ecocardiograma _____

Eventos adversos após receber o tratamento com trastuzumab:

() febre ou calafrios durante a primeira infusão () náusea () vômitos () diarreia () dor (mialgia/artralgia) () constipação () insônia () sonolência () cefaleia () dispneia () fadiga () outros. Qual (is)?

Foi realizada alguma intervenção após o evento adverso? Qual? _____

Ciclo 8 Data ___/___/___ ciclo Data ___/___/___ exame

Quimioterápico (dose) (quando for administrado em conjunto com o trastuzumabe): _____

Trastuzumabe (dose): _____

Foi administrado algum medicamento profilático? Qual (is)? _____

Hb: _____ GB: _____ Ht: _____ Plaquetas: _____ Neutrófilos _____

TGO: _____ TGP: _____ Bilirrubina: _____ Na: _____

Urina tipo I: _____

Uréia: _____ Creatinina: _____

Ecocardiograma _____

Eventos adversos após receber o tratamento com trastuzumab:

() febre ou calafrios durante a primeira infusão () náusea () vômitos () diarreia () dor (mialgia/artralgia) () constipação () insônia () sonolência () cefaleia () dispneia () fadiga () outros. Qual (is)? _____

Foi realizada alguma intervenção após o evento adverso? Qual? _____

Ciclo 9 Data ___/___/___ ciclo Data ___/___/___ exame

Quimioterápico (dose) (quando for administrado em conjunto com o trastuzumabe): _____

Trastuzumabe (dose): _____

Foi administrado algum medicamento profilático? Qual (is)? _____

Hb: _____ GB: _____ Ht: _____ Plaquetas: _____ Neutrófilos _____

TGO: _____ TGP: _____ Bilirrubina: _____ Na: _____

Urina tipo I: _____

Uréia: _____ Creatinina: _____

Ecocardiograma _____

Eventos adversos após receber o tratamento com trastuzumab:

() febre ou calafrios durante a primeira infusão () náusea () vômitos () diarreia () dor (mialgia/artralgia) () constipação () insônia () sonolência () cefaleia () dispneia () fadiga () outros. Qual (is)? _____

Foi realizada alguma intervenção após o evento adverso? Qual? _____

Ciclo 10 Data ___/___/___ ciclo Data ___/___/___ exame

Quimioterápico (dose) (quando for administrado em conjunto com o trastuzumabe): _____

Trastuzumabe (dose): _____

Foi administrado algum medicamento profilático? Qual (is)? _____

Hb: _____ GB: _____ Ht: _____ Plaquetas: _____ Neutrófilos _____

TGO: _____ TGP: _____ Bilirrubina: _____ Na: _____

Urina tipo I: _____

Uréia: _____ Creatinina: _____

Ecocardiograma _____

Eventos adversos após receber o tratamento com trastuzumab:

() febre ou calafrios durante a primeira infusão () náusea () vômitos () diarreia () dor (mialgia/artralgia) () constipação () insônia () sonolência () cefaleia () dispneia () fadiga () outros. Qual (is)?

Foi realizada alguma intervenção após o evento adverso? Qual? _____

Ciclo 11 Data ____/____/____ ciclo Data ____/____/____ exame

Quimioterápico (dose) (quando for administrado em conjunto com o trastuzumabe): _____

Trastuzumabe (dose): _____

Foi administrado algum medicamento profilático? Qual (is)?

Hb: _____ GB: _____ Ht: _____ Plaquetas: _____ Neutrófilos _____

TGO: _____ TGP: _____ Bilirrubina: _____ Na: _____

Urina tipo I: _____

Uréia: _____ Creatinina: _____

Ecocardiograma _____

Eventos adversos após receber o tratamento com trastuzumab:

() febre ou calafrios durante a primeira infusão () náusea () vômitos () diarreia () dor (mialgia/artralgia) () constipação () insônia () sonolência () cefaleia () dispneia () fadiga () outros. Qual (is)?

Foi realizada alguma intervenção após o evento adverso? Qual? _____

Ciclo 12 Data ____/____/____ ciclo Data ____/____/____ exame

Quimioterápico (dose) (quando for administrado em conjunto com o trastuzumabe): _____

Trastuzumabe (dose): _____

Foi administrado algum medicamento profilático? Qual (is)?

Hb: _____ GB: _____ Ht: _____ Plaquetas: _____ Neutrófilos _____

TGO: _____ TGP: _____ Bilirrubina: _____ Na: _____

Urina tipo I: _____

Uréia: _____ Creatinina: _____

Ecocardiograma _____

Eventos adversos após receber o tratamento com trastuzumab:

() febre ou calafrios durante a primeira infusão () náusea () vômitos () diarreia () dor (mialgia/artralgia) () constipação () insônia () sonolência () cefaleia () dispneia () fadiga () outros. Qual (is)?

Foi realizada alguma intervenção após o evento adverso? Qual? _____

Ciclo 13 Data ____/____/____ ciclo Data ____/____/____ exame

Quimioterápico (dose) (quando for administrado em conjunto com o trastuzumabe): _____

Trastuzumabe (dose): _____

Foi administrado algum medicamento profilático? Qual (is)?

Hb: _____ GB: _____ Ht: _____ Plaquetas: _____ Neutrófilos _____
 TGO: _____ TGP: _____ Bilirrubina: _____ Na: _____
 Urina tipo I: _____
 Uréia: _____ Creatinina: _____
 Ecocardiograma _____

Eventos adversos após receber o tratamento com trastuzumab:

() febre ou calafrios durante a primeira infusão () náusea () vômitos () diarreia () dor (mialgia/artralgia) ()
 constipação () insônia () sonolência () cefaleia () dispneia () fadiga () outros. Qual (is)?

Foi realizada alguma intervenção após o evento adverso? Qual? _____

Ciclo 14 Data ____/____/____ ciclo Data ____/____/____ exame

Quimioterápico (dose) (quando for administrado em conjunto com o trastuzumabe): _____

Trastuzumabe (dose): _____

Foi administrado algum medicamento profilático? Qual (is)?

Hb: _____ GB: _____ Ht: _____ Plaquetas: _____ Neutrófilos _____
 TGO: _____ TGP: _____ Bilirrubina: _____ Na: _____
 Urina tipo I: _____
 Uréia: _____ Creatinina: _____
 Ecocardiograma _____

Eventos adversos após receber o tratamento com trastuzumab:

() febre ou calafrios durante a primeira infusão () náusea () vômitos () diarreia () dor (mialgia/artralgia) ()
 constipação () insônia () sonolência () cefaleia () dispneia () fadiga () outros. Qual (is)?

Foi realizada alguma intervenção após o evento adverso? Qual? _____

Ciclo 15 Data ____/____/____ ciclo Data ____/____/____ exame

Quimioterápico (dose) (quando for administrado em conjunto com o trastuzumabe): _____

Trastuzumabe (dose): _____

Foi administrado algum medicamento profilático? Qual (is)?

Hb: _____ GB: _____ Ht: _____ Plaquetas: _____ Neutrófilos _____
 TGO: _____ TGP: _____ Bilirrubina: _____ Na: _____
 Urina tipo I: _____
 Uréia: _____ Creatinina: _____
 Ecocardiograma _____

Eventos adversos após receber o tratamento com trastuzumab:

() febre ou calafrios durante a primeira infusão () náusea () vômitos () diarreia () dor (mialgia/artralgia) ()
 constipação () insônia () sonolência () cefaleia () dispneia () fadiga () outros. Qual (is)?

Foi realizada alguma intervenção após o evento adverso? Qual? _____

Ciclo 16 Data ___/___/___ ciclo Data ___/___/___ exame

Quimioterápico (dose) (quando for administrado em conjunto com o trastuzumabe): _____

Trastuzumabe (dose): _____

Foi administrado algum medicamento profilático? Qual (is)? _____

Hb: _____ GB: _____ Ht: _____ Plaquetas: _____ Neutrófilos _____

TGO: _____ TGP: _____ Bilirrubina: _____ Na: _____

Urina tipo I: _____

Uréia: _____ Creatinina: _____

Ecocardiograma _____

Eventos adversos após receber o tratamento com trastuzumab:

() febre ou calafrios durante a primeira infusão () náusea () vômitos () diarreia () dor (mialgia/artralgia) () constipação () insônia () sonolência () cefaleia () dispneia () fadiga () outros. Qual (is)? _____

Foi realizada alguma intervenção após o evento adverso? Qual? _____

Ciclo 17 Data ___/___/___ ciclo Data ___/___/___ exame

Quimioterápico (dose) (quando for administrado em conjunto com o trastuzumabe): _____

Trastuzumabe (dose): _____

Foi administrado algum medicamento profilático? Qual (is)? _____

Hb: _____ GB: _____ Ht: _____ Plaquetas: _____ Neutrófilos _____

TGO: _____ TGP: _____ Bilirrubina: _____ Na: _____

Urina tipo I: _____

Uréia: _____ Creatinina: _____

Ecocardiograma _____

Eventos adversos após receber o tratamento com trastuzumab:

() febre ou calafrios durante a primeira infusão () náusea () vômitos () diarreia () dor (mialgia/artralgia) () constipação () insônia () sonolência () cefaleia () dispneia () fadiga () outros. Qual (is)? _____

Foi realizada alguma intervenção após o evento adverso? Qual? _____

APÊNDICE C

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Avaliação da qualidade de vida das pacientes portadoras de câncer de mama HER2-positivo submetidas ao tratamento com trastuzumabe

Pesquisadores:

Lorena Rocha Ayres (Pesquisadora Responsável)*
Prof. Dr. Leonardo Régis Leira Pereira*
Prof. Dr. Jurandyr Moreira de Andrade**
Profa. Dra. Thais de Oliveira Gozzo***

* Departamento de Ciências Farmacêuticas

Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto - Universidade de São Paulo (FCFRP-USP),
Av. do Café s/n, Campus Universitário, CEP: 14.048-900 Ribeirão Preto – SP, Brasil

Tel: +55 16 3602 4236

Fax: +55 16 3633 1092

E-mail: lorenaayres@usp.br

**Departamento de Ginecologia e Obstetrícia

Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - Universidade de São Paulo (FMRP-USP), Av.
Bandeirantes 3900, Campus Universitário, CEP: 14.048-900 Ribeirão Preto – SP, Brasil

Tel: +55 16 3602 2583

Fax: +55 16 3633 0946

E-mail: jmandrade@usp.br

***Departamento de Enfermagem Materno-Infantil e Saúde Pública

Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto - Universidade de São Paulo (EERP-USP), Av.
Bandeirantes, 3900, Campus Universitário, CEP: 14055-010 - Ribeirão Preto, SP – Brasil

Tel: + 55 16 3602 0533

Fax: +55 16 3602-0518

E-mail: thaisog@eerp.usp.br

LEIA COM ATENÇÃO

Você está sendo convidada a fazer parte voluntariamente de um estudo. Antes de dar seu consentimento como participante, por favor, leia o que está escrito a seguir e peça qualquer esclarecimento que julgar necessário para o seu entendimento.

OBJETIVO DO ESTUDO

Existem diferentes tipos de tratamento para o câncer de mama e a maioria dos medicamentos usados nesses tratamentos pode provocar vários efeitos colaterais como por exemplo náuseas, vômitos, diarreia dentre outros que são bastante incômodos às pacientes. Por causa disso, novos medicamentos que apresentam menos efeitos colaterais estão sendo fabricados nos últimos anos para melhorar o resultado do tratamento, como o medicamento chamado Trastuzumabe (Herceptin®). Seu efeito colateral mais grave é uma possível toxicidade para o coração, mas não é freqüente e durante todo o tratamento são feitos vários exames para prevenir que este efeito ou algum outro efeito ocorra. Porém existem alguns desconfortos relacionados à medicação que não podem ser percebidos através dos exames, por isso é necessário que a paciente seja acompanhada através de questionários, nestes questionários, serão feitas perguntas relacionadas a possíveis incômodos relacionados ao medicamento para que a paciente receba um melhor cuidado. Além disso, Um outro fator muito importante de ser avaliado é a satisfação da paciente em relação ao tratamento e ao seu bem-estar, essa satisfação é chamada de qualidade de vida e tem como objetivo verificar se esse tratamento está realmente trazendo benefícios às pacientes.

Por isso, os pesquisadores: Lorena Rocha Ayres, o Professor Leonardo Régis Leira Pereira, o Dr. Jurandyr Moreira de Andrade e a Professora Thais de Oliveira Gozzo estão fazendo este estudo para entender melhor como o trastuzumabe ajuda no tratamento do câncer de mama e como você se sente quando utiliza este tratamento.

Aproximadamente 30 voluntários participarão do estudo, e todas devem utilizar trastuzumabe.

PROCEDIMENTOS QUE SERÃO REALIZADOS DURANTE O ESTUDO

Se você decidir participar deste estudo, em nada será alterado seu tratamento, você deverá continuar tomando seus medicamentos como de costume, sem nenhuma alteração de dose ou horário.

Serão realizados os seguintes procedimentos:

- Algumas informações sobre sua saúde serão coletadas de seu prontuário para nos ajudar na pesquisa.
- Será utilizado os resultados de seus exames de rotina que constam no seu prontuário, você não necessitará fazer exames adicionais.
- Os efeitos colaterais e a qualidade de vida serão avaliados através de algumas perguntas na forma de um questionário que serão respondidas por você nos dias de seu retorno para fazer a medicação. Os efeitos colaterais serão avaliados em todos os ciclos do

As entrevistas serão feitas nos dias em que você for ao hospital para fazer seu tratamento, portanto não irá alterar em nada as visitas ao Hospital. Podem participar do estudo pacientes acima de 18 anos de idade, em tratamento para o câncer de mama em uso de trastuzumabe. A pesquisadora Lorena Rocha Ayres, responsável pelo estudo, é quem irá fornecer a você as informações necessárias pelo estudo.

RISCOS E DESCONFORTOS

Esta pesquisa não oferece riscos e nem desconfortos, pois ela não irá alterar em nada o tratamento da paciente.

BENEFÍCIOS ESPERADOS

A sua participação no estudo fornecerá informações que poderão ser úteis no tratamento do câncer de mama em geral e para as pacientes que também utilizarão o trastuzumabe.

CUSTOS

A sua participação no estudo não irá gerar nenhum custo financeiro para você nem para o hospital.

COMPENSAÇÃO EM RELAÇÃO A POSSÍVEIS DANOS

Este estudo não lhe causará nenhum dano, pois se trata de um estudo observacional, onde serão utilizados apenas questionários.

LIBERDADE DE PARTICIPAÇÃO OU RETIRADA DO CONSENTIMENTO

A participação neste estudo é totalmente voluntária. Se você não desejar participar, isto não lhe causará qualquer situação desconfortável ou prejuízo na forma como você recebe o seu tratamento. Além disto, você poderá a qualquer momento durante a pesquisa retirar o seu consentimento e sair do estudo sem também qualquer prejuízo. **E caso os pesquisadores participantes do estudo e o Comitê de Ética julguem necessário suspender sua participação na pesquisa isso será realizado, mesmo sem o seu consentimento, levando sempre em consideração o seu bem-estar e a sua segurança.**

PRIVACIDADE E ACESSO DOS DADOS

Você terá a garantia do sigilo que assegure a sua privacidade quanto aos dados confidenciais envolvidos na pesquisa. Os resultados do estudo serão publicados na forma de artigos científicos, sejam eles favoráveis ou não, e a sua identidade permanecerá anônima. É permitido a você o acesso

aos seus dados do estudo e documentos médicos. Serão cumpridas as regulamentações da resolução 196/1996 do Conselho Nacional de Saúde.

DIREITO AS INFORMAÇÕES E PESSOAS PARA CONTATO

Para responder a qualquer pergunta e eventuais esclarecimentos relativos ao estudo, você pode contatar os pesquisadores Lorena Rocha Ayres, Leonardo Régis Leira Pereira e Jurandyr Moreira de Andrade, no Departamento de Ginecologia e Obstetrícia do Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto, pelo telefone (016) 3602 2583, ou no Departamento de Ciências Farmacêuticas da Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto, pelo telefone (016) 3602 4236.

Para responder dúvidas sobre os seus direitos, como voluntário que participa de uma pesquisa, você pode contatar o Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto, pelo telefone (016) 3602 2228.

CONSENSO INFORMADO

Este consento informado contém importantes informações que lhe permitem decidir se deseja participar deste estudo. Se existe ainda qualquer dúvida, procure os pesquisadores Lorena Rocha Ayres, Leonardo Régis Leira Pereira, Jurandyr Moreira de Andrade e Thais de Oliveira Gozzo para os esclarecimentos.

Você declara de ter lido e compreendido as informações. Os procedimentos do estudo e informações relativas ao medicamento, riscos, benefícios e garantias foram explicados adequadamente. Em base das informações que lhe foram dadas, você aceita participar voluntariamente e livremente, dando o seu próprio consentimento.

Assinatura do Consentimento

Eu, _____, declaro ter lido e compreendido todas as informações relativas ao estudo e aceito espontaneamente e livremente participar desta pesquisa. Recebi uma cópia deste documento, assinada pela pesquisadora responsável, e tive a oportunidade de discuti-lo com a mesma.

Ribeirão Preto, ____/____/____

Assinatura

Lorena Rocha Ayres - 992.441.601-53

Leonardo Régis Leira Pereira - 265.837.028-86

Jurandyr Moreira de Andrade - 744.833.408-59

Thais de Oliveira Gozzo- 254.134.048-67