

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

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.

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 (YOULDEN, 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 biópsia (BRASIL, 2004). O material coletado durante a biópsia permite a realização do exame histopatológico, o qual contribui para a classificação do tumor segundo o tipo histológico e conseqüentemente, 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
IIA	T0	N1	M0
	T1	N1	M0
	T2	N0	M0
IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
IIIA	T0	N2	M0
	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1	M0
	T3	N2	M0
IIIB	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
IIIC	T4	N2	M0
	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 conseqüentemente 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 conseqüentemente 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

antraciclinas 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 subseqüentes (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 sobrevivência 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 Européia 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 conseqüências 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 conseqüente 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 cardiotoxíco 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.

Tento 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.

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 Européia 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 oncología 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.