

FLÁVIA CAMPOS BARCELOS

**VIGILÂNCIA ATIVA DE REAÇÕES ADVERSAS A
ANTINEOPLÁSICOS: PROPOSTA DE CUIDADO
FARMACÊUTICO NO TRATAMENTO DO CÂNCER DE MAMA**

RIO DE JANEIRO

2018

FLÁVIA CAMPOS BARCELOS

**VIGILÂNCIA ATIVA DE REAÇÕES ADVERSAS A ANTINEOPLÁSICOS:
PROPOSTA DE CUIDADO FARMACÊUTICO NO TRATAMENTO DO
CÂNCER DE MAMA**

Dissertação de mestrado profissional apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciência e Tecnologia Farmacêutica da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal do Rio de Janeiro, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Ciências Farmacêuticas.

Orientadora: Prof^a Dr^a Elisangela da Costa Lima

Coorientadora: Prof^a Dr^a Guacira Corrêa de Matos

Rio de Janeiro

2018

FLÁVIA CAMPOS BARCELOS

**VIGILÂNCIA ATIVA DE REAÇÕES ADVERSAS A ANTINEOPLÁSICOS:
PROPOSTA DE CUIDADO FARMACÊUTICO NO TRATAMENTO DO
CÂNCER DE MAMA**

Dissertação de mestrado profissional apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciência e Tecnologia Farmacêutica da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal do Rio de Janeiro, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Ciências Farmacêuticas

Aprovada em 29 de junho de 2018.

Orientadora:

Profª Drª Elisângela da Costa Lima, Faculdade de Farmácia, UFRJ

Coorientadora:

Profª Drª Guacira Corrêa de Matos, Faculdade de Farmácia, UFRJ

Banca Examinadora:

Prof Dr Thiago Botelho Azeredo, Faculdade de Farmácia, UFRJ

Prof Dr Luis Maurício Trambaioli da Rocha e Lima, Faculdade de Farmácia, UFRJ

Dr Mário Jorge Sobreira da Silva, Instituto Nacional de Câncer, MS

À minha mãe, Ilazir Barcelos, que durante o período de elaboração deste trabalho enfrentou sua segunda batalha contra o câncer de mama.

AGRADECIMENTOS

À Profª Drª Elisângela da Costa Lima, pela sua dedicação e infinita paciência e generosidade, me orientando, desde o início, quando a procurei ainda sem muita ideia do que queria e poderia fazer no Mestrado Profissional, até os momentos finais dessa jornada. Foram muitos os desafios e dificuldades... Mas seu preparo, amparo e incentivo constantes foram essenciais para que todos os obstáculos fossem superados a seu tempo. Minha eterna gratidão pelo seu voto de confiança, pela sensibilidade em perceber meus bloqueios, encorajar mudanças e caminhar comigo ao longo desses dois longos e intensos anos.

À Profª Drª Guacira Corrêa de Matos, pela sua imprescindível colaboração na orientação deste trabalho diante de sua vasta experiência no campo da Farmacovigilância, sempre com a serenidade, paciência e leveza que lhe são peculiares.

Ao Prof. Dr. Thiago Botelho Azeredo, pelas numerosas contribuições nas duas bancas de acompanhamento, tão necessárias para o amadurecimento e desenvolvimento dessa dissertação, mas, especialmente, pela sua grande *expertise* com o Modelo Lógico - ferramenta útil e essencial para estruturação das ideias que alavancaram a proposição de ações com o potencial de promover mudanças no cenário atual, que se pretende modificar.

Ao Dr. Mário Jorge Sobreira da Silva, por me abrir os olhos em relação às potencialidades clínicas relativas ao tema da segurança do paciente e farmacovigilância em oncologia. Agradeço pelo seu exemplo de vida e dedicação, pelo estímulo ao crescimento profissional de todos os farmacêuticos do INCA, pelo seu apoio e carinho, por mim e por este trabalho, mesmo diante de sua tão grande agenda de compromissos e muitas responsabilidades.

Às farmacêuticas Maria Fernanda Barbosa, Priscila Helena Figueira Marietto e Liliane Rosa Alves Manacas, grandes amigas e incentivadoras que me encorajam, diariamente, a alçar vôos cada vez mais altos. Se hoje tenho coragem de ousar transpor barreiras que parecem invencíveis no âmbito profissional, com calma, paciência e capacidade de argumentação, devo a vocês.

Às farmacêuticas Maely Peçanha Fávero Retto e Elaine Lazzaroni Moraes, que tanto me inspiram e motivam com sua capacidade de equilibrar a atuação clínica na assistência com a continuidade dos estudos em oncologia.

À toda equipe do Serviço de Farmácia do INCA (HCIII/IV), em especial às farmacêuticas da quimioterapia Flávia Axelband e Luana do Amaral Brasileiro, que contribuíram com sugestões e ideias para a elaboração dos procedimentos e materiais educativos especialmente desenvolvidos para as pacientes em tratamento quimioterápico do câncer de mama.

Aos amigos do Serviço de Farmácia do Hospital Universitário Gaffrée e Guinle/UNIRIO, que sofreram o impacto direto causado pela minha ausência em razão da licença sem vencimentos, solicitada e prontamente concedida, para que eu pudesse, enfim, me dedicar ao Mestrado, projeto profissional e pessoal muito antigo (quase dez anos!) e que vinha sendo constantemente adiado...

À equipe do Observium/Faculdade de Farmácia-UFRJ, onde desenvolvi parte deste trabalho, em especial à aluna de Iniciação Científica Beatriz Marinho Silva Romão, pela sua contribuição com as pesquisas em literatura.

Ao INCA, pela oportunidade de crescimento profissional e pessoal diários.

Aos meus pais, Ilazir e Ronaldo Barcelos, pelo permanente estímulo e inúmeros esforços empregados ao longo desses dois anos de muita dedicação aos estudos e longas ausências em família. Agradeço, em especial, por me ajudarem a cuidar do neto enquanto eu me envolvia em processos tão diversos e distantes da maternidade.

Ao meu marido, Alexandre Hiroyuki Kubota, pela paciência, cuidado e compreensão nos momentos de dificuldade, exaustão e muito trabalho, dentro e fora de casa, o que reduziu, inevitavelmente, nosso tempo de convivência e lazer durante esses anos. Foram muitas noites, madrugadas e finais de semana em frente ao computador e em meio a livros e artigos, que agora chegam ao final. Obrigada pela parceria!

Ao meu querido filho Pedro Barcelos Kubota, essa força que me impulsiona diariamente na direção dos meus sonhos e projetos de vida - pessoais e profissionais - sempre com seu jeitinho responsável, compreensivo e companheiro, diante de uma mãe tão “ocupada” e que “trabalha muito”, como ele mesmo costuma dizer.

E por último, mas não menos importante, a Deus, grande mestre e amigo, por me conceder luz nas noites sem ideias, ânimo nas horas de esgotamento (físico e emocional), calma e serenidade nos muitos momentos de ansiedade vivenciados durante o período de esforço intelectual e muita dedicação para a concretização deste trabalho.

A um grupo de farmacêuticas comprometidas com a qualidade do cuidado e segurança do paciente oncológico caberá o desafio da implantação de um novo serviço clínico farmacêutico direcionado, exclusivamente, às necessidades das pacientes em tratamento quimioterápico para o câncer de mama. Se conseguirmos contribuir, em qualquer grau, para a segurança e qualidade de vida dessas mulheres durante essa tão importante e delicada fase do seu tratamento, tudo terá valido a pena.

*“Agradeço a todas as dificuldades que enfrentei.
Não fosse por elas, eu não teria saído do lugar”.*
Chico Xavier

*“Mas é preciso ter força
É preciso ter raça
É preciso ter gana, sempre!
Mas é preciso ter manha
É preciso ter graça
É preciso ter sonho, sempre!”.*
Milton Nascimento

RESUMO

BARCELOS, Flávia Campos. **Vigilância ativa de reações adversas a antineoplásicos: proposta de cuidado farmacêutico no tratamento do câncer de mama.** Rio de Janeiro, 2018. Dissertação (Mestrado Profissional) – Faculdade de Farmácia, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2018.

Dentre os diferentes tipos de câncer que acometem a população mundial, o câncer de mama se destaca como a neoplasia de maior incidência e mortalidade em mulheres. A quimioterapia representa uma de suas principais abordagens terapêuticas e exige o equilíbrio contínuo entre seus riscos e benefícios, a fim de obter resultados terapêuticos positivos com qualidade de vida e segurança para o paciente. Assim, ações de farmácia clínica e vigilância ativa de reações adversas a medicamentos (RAM), ao possibilitarem a identificação e o manejo de toxicidades em seus momentos iniciais de apresentação, se revelam estratégicas e essenciais em oncologia. O presente trabalho visou à elaboração de uma proposta de cuidado farmacêutico com base na análise das notificações de suspeitas de RAM aos antineoplásicos utilizados em primeira linha de quimioterapia adjuvante para o câncer de mama no Notivisa - banco de dados em farmacovigilância da ANVISA - e em comparação com os dados extraídos do VigiBase (base de dados internacional da UMC/OMS). Os resultados apontaram para a predominância das notificações envolvendo os taxanos docetaxel e paclitaxel no Notivisa (71,7%). Do total de suspeitas de RAM notificadas (n=7.302), 8,3% (n=606) foram consideradas graves. O paclitaxel se destacou pelo seu maior envolvimento em RAM consideradas graves (n=222/606), dentre as quais, predominaram distúrbios de origem imune, em especial reações de hipersensibilidade e reações anafiláticas/choque anafilático. Adicionalmente, a tendência à notificação de reações adversas de características infusionais ao paclitaxel, docetaxel e carboplatina também pôde ser observada no banco Notivisa estudado. A comparação dos perfis de notificação de cada medicamento (Notivisa *versus* VigiBase) sugeriu um quadro de subnotificação no banco nacional. A partir dos resultados de pesquisa, foi elaborada uma proposta de cuidado farmacêutico, com foco no monitoramento de RAM em quimioterapia, com o objetivo de contribuir para a segurança do paciente e aprimoramento das atividades de farmácia clínica e farmacovigilância em oncologia.

Descritores: Reação adversa a medicamento, farmacovigilância, cuidado farmacêutico, câncer de mama.

ABSTRACT

BARCELOS, Flávia Campos. **Active surveillance of adverse drug reactions to antineoplastic agents: proposal of pharmaceutical care in breast cancer treatment.** Rio de Janeiro, 2018. Dissertação (Mestrado Profissional) – Faculdade de Farmácia, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2018.

Among the different types of cancer that affect the world population, breast cancer stands out as the neoplasm of higher incidence and mortality in women. As one of its main therapeutic approaches, chemotherapy requires a continuous balance of its risks and benefits, in order to achieve optimal therapeutical results with patient safety. Thus, clinical pharmacy actions and active surveillance of adverse reactions (ADR) are considered strategic and essential, as early identification and management of toxicities can generate positive outcomes in chemotherapy and quality of life. The present work aimed at the elaboration of a pharmaceutical care proposal based on the analysis of suspected ADRs reports to antineoplastics used in first line adjuvant treatment for breast cancer in Notivisa - ANVISA pharmacovigilance database - in comparison to data extracted from Vigibase (UMC / WHO international database). The results pointed out the predominance of reports involving docetaxel and paclitaxel (71.7%). Of the total number of suspected ADRs reported (n = 7,302), 8.3% (n=606) were considered severe. Paclitaxel was notable for its greater involvement in severe ADR (n = 222), in which immune disorders (hypersensitivity reactions and anaphylactic reactions) predominated. There was a greater tendency to report adverse reactions related to infusion to paclitaxel, docetaxel and carboplatin in Notivisa. In addition, the comparison of report profiles for each drug (Notivisa versus Vigibase) suggested a greater context of underreporting in the national bank. Based on the research results, a pharmaceutical care proposal was developed with a focus on the monitoring ADR of patients undergoing chemotherapy, which may contribute to patient safety and enhancement of clinical pharmacy and pharmacovigilance activities in oncology.

Key words: Adverse drug reaction, pharmacovigilance, pharmaceutical care, breast cancer.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária

ASCO- *American Society of Clinical Oncology*

CACON- Centro de Assistência de Alta Complexidade em Oncologia

CFF – Conselho Federal de Farmácia

CIOMS – *Council for International Organizations of Medical Sciences*

CTCAE – *Common Terminology Criteria for Adverse Events*

EAM – Evento adverso a medicamento

HER2– Fator de crescimento epidérmico humano do tipo 2

IARC– *International Agency for Research on Cancer*

ICPS – Classificação Internacional de Segurança do Paciente

INCA – Instituto Nacional de Câncer

ISMP – Instituto para Práticas Seguras no Uso de Medicamento

MedDRA- *Medical Dictionary for Regulatory Activities*

MS – Ministério da Saúde

NCCN – *National Comprehensive Cancer Network*

NCI – *National Cancer Institute*

Notivisa – Sistema de Notificação em Vigilância Sanitária

OMS – Organização Mundial da Saúde

PNSP – Programa Nacional de Segurança do Paciente

ProFar – Programa de Suporte ao Cuidado Farmacêutico na Atenção à Saúde

PRM – Problema relacionado a medicamento

RAM – Reação adversa a medicamento

RE – Receptor de estrogênio

RI – Reações infusionais

RP – Receptor de progesterona

SNVS – Sistema Nacional de Vigilância Sanitária

SOBRAFO – Sociedade Brasileira de Farmacêuticos em Oncologia

SOC – *System Organ Class*

SUS – Sistema Único de Saúde

TNM – Classificação tumoral por tamanho, comprometimento nodal e metástase

UFARM– Unidade de Farmacovigilância

UNACON– Unidade de Assistência de Alta Complexidade em Oncologia

WHO-ART– *World Health Organization- Adverse Drug Reaction Terminology*

LISTA DE FIGURAS

Figura 1- Estimativas GLOBOCAN de casos novos dos tipos de câncer mais frequentes na população mundial.....	19
Figura 2- Necessidades de saúde do paciente, família e comunidade e serviços farmacêuticos correspondentes	43
Figura 3 - Fluxograma das etapas de estudo envolvendo as bases de dados Notivisa e VigiBase	50
Figura 4 - Etapas do processo de obtenção do banco de dados de interesse (“planilha filha”), extraído a partir do banco original Notivisa	52
Figura 5 - Representação esquemática dos componentes de um Modelo Lógico	55
Figura 6- Distribuição percentual das notificações por ano. Brasil, 2008 a 2013	58
Figura 7- Distribuição percentual do número de eventos por notificação segundo cada medicamento. Brasil, 2008 a 2013	62
Figura 8- Distribuição do total de reações adversas graves por tipo de desfecho segundo cada medicamento. Brasil, 2008 a 2013	63
Figura 9 - Distribuição comparativa do percentual de reações adversas à carboplatina notificadas no Notivisa (2008 a 2013) e Vigibase (1968 a 2017)	85
Figura 10- Distribuição comparativa do percentual de reações adversas à ciclofosfamida notificadas no Notivisa (2008 a 2013) e Vigibase (1968 a 2017)	86
Figura 11- Distribuição comparativa do percentual de reações adversas ao docetaxel notificadas no Notivisa (2008 a 2013) e Vigibase (1968 a 2017)	87
Figura 12- Distribuição comparativa do percentual de reações adversas à doxorubicina notificadas no Notivisa (2008 a 2013) e Vigibase (1968 a 2017)	88
Figura 13- Distribuição comparativa do percentual de reações adversas ao paclitaxel notificadas no Notivisa (2008 a 2013) e Vigibase (1968 a 2017)	89
Figura 14 - Distribuição comparativa do percentual de reações adversas ao tratuzumabe notificadas no Notivisa (2008 a 2013) e Vigibase (1968 a 2017)	90
Figura 15 – Primeira etapa de elaboração do Modelo Lógico: explicação do problema e estabelecimento de relações de causalidade	91
Figura 16- Primeira etapa de elaboração do Modelo Lógico (continuação): estabelecimento das referências básicas do programa.....	92

Figura 17- Estrutura final do Modelo Lógico INCA para o acompanhamento farmacêutico de toxicidades/reações adversas em quimioterapia	93
Figura 18- Identificação dos fatores relevantes de contexto para o modelo idealizado .	94
Figura 19- Serviços clínicos farmacêuticos direcionados às necessidades do paciente em quimioterapia	95
Figura 20- Fluxograma da Etapa 1 – Orientação farmacêutica a pacientes em início de quimioterapia adjuvante	96
Figura 21- Fluxograma da Etapa 2- Acompanhamento farmacoterapêutico para pacientes em tratamento adjuvante com docetaxel e paclitaxel, após ciclos de AC	97

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Fatores de risco para o desenvolvimento de câncer de mama.....	24
Quadro 2- Estadiamento do câncer de mama por grupamentos TNM	25
Quadro 3- Classificação de risco de recorrência dos tumores malignos de mama.....	26
Quadro 4- Medicamentos comumente utilizados no tratamento do câncer de mama	28
Quadro 5- Protocolos de tratamento adjuvante do câncer de mama segundo os Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas em Oncologia/MS	29
Quadro 6 - Protocolos INCA para o tratamento adjuvante do câncer de mama	30
Quadro 7- Características das reações adversas a medicamentos- Tipos A e B.....	33
Quadro 8- Principais toxicidades relacionadas ao tratamento quimioterápico.....	35
Quadro 9- Toxicidades mais frequentes no tratamento quimioterápico adjuvante do câncer de mama	36
Quadro 10- Graduação de eventos adversos em oncologia de acordo com o CTCAE ...	40
Quadro 11- Exemplo da classificação CTCAE para o evento Insuficiência Cardíaca.....	41
Quadro 12- Descrição dos casos de óbitos e reações adversas a estes relacionados no Notivisa. Brasil, 2008 a 2013	64
Quadro 13- Reações adversas mais comuns à carboplatina e suas respectivas frequências no Notivisa (n=214). Brasil, 2008 a 2013	66
Quadro 14- Suspeitas de RAM à carboplatina no Notivisa que não constam em bula (n=297). Brasil, 2008 a 2013.....	67
Quadro 15- Reações adversas mais comuns à ciclofosfamida e suas respectivas frequências no Notivisa. Brasil, 2008 a 2013	69
Quadro 16- Suspeitas de RAM à ciclofosfamida no Notivisa que não constam em bula. Brasil, 2008 a 2013	70
Quadro 17- Reações adversas mais comuns ao docetaxel e suas respectivas frequências no Notivisa. Brasil, 2008 a 2013	72
Quadro 18- Suspeitas de RAM ao docetaxel no Notivisa que não constam em bula. Brasil, 2008 a 2013	73

Quadro 19- Reações adversas mais comuns à doxorubicina e suas respectivas frequências no Notivisa. Brasil, 2008 a 2013	75
Quadro 20- Suspeitas de RAM relacionados à doxorubicina no Notivisa que não constam em bula. Brasil, 2008 a 2013.....	76
Quadro 21- Reações adversas mais comuns ao paclitaxel e suas respectivas frequências no Notivisa. Brasil, 2008 a 2013	78
Quadro 22- Suspeitas de RAM ao paclitaxel no Notivisa que não constam em bula. Brasil, 2008 a 2013	79
Quadro 23- Reações adversas mais comuns ao trastuzumabe e suas respectivas frequências no Notivisa. Brasil, 2008 a 2013	81
Quadro 24- Eventos relacionados ao trastuzumabe no Notivisa que não constam em bula. Brasil, 2008 a 2013	82
Quadro 25- Material educativo e formulários desenvolvidos para uso durante a Etapa 1- consultas de Orientação Farmacêutica em quimioterapia adjuvante.....	98
Quadro 26- Material educativo e formulários desenvolvidos para a Etapa 2- Acompanhamento Farmacoterapêutico com taxanos (pós-AC).....	99

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Distribuição proporcional dos cinco tipos de câncer mais incidentes, por sexo, excetuando-se os casos de câncer de pele do tipo não melanoma. Brasil, 2017	21
Tabela 2 -Distribuição das notificações envolvendo mulheres em uso dos medicamentos de interesse, por faixa etária. Brasil, 2008 a 2013	58
Tabela 3- Distribuição das notificações por macrorregião, unidade da federação e CACON/UNACON. Brasil, 2008 a 2013.....	59
Tabela 4 - Distribuição das notificações por tipo de instituição notificadora. Brasil, 2008 a 2013	60
Tabela 5 - Distribuição das notificações por tipo de neoplasia. Brasil, 2008 a 2013.....	60
Tabela 6 – Distribuição de notificações e suspeitas de RAM por medicamento. Brasil, 2008 a 2013	61
Tabela 7- Distribuição das reações adversas por medicamento, segundo sua gravidade. Brasil, 2008 a 2013	62
Tabela 8 – Distribuição de suspeitas de RAM graves à carboplatina no Notivisa. Brasil, 2008 a 2013	65
Tabela 9- Distribuição de suspeitas de RAM graves à ciclofosfamida no Notivisa. Brasil, 2008 a 2013	68
Tabela 10- Distribuição de suspeitas de RAM graves ao docetaxel no Notivisa. Brasil, 2008 a 2013	71
Tabela 11- Distribuição de suspeitas de RAM graves à doxorubicina no Notivisa. Brasil, 2008 a 2013	74
Tabela 12- Distribuição de suspeitas de RAM graves ao paclitaxel no Notivisa. Brasil, 2008 a 2013	77
Tabela 13- Distribuição de suspeitas de RAM graves ao trastuzumabe no Notivisa. Brasil, 2008 a 2013	80
Tabela 14- Distribuição das notificações de suspeitas de RAM quanto à origem e tempo no mercado no VigiBase, 1968 a 2017.....	83
Tabela 15- Distribuição de notificações de suspeitas de reação adversa por medicamento no VigiBase, 1968 a 2017.....	84

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	17
2. REFERENCIAL TEÓRICO	19
2.1 Epidemiologia do câncer.....	19
2.1.1 Epidemiologia do câncer no Brasil	20
2.2 A assistência oncológica pública no Brasil e o papel do INCA	22
2.3 O câncer de mama.....	23
2.3.1 Biologia e etiologia	23
2.3.2 Tipos de câncer de mama.....	24
2.3.3 Tratamento do câncer de mama	26
2.4.1. Conceitos relacionados à segurança no uso de medicamentos	32
2.4.2 Tipos de reações adversas a medicamentos	33
2.4.3 Reações adversas à quimioterapia.....	34
2.5 Farmacovigilância.....	38
2.5.1 Investigação em farmacovigilância com foco na oncologia	39
2.6 Farmácia Clínica em Oncologia.....	41
2.6.1 Panorama atual das atividades farmacêuticas voltadas para o cuidado em quimioterapia no INCA-HCIII	45
3. JUSTIFICATIVA	47
4. OBJETIVOS	48
4.1 Objetivo geral.....	48
4.2 Objetivos específicos	48
5. METODOLOGIA	49
5.1 Estudo descritivo.....	49
5.2 Elaboração de um programa de Farmácia Clínica com foco na segurança em quimioterapia	54
5.3 Questões éticas.....	57
6. RESULTADOS	58
6.1 Notificações ao Notivisa	58
6.2 Notificações no VigiBase/OMS.....	83
6.3 Análise comparativa das notificações Notivisa/MS versus VigiBase/OMS.....	85
6.4 Modelo Lógico para implantação do cuidado farmacêutico em quimioterapia no INCA.....	91
7. DISCUSSÃO	100
7.1 Análise das notificações do Notivisa	100
7.2 Definição do modelo lógico para implantação do cuidado farmacêutico em quimioterapia	104
8. CONCLUSÃO	108
9. PERSPECTIVAS	109
10. REFERÊNCIAS	110
11. APÊNDICE	
PROCEDIMENTO OPERACIONAL PADRÃO - ACOMPANHAMENTO FARMACOTERAPÊUTICO DE PACIENTES EM QUIMIOTERAPIA	121
12. ANEXOS	153
Anexo A – Grupo de trabalho para elaboração do modelo lógico	153
Anexo B - Resumos enviados para congressos	154
Anexo C - Prêmio SOBRAFO de incentivo à pesquisa	158

Anexo D - Capítulo de livro a ser publicado	159
--	------------

1. INTRODUÇÃO

O câncer representa a segunda principal causa de morbidade e mortalidade em todo o mundo, atrás apenas das doenças cardiovasculares. Tal perfil de saúde, encontra-se especialmente relacionado às transições epidemiológicas e demográficas globais, com ênfase no crescimento e envelhecimento da população e seus hábitos e estilos de vida (Ferlay *et al.*, 2015).

A Organização Mundial da Saúde (OMS) indica que os países de baixo e médio desenvolvimento tendem a ser os mais afetados pelo progressivo aumento da carga de câncer, uma vez que mais da metade dos novos casos e cerca de dois terços de óbitos em decorrência da doença ocorrem nessas localidades (Ferlay *et al.*, 2015).

Dentre os diferentes tipos de câncer, o de mama se destaca como o segundo mais incidente na população como um todo (atrás apenas da neoplasia de pulmão) e o mais frequente entre as mulheres (IARC, 2014).

Representando uma importante abordagem no tratamento do câncer, a quimioterapia consiste na utilização de agentes antineoplásicos, isoladamente, ou em combinação (mais usual) sob a forma de diferentes protocolos quimioterápicos (Skeel, 2016).

No entanto, diante de sua grande capacidade de provocar reações adversas (RAM), seu uso requer cautela, controle e monitoramento durante todo o tratamento, a fim de garantir o constante equilíbrio entre seus riscos e benefícios (Belachew *et al.*, 2016).

As reações adversas a agentes antineoplásicos podem ocorrer em maior ou menor grau de intensidade, de forma aguda ou crônica, precoce ou tardia. Náuseas, vômitos, mucosite e alopecia são distúrbios usualmente precoces, ou seja, manifestados no início do tratamento, enquanto reações que acometem órgãos vitais, como o coração, pulmões e sistema nervoso central/periférico, podem se apresentar ao longo de dias, meses, ou até mesmo anos em decorrência dos potenciais efeitos cardiotóxicos, pneumotóxicos e neurotóxicos de certos tipos de medicamentos e esquemas terapêuticos (Di Maio *et al.*; 2016).

Assim, o conhecimento acerca do perfil de segurança dos diferentes medicamentos antineoplásicos utilizados no tratamento quimioterápico possibilita a prevenção, identificação e manejo de reações/toxicidades em seus momentos iniciais de apresentação, oportunizando a minimização do risco e a obtenção dos melhores resultados terapêuticos possíveis em oncologia (Bayraktar-Ekincioglu e Kucuk, 2018).

Ao longo das últimas décadas, os significativos progressos no tratamento do câncer têm conduzido o farmacêutico oncológico na direção de práticas cada vez mais centradas no paciente e nas suas necessidades relacionadas à farmacoterapia (Shank *et al.*, 2015; Holle e Boehnke, 2014).

Contudo, no Brasil, as atividades de farmácia clínica em oncologia ainda se encontram em desenvolvimento, exigindo habilidades, novas responsabilidades e maior capacitação profissional (Visacri *et al.*, 2014).

Ciente das necessidades de ampliação da atuação clínica farmacêutica no país, em especial quanto à padronização dos seus processos de trabalho e ao desenvolvimento de competências, o Conselho Federal de Farmácia (CFF) lançou recentemente o Programa de Suporte ao Cuidado Farmacêutico na Atenção à Saúde (ProFar®), com o objetivo de nortear e estimular a prática dos diferentes tipos de serviços clínicos no Brasil (CFF, 2016).

Pacientes em quimioterapia, ao representarem um grupo fragilizado e comumente debilitado, em uso de muitos medicamentos (polifarmácia) e complexos regimes terapêuticos, associados a um grande número de eventos adversos, se destacam como grandes beneficiários da prática da farmácia clínica (Shank *et al.*, 2015).

No Instituto Nacional de Câncer (INCA) - Unidade III (HCIII), instituição de referência para o tratamento de câncer de mama no Brasil, as atividades clínicas do farmacêutico ainda não se encontram estruturadas e sistematizadas, limitando-se à avaliação e validação das prescrições de quimioterapia para garantia da segurança na manipulação e administração dos medicamentos na Central de Quimioterapia, sem contato direto com as pacientes.

Assim, este trabalho teve como objeto a proposição de um modelo para a realização de atividades clínicas em quimioterapia, com foco especial no monitoramento das reações adversas a medicamentos (RAM) utilizados no tratamento do câncer de mama.

Através do desenvolvimento de um plano de cuidados farmacêuticos voltados para a identificação, prevenção e manejo de RAM, sobretudo daquelas consideradas graves, em seus momentos iniciais de apresentação, espera-se contribuir para o aumento da segurança em oncologia e para a melhoria da qualidade de vida das pacientes.

Ademais, estima-se que a atuação do farmacêutico de uma forma mais próxima à equipe multiprofissional, seja também capaz de garantir que situações como: reduções de doses, alterações de protocolos (linhas de quimioterapia) e interrupção do tratamento, em decorrência de seus efeitos adversos graves (limitação de toxicidade), sejam minimizadas, favorecendo o alcance de resultados terapêuticos cada vez melhores em quimioterapia.

2. REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 Epidemiologia do câncer

Por se tratar de um relevante problema de saúde pública, o câncer tem sido alvo de um grande número de pesquisas e altos investimentos em políticas internacionais voltadas para seu controle, prevenção e tratamento (Jemal *et al.*, 2011; Torre *et al.*, 2015).

De acordo com a Agência Internacional de Pesquisa sobre o Câncer (IARC), em seu levantamento global –GLOBOCAN 2012 - foi estimada a ocorrência de 14,1 milhões de novos casos e 8,2 milhões de mortes em todo o mundo, projetando-se, para o ano de 2030, um aumento de aproximadamente 21,7 milhões de casos da doença (Ferlay *et al.*, 2015; IARC, 2014).

Para o ano de 2012, estimou-se a ocorrência de 1,8 milhão de casos/ano de câncer de pulmão (neoplasia de maior incidência no cenário mundial), seguida pelo câncer de mama (1,7 milhão), intestino (1,4 milhão) e próstata (1,1 milhão), com perfis bastante diferenciados com relação aos sexos (Ferlay *et al.*, 2015; Torre *et al.*, 2015).

A Figura 1 apresenta as estimativas de casos novos dos tipos de câncer mais frequentes, por sexo, segundo o GLOBOCAN 2012; as neoplasias de pulmão e próstata se revelam mais incidentes na população masculina, ao passo que, entre as mulheres, o câncer de mama obtém grande destaque.

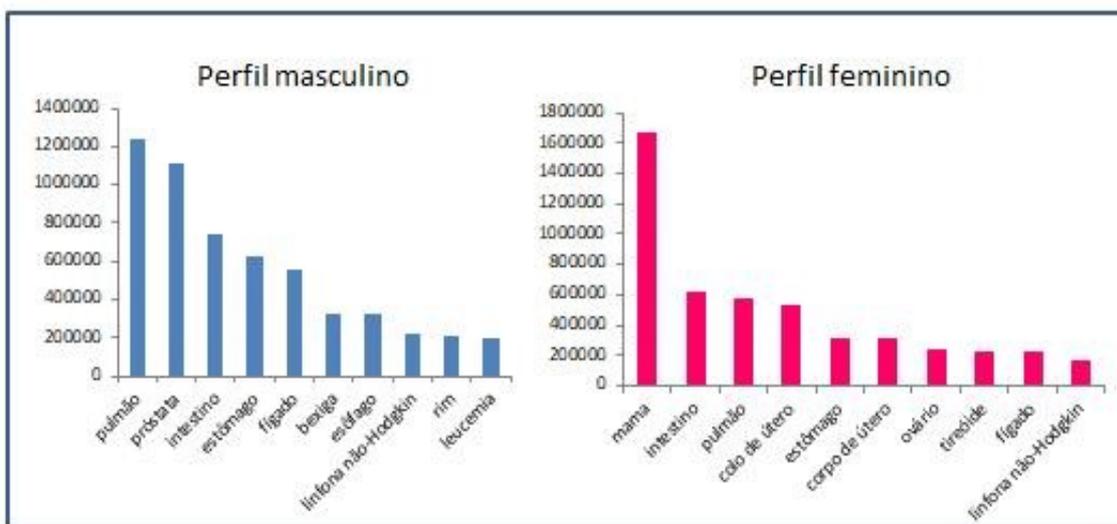


Figura 1- Estimativas GLOBOCAN 2012 de casos novos dos tipos de câncer mais frequentes na população mundial. Fonte: Adaptado de Torre *et al.*, 2015

No entanto, o nível de desenvolvimento econômico de um país é capaz de influenciar diretamente tal perfil de distribuição de doença, sugerindo que fatores associados à urbanização, estilo de vida, prevenção e tratamento parecem estar relacionados (IARC, 2014, Ferlay *et al.*, 2013).

Assim, neoplasias de próstata, pulmão e intestino figuram entre as mais frequentes na população masculina de países mais desenvolvidos, enquanto mama, intestino e de pulmão se destacam na sua população feminina, conforme observado na Figura 1. Atendo-se somente a países de menor desenvolvimento econômico, o perfil de casos novos aponta para tumores mais incidentes de pulmão, fígado e estômago no sexo masculino e tumores mais incidentes de mama, cólo de útero e pulmão no sexo feminino (IARC, 2014, Torre *et al.*, 2015).

Como exposto, o câncer de mama é a neoplasia mais frequente entre as mulheres de todo o mundo, independente do *status* econômico do país. Dados globais estimam que 1,67 milhão de novos casos da doença sejam anualmente diagnosticados, ocasionando 521.900 óbitos, o que representa, respectivamente, 25% de todos os tipos de câncer que acometem a população feminina e 15% das causas de morte entre mulheres de todo o mundo (Ferlay *et al.*, 2015).

De acordo com a OMS, o câncer de mama feminino representa a quinta causa de morte por câncer em geral e a principal causa de morte por câncer em mulheres - apesar de ser uma doença geralmente associada a um quadro de bom prognóstico e sobrevida quando precocemente diagnosticada e tratada (IARC, 2014; Torre *et al.*, 2015).

2.1.1 Epidemiologia do câncer no Brasil

Segundo dados do Instituto Nacional de Câncer (INCA), para o biênio 2018-2019 foi estimada a ocorrência de 600 mil novos casos de câncer por ano no país; 51% destes entre homens e 49% entre as mulheres (INCA, 2017a).

As neoplasias de próstata, pulmão, mama feminina e intestino estão entre as mais frequentes na população brasileira. A Tabela 1 apresenta a distribuição dos cinco tipos de câncer de maior incidência no país (INCA, 2017a).

As neoplasias de próstata, pulmão, mama feminina e intestino são mais incidentes entre os brasileiros. Entretanto, altas taxas de câncer de tumores de cólo de útero, estômago, cavidade oral e tireoide também podem ser observadas no país (INCA, 2017a).

Com relação ao câncer de mama, e ainda para o biênio 2018-2019, são esperados aproximadamente 60 mil novos casos da doença por ano no país, com o risco estimado de 56,33 casos/100 mil mulheres (INCA, 2017a).

Tabela 1- Distribuição proporcional dos cinco tipos de câncer mais incidentes, por sexo, excetuando-se os casos de câncer de pele do tipo não melanoma. Brasil, 2017.

Sexo	Tipos de câncer	Casos (%)
Masculino	Próstata	68.220 (31,7)
	Pulmão	18.750 (8,7)
	Intestino	17.380 (8,1)
	Estômago	13.540 (6,3)
	Cavidade oral	11.200 (5,2)
Feminino	Mama	59.700 (29,5)
	Intestino	18.980 (9,4)
	Cólo de útero	16.370 (8,1)
	Pulmão	16.370 (8,1)
	Tireoide	8.040 (4,0)

Fonte: Adaptado de Estimativas de Incidência de Câncer no Brasil, INCA, 2017a.

Apesar dos recentes avanços no diagnóstico e no tratamento do câncer de mama, observa-se que no Brasil, assim como nos demais países de baixa e média renda, suas taxas de mortalidade permanecem altas; atualmente na ordem de 13,03 óbitos/100 mil mulheres (Lee *et al.*, 2012; Cecilio *et al.*, 2015).

O câncer de mama é considerado uma das prioridades na agenda da Política Nacional de Saúde. Entre as estratégias de ação estabelecidas pelo Ministério da Saúde (MS) para seu enfrentamento, por meio da publicação “*Diretrizes para a Detecção Precoce do Câncer de Mama no Brasil*”, destacam-se: o rastreamento e o diagnóstico precoces por mamografia bienal (para mulheres na faixa de 50 a 69 anos), a capacitação profissional para a avaliação de casos suspeitos e o preparo dos serviços de saúde para o diagnóstico preciso e tratamento especializado (INCA, 2015).

2.2 A assistência oncológica pública no Brasil e o papel do INCA

A Política Nacional para a Prevenção e Controle do Câncer na Rede de Atenção à Saúde das Pessoas com Doenças Crônicas, instituída através da Portaria MS nº 874, de 16 de maio de 2013 e consolidada pela Portaria de Consolidação MS nº2, de 28 de setembro de 2017, estabelece as diretrizes que norteiam a estruturação e prestação dos serviços oncológicos ofertados pelo Sistema Único de Saúde (SUS). Dentre seus principais objetivos destacam-se (Brasil, 2013a; Brasil, 2017a):

- (i) Redução da mortalidade e das incapacidades causadas pelo câncer;
- (ii) Diminuição da incidência de determinados tipos de câncer;
- (iii) Promoção da melhoria da qualidade de vida dos pacientes com câncer por meio de ações de prevenção, detecção precoce, tratamento e cuidados paliativos oncológicos.

Tal política, organizada de forma regionalizada, descentralizada e articulada com o Ministério da Saúde e as Secretarias de Saúde dos Estados, do Distrito Federal e dos Municípios, estabelece que o tratamento do câncer deve ser realizado através de rede especializada, formada por hospitais habilitados como UNACON - Unidade de Assistência de Alta Complexidade em Oncologia – ou CACON - Centro de Assistência de Alta Complexidade em Oncologia ou Serviços de Complexos (Gadelha, 2002).

A diferença entre os termos “centro” e “unidade” consiste na cobertura e abrangência dos serviços ofertados. Assim, os CACON representam estabelecimentos que realizam consultas e exames de acompanhamento, diagnóstico e tratamento oncológico em todas as suas modalidades (cirurgia, radioterapia, quimioterapia e cuidados paliativos) e para todos os tipos de câncer, enquanto os UNACON são hospitais que realizam consultas, exames, diagnósticos e tratamentos apenas das neoplasias mais prevalentes da região, oferecendo, minimamente os tratamentos de cirurgia e quimioterapia, sendo a radioterapia realizada por referência (Gadelha, 2012; Brasil, 2013a).

Portanto, cabe aos UNACON ou CACON a garantia da assistência geral (ambulatorial e hospitalar), especializada e integral ao paciente com câncer no sistema público de saúde brasileiro, observando as exigências apresentadas na Portaria MS nº 458/17, a fim de garantir a qualidade dos serviços de assistência oncológica (Gadelha, 2012; Brasil, 2017b).

Atualmente, existem no país 296 unidades e centros de assistência habilitados para o tratamento do câncer, com cobertura de pelo menos um estabelecimento em cada unidade da federação. No entanto, 46,6% destes (n=138) se concentram na região sudeste (Brasil, 2017b).

No estado do Rio de Janeiro, a rede de atenção oncológica é constituída por 26 estabelecimentos de saúde tipo UNACON e apenas 02 CACON, representados pelo INCA e pelo

Hospital Universitário Clementino Fraga Filho/Universidade Federal do Rio de Janeiro (Brasil, 2017b).

O INCA é considerado o órgão auxiliar do Ministério da Saúde para o desenvolvimento de ações integradas para a prevenção e controle do câncer no país. Assim, além de desenvolver atividades assistenciais médicas-hospitalares na área oncológica, o Instituto também atua em áreas consideradas estratégicas como: (i) prevenção e detecção precoce, (ii) formação de profissionais especializados, (iii) desenvolvimento de pesquisas e (iv) geração de informações epidemiológicas (INCA, 2016a).

Como parte importante da rede de atenção oncológica, O INCA possui atualmente cinco unidades hospitalares de assistência especializada, a saber (INCA, 2016a):

- Centro de Transplante de Medula Óssea (CEMO): responsável pelas neoplasias onco-hematológicas com indicação de transplante de medula óssea;
- Hospital do Câncer I (HCI): atendimento oncológico pediátrico e adulto para o tratamento de diversos tipos de tumores sólidos;
- Hospital do Câncer II (HCII): tratamento exclusivo de cânceres ginecológicos e do tecido ósseo e conectivo;
- Hospital do Câncer III (HCIII): tratamento exclusivo para o câncer de mama;
- Hospital do Câncer IV (HCIV): atendimento a pacientes oriundos de todas as unidades do INCA, sob a forma de cuidados paliativos exclusivos.

2.3 O câncer de mama

2.3.1 Biologia e etiologia

O câncer representa um grupo heterogêneo de doenças caracterizadas pelo crescimento desordenado e descontrolado de células com capacidade de invasão a outros tecidos e estruturas orgânicas (NCI, 2017).

O câncer de mama é considerado uma neoplasia de origem multifatorial pelo envolvimento de fatores biológicos, endócrinos e relacionados à vida reprodutiva e ao comportamento e estilo de vida feminino (Cecilio *et al.*, 2015; OMS, 2006).

A idade representa o principal fator de risco para o câncer de mama feminino, sendo este relativamente raro abaixo dos 35 anos. No entanto, suas taxas de incidência aumentam rápida e progressivamente até os 50 anos e declinam em seguida, devido à marcante participação dos hormônios sexuais femininos no desenvolvimento da doença (Donegan e Spratt, 2004).

Os principais fatores envolvidos na etiologia do câncer de mama se encontram resumidos no Quadro 1.

Quadro 1- Fatores de risco para o desenvolvimento de câncer de mama.

Fatores endócrinos e relacionados à vida reprodutiva feminina	
✓	Nuliparidade
✓	Menarca precoce (inferior a 12 anos)
✓	Primeira gravidez após os 30 anos
✓	Uso de anticoncepcionais orais e terapia de reposição hormonal na menopausa (especialmente por tempo prolongado)
✓	Menopausa tardia (após 55 anos)
Fatores biológicos	
✓	Alta densidade do tecido mamário (razão entre tecido glandular e o tecido adiposo)
Fatores hereditários	
✓	Histórico familiar de câncer de mama e ovários (principalmente quando parentes de primeiro grau apresentam a doença antes dos 50 anos)
✓	Mutações nos genes BRCA1 e BRCA2
Fatores relacionados ao comportamento e estilo de vida	
✓	Sobrepeso, obesidade
✓	Sedentarismo
✓	Consumo de álcool e tabaco
✓	Exposição à radiação ionizante
✓	Urbanização

Fonte: Adaptado de INCA, 2016b, Jemal *et al.*, 2011; IARC, 2014.

2.3.2 Tipos de câncer de mama

Os tumores malignos de mama são em sua grande maioria de origem epitelial, recebendo, assim, a denominação de carcinomas, que a depender de sua localização e extensão de acometimento do tecido mamário, podem ser classificados em ductais ou lobulares, localizados ou infiltrantes (Donegan e Spratt, 2004).

O carcinoma ductal infiltrante, representando pouco mais de 90% de todos os casos diagnosticados, é o tipo mais frequente de câncer de mama (Angulo, 2013).

O estadiamento do tumor pela classificação “TNM” representa uma etapa de suma importância em seu diagnóstico e tratamento, uma vez que permite avaliar aspectos como o tamanho do tumor (“T”), comprometimento linfonodal (“N”) e presença ou ausência de metástases à distância (“M”) que, juntos, estabelecem um panorama capaz de configurar características de maior agressividade e extensão da doença (Donegan e Spratt, 2004).

O Quadro 2 apresenta as possíveis combinações TNM para o estadiamento do câncer de mama.

Quadro 2- Estadiamento do câncer de mama por grupamentos TNM.

Estadiamento	Tamanho do tumor	Comprometimento nodal	Metástase
0	Tis	N0	M0
I	T1	N0	M0
II A	T0	N1	M0
	T1	N1	M0
	T2	N0	M0
II B	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
III A	T0	N2	M0
	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1, N2	M0
III B	T4	Qualquer N	M0
III C	Qualquer T	N3	M0
IV	Qualquer T	Qualquer N	M1

Legenda: T= tamanho: Tis – carcinoma *in situ*; T0 – não há evidência de tumor primário; T1 – tumor ≤ 2 cm; T2 – tumor ≥ 2 cm e ≤ 5 cm; T3 – tumor ≥ 5 cm; T4 – tumor de qualquer tamanho com extensão direta à parede torácica ou à pele. N= comprometimento linfonodal: N0 – ausência de metástase em linfonodo regional; N1 – metástase em linfonodo(s) axilar(res), móvel(eis); N2 – metástase em linfonodo(s) axilar(res), fixo(s); N3 – metástase em linfonodo(s) infraclavicular(es) ou supraclavicular(es). M = metástase: M0 – ausência de metástase à distância; M1 – metástase a distância (pulmonar, óssea, hepática, cerebral, medula óssea). Fonte: INCA, 2004a; INCA, 2004b.

Adicionalmente, é possível identificar o perfil molecular dos diferentes tipos de tumores mamários através de seus principais biomarcadores: (i) receptores de estrogênio (RE), (ii) receptores de progesterona (RP) e (iii) receptores do fator de crescimento epidérmico humano tipo 2 -HER2, envolvidos na biologia, sinalização, proliferação e/ou diferenciação celulares (Garcia-Saenz *et al.*, 2015). A presença de receptores HER2, usualmente superexpressos em 20-30% dos casos de câncer de mama (casos HER2 positivos), costuma se relacionar a um quadro de pior prognóstico (Bilous *et al.*, 2003).

Desta forma, verifica-se que diferentes fatores, em associação, ao conferirem uma tendência de maior ou menor agressividade tumoral e risco de recidiva, são capazes de determinar, tanto o seu prognóstico, como sua proposta de tratamento. O Quadro 3 apresenta os critérios que determinam a classificação de risco do câncer de mama, em baixo, intermediário e alto risco de recorrência da doença (Brasil, 2018).

Quadro 3- Classificação de risco de recorrência dos tumores malignos de mama.

Baixo Risco	A paciente deve apresentar todas as características abaixo: Idade \geq 35 anos T \leq 2 cm Grau histológico I Linfonodo negativo Ausência de invasão vascular ou peritumoral HER2 negativo RE e/ou RP positivo
Risco Intermediário	Linfonodo negativo e pelo menos <u>uma</u> das características abaixo: Idade < 35 anos T > 2 cm Grau histológico II ou III Presença de invasão vascular peritumoral RE e/ou RP negativo HER2 positivo
	Tumores pequenos (0,6 a 1 cm) e pelo menos <u>uma</u> das características abaixo: Idade < 35 Grau histológico III; Presença invasão vascular ou linfática HER 2 positivo
	Linfonodo positivo (1-3 N+) com HER2 negativo e RE e/ou RP positivo
Alto Risco	Linfonodo positivo (1-3N+) com HER2 positivo Linfonodo positivo (1-3N+) com HER2 positivo e RE/RP negativo Linfonodo positivo (maior ou igual 4N+) Triplo negativo (RE e/ou RP negativos e HER2 negativo)

Legenda: T= tamanho; N+ = linfonodo positivo, RE = receptor de estrogênio; RP= receptor de progesterona; HER2= receptor de fator de crescimento epidérmico humano tipo 2. Fonte: Adaptado de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas/MS (Brasil, 2018) e Rotinas Internas para o Tratamento do Câncer de Mama (INCA, 2016b).

2.3.3 Tratamento do câncer de mama

Os crescentes avanços tecnológicos e a evolução do conhecimento acerca da biologia e comportamento tumorais têm contribuído para a obtenção de melhores resultados terapêuticos, visando à cura e/ou aumento da sobrevida de pacientes com câncer (Skeel, 2016).

Em relação ao câncer de mama, especificamente, reconhece-se no tratamento com o anticorpo monoclonal trastuzumabe (anti-HER2) o seu mais importante marco evolutivo (Testa e Mano, 2011).

A moderna terapêutica do câncer de mama consiste na associação de abordagens loco-regionais (cirurgia para ressecção do tumor e radioterapia) e sistêmicas (quimioterapia,

hormonioterapia e terapia biológica, quando HER2 positivo), com finalidade curativa ou paliativa (Testa e Mano, 2011; Donegan e Spratt, 2004, OMS, 2006).

A cirurgia representa o principal tratamento do câncer de mama inicial, incluindo a intervenção tanto na mama como na axila para avaliação da extensão da cadeia linfática. O tratamento cirúrgico conservador é preferencial e deve ser indicado sempre que possível (Tiezzi, 2007).

A radioterapia, fundamentada na destruição celular por meio de radiação ionizante, está indicada como complementação do tratamento local após cirurgia e quimioterapia (Pierce *et al.*, 2002).

A indicação do tratamento sistêmico do câncer de mama se encontra diretamente relacionada ao risco de recidiva da doença. Cada uma delas será descrita, com maior detalhamento, a seguir (Skeel, 2016; Donegan e Spratt, 2004; NCCN, 2017; INCA, 2016b):

a) Quimioterapia - terapia baseada no uso de substâncias citotóxicas (agentes antineoplásicos) de diferentes classes, de forma isolada (monoquimioterapia) ou em combinação (poliquimioterapia), mais usual, de acordo com as seguintes finalidades, relacionadas ao tempo de tratamento e extensão da doença:

- **Neoadjuvante:** tratamento realizado no momento anterior à cirurgia, a fim de promover a redução do volume tumoral para sua viabilização;
- **Adjuvante:** tratamento posterior à cirurgia, usualmente por 4-6 meses, com o objetivo de reduzir o risco de recorrência da doença pela erradicação de eventuais células neoplásicas residuais;
- **Paliativa:** tratamento realizado a qualquer tempo, diante da comprovação de metástase em órgãos como tecido ósseo, pulmão, fígado ou SNC, a fim de conter a evolução/progressão da doença e aumentar a sobrevida.

b) Hormonioterapia – terapia com fármacos de ação anti-estrogênica empregada em pacientes com receptor hormonal positivo (RE/RP positivo) na fase pré ou pós-menopausa. A hormonioterapia pode ser utilizada com finalidade adjuvante (de forma sequencial à quimioterapia) ou paliativa (isoladamente).

c) Terapia alvo molecular – terapia biológica com anticorpo monoclonal humanizado anti-HER2 indicada em caso de superexpressão de HER2 (HER2 positivo). A terapia biológica anti-HER2 pode ser empregada para todas as finalidades (neoadjuvante, adjuvante ou paliativa), de forma complementar à quimioterapia ou à hormonioterapia.

Ao longo das últimas décadas, diversos ensaios clínicos controlados, randomizados e multicêntricos foram conduzidos com o objetivo de identificar quais protocolos (esquemas de tratamento com associação de agentes antineoplásicos) estariam associados às melhores respostas terapêuticas. Todavia, determinados medicamentos, como os apresentados no Quadro 4,

permanecem consolidados como as melhores opções terapêuticas disponíveis para o tratamento do câncer de mama (NCCN, 2017; OMS, 2006, Donegan e Spratt, 2004.).

Quadro 4- Medicamentos comumente utilizados no tratamento do câncer de mama.

Agentes antineoplásicos clássicos	
Alquilantes	Ciclofosfamida
Antimetabólitos	5-fluorouracila Metotrexato Gemcitabina Capecitabina
Antraciclina	Doxorrubicina Epirubicina
Derivados da platina	Cisplatina Carboplatina
Taxanos	Docetaxel Paclitaxel Nab- paclitaxel
Outros agentes inibidores de microtúbulos	Vinorelbina Docetaxel Paclitaxel
Agentes alvo-moleculares	
Anticorpo monoclonais	Trastuzumabe Pertuzumabe Trastuzumabe entansina
Inibidor da tirosina quinase	Lapatinibe
Agentes hormonais	
Antiestrogênios	Tamoxifeno Fulvestranto
Inibidores da aromatase	Anastrozol Letrozol Exemestano
Análogo LHRH	Goserelina

Legenda: LHRH = hormônio liberador de gonodotrofina. Fonte: Adaptado de NCCN, 2017.

Protocolos de tratamento

As recomendações para o tratamento do câncer de mama constam do documento intitulado *Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas em Oncologia*, desenvolvido pelo Ministério da Saúde/Secretaria de Atenção à Saúde e estabelecidos pela Portaria Conjunta nº04 de 23 de janeiro de 2018 (Brasil, 2018).

Tais esquemas quimioterápicos (protocolos), recomendados para o tratamento adjuvante do câncer de mama no âmbito do SUS, conforme o risco apresentado pela paciente, se encontram relacionados no Quadro 5.

Quadro 5- Protocolos de tratamento adjuvante do câncer de mama reco pelos Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas em Oncologia/MS.

Classificação de risco	Status menopausal	
	Pré-menopausa	Pós-menopausa
Risco baixo	RH positivo: TMX por 5 anos. Casos individuais podem ser selecionados para QT com: AC por 4 ciclos, TC por 4 ciclos ou CMF por 6 ciclos.	RH positivo: TMX ou IA Casos individuais podem ser QT com: AC por 4 ciclos, TC por 4 ciclos ou CMF por 6 ciclos.
Risco intermediário	RH positivo: TMX por 5 anos. QT com: AC, FAC, FEC ou TC - ou AC por 4 ciclos, seguido por 4 ciclos de docetaxel a cada 21 dias ou paclitaxel semanal por 12 ciclos; - ou FEC por 3 ciclos seguido por 3 ciclos de docetaxel a cada 21 dias ou paclitaxel semanal por 8 ciclos.	RH positivo: TMX ou IA QT com: AC, FAC, FEC ou TC -ou AC por 4 ciclos, seguido por 4 ciclos de docetaxel a cada 21 dias ou paclitaxel semanal por 12 ciclos; - ou FEC por 3 ciclos seguido por 3 ciclos de docetaxel a cada 21 dias ou paclitaxel semanal por 8 ciclos.
Risco alto	QT com: FAC ou FEC por 6 ciclos - ou AC por 4 ciclos seguido por 4 ciclos de docetaxel a cada 21 dias ou paclitaxel semanal por 12 ciclos; -ou FEC por 3 ciclos seguido por 3 ciclos de docetaxel a cada 21 dias ou paclitaxel semanal por 8 ciclos; Se HER2 positivo: adicionar trastuzumabe Se RH positivo: TMX por 5 anos, caso paciente em pós-menopausa. Ao fim deste período, considerar 5 anos de IA como adjuvância estendida. Caso em pré-menopausa, considerar terapia estendida por 10 anos com TMX.	QT com: FAC ou FEC por 6 ciclos - ou AC por 4 ciclos seguido por 4 ciclos de docetaxel a cada 21 dias ou paclitaxel semanal por 12 ciclos; -ou FEC por 3 ciclos seguido por 3 ciclos de docetaxel a cada 21 dias ou paclitaxel semanal por 8 ciclos; Se HER-2 positivo adicionar trastuzumabe. Se RH positivo: TMX ou IA

Legendas: RH = receptor hormonal; TMX= tamoxifeno; IA= inibidor da aromatase, QT= quimioterapia; AC = doxorrubicina e ciclofosfamida; FAC= 5-fluorouracila, doxorrubicina e ciclofosfamida; FEC= 5-fluorouracila, epirrubicina e ciclofosfamida; TC =docetaxel e ciclofosfamida. Fonte: Brasil, 2018.

Buscando aliar as melhores práticas disponíveis na atualidade à realidade do sistema de saúde público brasileiro, o Hospital do Câncer III (HCIII) possui suas próprias rotinas de tratamento em quimioterapia, definidas periodicamente por seu corpo clínico, com base, não somente nas diretrizes terapêuticas sugeridas pelo MS, mas também, nas recomendações das principais organizações internacionais na área da oncologia e seus *guidelines*, tais como:

NCCN— *National Comprehensive Cancer Network*, ESO—*European School of Oncology* e ASCO —*American Society of Clinical Oncology* (INCA, 2016b).

Os protocolos quimioterápicos utilizados no HCIII para o tratamento adjuvante do câncer de mama encontram-se resumidos no Quadro 6.

Quadro 6 - Protocolos INCA para o tratamento adjuvante do câncer de mama.

Risco	Protocolo	Medicamentos	Doses
Alto Risco HER2 Negativo	AC + Taxano	Doxorrubicina Ciclofosfamida 4 ciclos a cada 21 dias	60 mg/m ² 600 mg/m ²
	(docetaxel ou paclitaxel)	Opção 1: docetaxel 4 ciclos a cada 21 dias	100 mg/m ²
		Opção 2: paclitaxel Por 12 ciclos a cada 7 dias	80 mg/m ²
Alto Risco HER 2 Positivo	Idem acima + trastuzumabe*	Idem acima, adicionando trastuzumabe* por 17 ciclos a cada 21 dias, ao iniciar a fase taxano	Idem acima. trastuzumabe = 8mg/kg; demais doses = 6mg/kg.
Alto Risco / Cardiopatia e HER2 positivo	TCH	Docetaxel Carboplatina Trastuzumabe* Por 6 ciclos a cada 21 dias OBS:continuar trastuzumabe por mais 11 ciclos (total 17 ciclos) a cada 21 dias.	75 mg/m ² AUC 6 mg/mL/min Ataque = 8 mg/kg e manutenção = 6 mg/kg.
Risco Intermediário/ cardiopatia e HER2 negativo	CT por 4 ciclos	Ciclofosfamida Docetaxel Por 4 ciclos a cada 21 dias	600 mg/m ² 75 mg/m ²

Legenda: AC= doxorubicina + ciclofosfamida; TCH = docetaxel+ carboplatina + trastuzumabe; AUC= área sob a curva. (*) Todas pacientes HER2 positivas em uso de trastuzumabe devem fazer ecocardiograma a cada 4-5 ciclos para fins de monitoramento de cardiotoxicidade. Fonte: INCA, 2016b.

2.4 Segurança no uso de agentes antineoplásicos

O risco intrínseco associado a todo e qualquer medicamento é mais elevado em oncologia, uma vez que nenhuma outra classe de medicamentos se apresenta tão frequentemente relacionada a efeitos adversos quanto os agentes antineoplásicos (Skeel, 2016; Bittencourt *et al.*, 2010).

Tal característica reside no fato de que a grande maioria dos seus efeitos indesejados encontra-se relacionada ao próprio mecanismo de ação pelo qual exercem sua atividade citotóxica, interferindo diretamente nos processos de proliferação e crescimento celulares de forma não seletiva e, portanto, não exclusivamente direcionada às células tumorais (Skeel, 2016, Belachew *et al.*, 2016).

Desta forma, células saudáveis, principalmente aquelas com elevado índice de renovação e de ciclo celular mais curto, como as células da medula óssea, epitélios, mucosas e tecidos germinativos, por exemplo, são as mais frequentemente acometidas pela elevada toxicidade destes medicamentos (Calabres e Parks, 2011, Olver, 2011; Sassi *et al.*, 2005).

Organizações e entidades relacionadas à segurança do paciente, com destaque para o Instituto para Práticas Seguras no Uso de Medicamentos (ISMP) e a Organização Mundial da Saúde (OMS), classificam os quimioterápicos como um dos cinco grupos de medicamentos que mais conferem riscos e podem provocar danos significativos. Assim, devido ao seu alto potencial tóxico e estreito índice terapêutico, os agentes antineoplásicos são considerados medicamentos potencialmente perigosos, ou de alto risco/vigilância, exigindo, portanto, cautela e condições de segurança diferenciadas em seu processo de utilização (ISMP, 2015).

Ademais, o fato de serem utilizados em esquemas terapêuticos complexos por um grupo de pacientes frequentemente debilitados e em uso de um número elevado de medicamentos (polifarmácia), contribui ainda mais para o surgimento de eventos adversos, o que requer ações intensivas e contínuas de gerenciamento do risco por parte de uma equipe multiprofissional de cuidado oncológico (Liekweg *et al.*, 2004; Chung *et al.*, 2011).

Diversos estudos já demonstraram os benefícios do acompanhamento interdisciplinar de pacientes em quimioterapia por médicos, enfermeiros e farmacêuticos, promovendo maior segurança e efetividade, tanto no tratamento antineoplásico, em si, como na terapia de suporte e no controle de sintomas (Ibrahim *et al.*, 2014; Di Maio *et al.*, 2016; Bayraktar-Ekincioglu e Kucuk, 2018).

No Brasil, a RDC nº 220/2004 (ANVISA/MS), ao aprovar o regulamento técnico de funcionamento dos serviços de terapia antineoplásica, já recomendava que a equipe multiprofissional em quimioterapia se constituísse, minimamente, por um médico especialista, um farmacêutico e um enfermeiro (Brasil, 2004).

Nas últimas duas décadas, a temática da segurança do paciente tem sido muito discutida, observando-se uma verdadeira transformação na cultura de segurança de diversas instituições, alavancada pelo atual desafio global lançado pela OMS, denominado “Medicamento sem dano”, com o objetivo de reduzir pela metade os danos evitáveis provocados por medicamentos em todo o mundo (Livinalli e Lopes, 2018).

2.4.1. Conceitos relacionados à segurança no uso de medicamentos

Dentro do contexto geral de segurança, o risco em saúde é definido como a probabilidade de ocorrência de um incidente com potencial de causar dano (OMS, 2009).

De acordo com a Classificação Internacional de Segurança do Paciente (ICPS/WHO), caso um incidente atinja um paciente e provoque algum tipo de dano, este deve ser então, considerado um evento adverso (OMS, 2009).

Diante da grande diversidade de termos associados aos efeitos negativos provocados por medicamentos, convém que a diferenciação entre os termos “evento adverso a medicamento” (EAM) e “reação adversa a medicamento” (RAM), equivocadamente tomados por sinônimos, seja bem estabelecida (Edwards e Aronson, 2000; Aizenstein e Tomassi, 2011).

De acordo com a OMS, um incidente envolvendo o uso de medicamentos deve ser classificado como um EAM ao representar: “*qualquer ocorrência médica desfavorável, que pode ocorrer durante o tratamento com um medicamento, mas que não possui necessariamente, relação causal com esse medicamento*”. Uma RAM, por sua vez, representaria: “*uma reação nociva e não intencional decorrente do uso de um medicamento em doses normalmente usadas no homem para profilaxia, diagnóstico, terapia da doença ou para a modificação de funções fisiológicas*” (OMS, 2005).

Com o objetivo de evitar ambiguidades e abarcar o maior número possível de situações envolvendo incidentes com medicamentos, pesquisadores do campo da segurança no uso de medicamentos propuseram uma redefinição dos termos acima, que vem sendo utilizados pela OMS desde 1972. Assim, segundo Edwards e Aronson (2000), uma melhor definição para EAM seria: “*resultado negativo que ocorre enquanto um paciente estiver em uso de determinado medicamento, embora não esteja, necessariamente, atribuído a este*”. Da mesma forma, os autores recomendam a seguinte definição para RAM:

“*reação nociva e desagradável, resultante de uma intervenção relacionada ao uso de medicamento, cuja identificação permite prever riscos diante de uma futura administração, assegurar a prevenção e o tratamento específico, determinar alteração da dosagem ou a interrupção do tratamento (Edwards e Aronson, 2000, pág. 1255)*”.

Assim, verifica-se que as reações adversas se destacam entre os principais eventos adversos a medicamentos pela sua alta capacidade de causar danos (Aizenstein e Tomassi, 2011). De acordo com a OMS, toda suspeita de reação adversa deve ser inicialmente considerada um evento adverso até que seja estabelecida uma relação causal entre o fármaco e esse evento (OMS, 2005).

2.4.2 Tipos de reações adversas a medicamentos

As reações adversas a medicamentos são comumente classificadas em duas amplas categorias: Reações de Tipo A e Tipo B (Rawlins e Thompson, 1991; Mastroianni e Varallo, 2013).

- Reações do Tipo A: consideradas previsíveis, geralmente dose-dependentes e relacionadas a respostas terapêuticas individuais, frente à ação farmacológica esperada de um fármaco.
- Reações do tipo B: consideradas imprevisíveis, raramente dose-dependentes e não relacionadas à ação farmacológica, incluindo, por exemplo, as reações de intolerância, hipersensibilidade, idiosincrasia e anafilaxia.

O Quadro 7 apresenta as principais características que diferenciam as reações adversas a medicamentos quanto aos Tipos A e B.

Quadro 7- Características das reações adversas a medicamentos- Tipos A e B.

Características	Tipo A	Tipo B
Incidência	Alta	Baixa
Morbidade	Alta	Alta
Letalidade	Baixa	Alta
Identificação inicial	Estudos clínicos (Fases I-III)	Geralmente Fase IV (pós-comercialização) e ocasionalmente Fase III

Fonte: Adaptado de Pirmohamed e Park, 2007.

Com relação à gravidade, as RAM podem ser classificadas em graves e não graves, de acordo com o critério estabelecido pelo *Council for International Organizations of Medical Sciences* (CIOMS, 2001).

Desta forma, são consideradas RAM graves aquelas que se relacionariam às seguintes situações:

- Hospitalização ou prolongamento da mesma;
- Incapacidade funcional significativa permanente ou persistente;
- Anomalia congênita;
- Ameaça à vida (ou risco de morte);
- Óbito.

Todas as demais circunstâncias, ao representarem alterações leves e sem relevância clínica, devem ser, portanto, consideradas RAM não graves (CIOMS, 2001).

2.4.3 Reações adversas à quimioterapia

No campo específico da oncologia é comum o uso do termo “toxicidade” referindo-se às RAM em quimioterapia, que podem se apresentar de forma precoce ou tardia, reversível ou irreversível e em condições de maior ou menor gravidade (Skeel, 2016; Almeida, 2018).

De forma geral, as reações adversas mais frequentes, manifestadas de forma aguda e precoce, consistem em: (i) mielosupressão (anemia, leucopenia, trombocitopenia); (ii) distúrbios gastrointestinais (náusea, vômitos, diarreia e constipação); (iii) ulcerações de mucosas (mucosite, estomatite) e (iv) alopecia (Skeel, 2016; Sassi *et al.*, 2005).

No entanto, certas reações relacionadas à exposição cumulativa a determinadas classes de fármacos costumam se manifestar mais tardiamente e se relacionar a casos de maior gravidade. São exemplos de tais reações: a cardiomiopatia irreversível pelo uso de antraciclínas, a neurotoxicidade e toxicidade renal provocada pelas platinas, a cistite hemorrágica induzida pelos agentes alquilantes e a neurotoxicidade em decorrência do uso dos taxanos (Bonura *et al.*, 2012).

Desta forma, medidas que visam ao monitoramento ativo de reações adversas em quimioterapia permitem que danos irreversíveis, e até mesmo letais, sejam prevenidos e manejados, refletindo direta e positivamente no custo do tratamento oncológico, uma vez que problemas como atrasos, interrupções do tratamento e internações por complicações podem ser minimizados (Bonura *et al.*, 2012).

O Quadro 8 apresenta as principais reações adversas a quimioterápicos, por tipo de toxicidade relacionada ao acometimento de órgãos e sistemas.

Quadro 8- Principais toxicidades relacionadas ao tratamento quimioterápico.

Toxicidade hematológica	Leucopenia; plaquetopenia; anemia.
Toxicidade gastrointestinal	Náusea e vômito Mucosite Diarreia; constipação anorexia
Cardiotoxicidade	Insuficiência cardíaca; arritmias Isquemia miocárdica Eventos tromboembólicos Disfunção ventricular esquerda assintomática
Toxicidade pulmonar	Dispneia; broncoespasmo Síndrome do desconforto respiratório
Hepatotoxicidade	Elevação das transaminases e fosfatase alanina Hiperbilirrubinemia; icterícia Hepatomegalia; ascite
Toxicidades renal e vesical	Cistite hemorrágica; hematúria Diminuição do clearance de creatinina
Neurotoxicidade	Neuropatia periférica Confusão mental; ataxia
Toxicidade dermatológica	Rash cutâneo; eritema; dermatite Fotossensibilidade; hiperpigmentação Alteração das unhas; Síndrome mão-pé
Alterações metabólicas	Hipomagnesemia; hiponatremia Hiperuricemia; hipercalcemia
Reações alérgicas e anafiláticas	Reações de hipersensibilidade

Fonte: Adaptado de Chopra *et al.*, 2016 e Skeel, 2016.

Contudo, em se tratando do câncer de mama, certos tipos de toxicidades se destacam em razão dos principais medicamentos utilizados no seu tratamento adjuvante (Quadro 9).

Quadro 9- Toxicidades mais frequentes no tratamento quimioterápico adjuvante do câncer de mama.

Toxicidades	Medicamentos /Protocolos
Hematológicas: Anemia e neutropenia	Docetaxel Paclitaxel Doxorrubicina Ciclofosfamida Carboplatina
Gastrointestinais: Náusea e vômitos	Protocolo AC = altamente emetogênico. Carboplatina, docetaxel e paclitaxel = fracamente emetogênicos. Trastuzumabe= minimamente emetogênico
Neurológicas: Neuropatia periférica sensorial e motora	Docetaxel Paclitaxel Carboplatina
Cardíacas: Alteração da FC e FEVE	Doxorrubicina Trastuzumabe
Alérgicas e anafiláticas: Reações de hipersensibilidade	Paclitaxel Docetaxel Trastuzumabe

Legenda: FC = frequência cardíaca; FEVE= fração de ejeção do ventrículo esquerdo.

Fonte: Adaptado de Barbour, 2008 e 2018.

Segue abaixo uma breve descrição dos efeitos adversos acima relacionados:

- **Anemia:** a redução da concentração de eritrócitos costuma afetar de 40-50% das pacientes em tratamento para o câncer de mama, exigindo rigorosa monitorização por meio de hemograma (Groopman e Itri, 1999, Barbour, 2008).
- **Neutropenia:** a redução de neutrófilos, apresentada por aproximadamente 5% das pacientes em quimioterapia, é considerada uma toxicidade dose-limitante, isto é, requer redução de dose e interrupção no tratamento (Lyman *et al.*, 2005). O uso de fatores de estimulação de colônias de granulócitos (filgrastima e pegfilgrastima) no tratamento quimioterápico do câncer de mama se encontra estabelecido por protocolos internacionais, visando à prevenção e tratamento da neutropenia febril, condição considerada grave e ameaçadora à vida (NCCN, 2018).
- **Náusea e vômito:** náusea e vômitos induzidos por quimioterapia se destacam como os mais frequentes e desagradáveis sintomas relacionados à quimioterapia (Buzaid *et al.*, 2016; Cohen *et al.*, 2007). Protocolos específicos para o seu tratamento são indicados de acordo com o potencial emetogênico – alto, moderado, baixo ou mínimo - dos medicamento e/ou protocolos (Olver, 2011; Castillos e Borella, 2011).

- **Neuropatia periférica:** consiste em um condição causada por danos provocados à bainha de mielina dos nervos periféricos, usualmente das extremidades do corpo. Costumam se apresentar com sensação de dormência e queimação que se iniciam nos pés e nas mãos e progridem, gradualmente, na direção do tronco, evoluindo para parestesia, redução de sensibilidade e neuralgia (Wickham, 2007). Seu tratamento requer redução de dose da quimioterapia e uso de antidepressivos, anticonvulsivantes e opioides para controle da dor e demais sintomas limitantes (Barbour, 2008). O paclitaxel se destaca como o antineoplásico mais comumente associado à neuropatia periférica sensorial e motora (Guastalla e Diéras, 2003).
- **Cardiotoxicidade:** a cardiotoxicidade associada ao tratamento quimioterápico do câncer de mama se caracteriza, tanto pelo dano direto ao músculo cardíaco (provocado pela doxorubicina), quanto pela diminuição de fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE), associada ao anticorpo monoclonal trastuzumabe (Barbour, 2008; Liekweg *et al.*, 2012; Friese *et al.*, 2017). Suas manifestações agudas (observadas até 14 dias após a quimioterapia) compreendem arritmias ventriculares e supraventriculares, síndromes coronarianas agudas, pericardite e miocardite; já sua manifestação crônica típica (manifestada no período de um ou mais anos após a finalização do tratamento), consiste em disfunção ventricular sistólica ou diastólica, com risco de evolução para insuficiência cardíaca congestiva e morte cardiovascular (Albini *et al.*, 2009; Albini *et al.*, 2012). Diante do risco cardíaco, durante todo o tratamento com trastuzumabe é necessário o monitoramento com ecocardiograma a cada 3 meses. A dose total de doxorubicina deve ser acompanhada para que não ultrapasse a recomendação de 450 mg/m^2 (Buzaid *et al.*, 2016).
- **Reações de hipersensibilidade:** as reações de hipersensibilidade, especialmente em relação aos taxanos, costumam se apresentar nos primeiros 15-20 minutos de quimioterapia e, na maioria das vezes, nos primeiros ciclos de tratamento (Lenz, 2007). Como fármacos oleosos, veículos como o Cremophor EL[®] e o Polissorbato 80 são necessários em sua formulação; contudo, não sendo inertes, tais substâncias podem acarretar as reações de hipersensibilidade infusionais características desses medicamentos, que cursam com: rubor facial, prurido, dispneia, sensação de opressão torácica, broncoespasmo e dor lombar manifestados no momento da administração de sua administração, em decorrência da desgranulação dos mastócitos e liberação de histamina e demais mediadores da inflamação na corrente sanguínea (Silva e Roselino, 2003; Lenz, 2007; Berger *et al.*, 2012). As reações de hipersensibilidade manifestadas com o trastuzumabe

são consideradas brandas e relacionadas à imunogenicidade do seu anticorpo monoclonal, de origem murínica (Lenz, 2007).

Diante do exposto, verifica-se que o conhecimento acerca das principais toxicidades associadas aos diversos tipos de agentes antineoplásicos utilizados no tratamento do câncer de mama, bem como seus riscos e estratégias de prevenção e tratamento, se revela essencial para a segurança das pacientes em quimioterapia (Barbour, 2008; Liekweg *et al.*, 2012).

Nesse sentido, farmacêuticos comprometidos com a farmacovigilância têm se dedicado, não somente em identificar e notificar RAM em oncologia, mas também em fornecer aos pacientes informações que subsidiem o reconhecimento do risco e a necessidade de observação constante de sinais e sintomas relacionados a suas toxicidades (Avery e Williams, 2015; Gatwood *et al.*, 2017).

2.5 Farmacovigilância

De acordo com a Organização Mundial da Saúde, a farmacovigilância consiste na “*ciência e atividades relacionadas à detecção, avaliação, compreensão e prevenção de efeitos adversos ou qualquer outros problemas relacionados a medicamentos*” (OMS, 2005, pág 41).

Entre seus principais objetivos, destacam-se (OMS, 2005):

- Detecção precoce de RAM, principalmente as graves e não descritas na literatura;
- Identificação do aumento na frequência de RAM conhecidas, buscando meios para sua prevenção;
- Promoção da segurança e do uso racional de medicamentos.

No cenário mundial, observa-se que as primeiras ações relacionadas à vigilância de medicamentos datam da década de 60, após a tragédia envolvendo o uso da talidomida; em 1968, a OMS deu início ao Programa Internacional de Monitorização de Medicamentos (OMS, 2005).

Seu centro internacional de monitoramento de medicamentos, denominado Uppsala Monitoring Centre (UMC) - localizado em Uppsala, Suécia - tem por responsabilidade o recebimento de notificações de eventos e reações adversas provenientes de mais de 150 países membros e associados. Tais notificações, realizadas por profissionais de saúde, indústrias farmacêuticas e usuários aos centros de farmacovigilância de programas nacionais, após processamento, análise e inclusão em bases de dados locais, são encaminhados para inserção em sua base de dados denominada VigiBase (OMS, 2016a).

Contendo aproximadamente 16 milhões de notificações de suspeitas de RAM, compiladas desde sua criação até os dias atuais, estima-se que cerca de 100.000 novas notificações sejam acrescentadas, anualmente, a esta importante base de dados em farmacovigilância (OMS, 2017b).

No ano de 2001, o Brasil foi admitido como 62º país membro do Programa Internacional da OMS após ter estruturado suas ações de farmacovigilância com o estabelecimento do Centro nacional de Monitorização de Medicamentos, sediado na então Unidade de Farmacovigilância (UFARM) da ANVISA (Brasil, 2009; ANVISA, 2017a).

Correntemente, a responsabilidade quanto à coordenação, supervisão e execução das atividades de farmacovigilância no país cabe ao Sistema Nacional de Vigilância Sanitária SNVS/ANVISA, baseando-se em dois importantes pilares: a Rede Brasileira de Hospitais Sentinela e o Notivisa - Sistema Nacional de Notificações para a Vigilância Sanitária (Oliveira *et al.*, 2013; ANVISA, 2017a).

A Rede Brasileira de Hospital Sentinela consiste em um conjunto de instituições de ensino e média/alta complexidade que, ao acompanhar o desempenho e a segurança de medicamentos e demais produtos para a saúde em todo o território nacional, atuam como observatórios ativos ao notificarem casos de suspeitas de RAM e desvios de qualidade ao SNVS por meio do sistema Notivisa- plataforma online que permite a captação e compilação de tais informações para posterior análise, divulgação e envio ao UMC (ANVISA, 2017a).

Cabe destacar que no presente momento vigoram no Brasil duas importantes estratégias voltadas para o gerenciamento de riscos em saúde: (i) a Rede de Hospitais Sentinela - principal agente notificador à ANVISA desde sua implantação - em 2002, e (ii) o Programa Nacional de Segurança do Paciente (PNSP), desenvolvido recentemente pelo Ministério da Saúde com o objetivo de controlar/minimizar riscos e eventos adversos nos serviços de saúde (ANVISA, 2016; ANVISA, 2017b, Brasil, 2013b).

2.5.1 Investigação em farmacovigilância com foco na oncologia

Entre os métodos de investigação em farmacovigilância, destaca-se a notificação espontânea (ou voluntária) de suspeitas de RAM como o modelo mais tradicional, difundido e utilizado, em virtude de sua fácil implementação e grande abrangência. No entanto, tal metodologia apresenta limitações como a notificação seletiva e a subnotificação (Zancan *et al.*, 2009; Gonzalez-Gonzalez *et al.*, 2013).

A subnotificação pode ser ainda mais relevante no contexto da oncologia, uma vez que RAM em quimioterapia são consideradas “esperadas”, “inevitáveis” e até mesmo “parte do tratamento”, tanto pelos pacientes como pelos próprios profissionais envolvidos no processo de cuidado (Di Maio *et al.*, 2016; Gandhi *et al.* 2005; Lau *et al.* 2004).

O relato espontâneo de suspeitas de RAM por pacientes no decorrer do seu tratamento oncológico, sem que estes tenham sido questionados por profissionais específicos, ou estejam envolvidos em protocolos de pesquisa clínica, se revela incomum (Baldo e De Paoli, 2014).

Ademais, observa-se que a gravidade representa o principal fator motivador para a notificação de suspeitas de reações manifestadas durante o tratamento oncológico, muito embora sejam equivocadamente tomados por RAM graves somente aquelas que exigiram hospitalização ou demandaram algum tipo de intervenção terapêutica específica (Colombo *et al.*, 2013; Lau *et al.*, 2004).

Diante da necessidade do monitoramento das RAM em oncologia, coube ao Instituto Nacional de Câncer Norte Americano (NCI) o desenvolvimento de critérios específicos, denominados na língua inglesa como *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE). Tal terminologia, em sua mais recente versão (CTCAE v.5.0), representa a principal ferramenta utilizada para avaliação de toxicidades e graduação por gravidade de qualquer evento adverso ocorrido ao paciente oncológico no decorrer do seu tratamento (NCI, 2018).

No Brasil, o CTCAE foi traduzido pela Sociedade Brasileira de Farmacêuticos em Oncologia (SOBRAFO) e consta em seu *Guia para Notificação de Reações Adversas em Oncologia*, desenvolvido em parceria com a ANVISA. Tal material, apresentando, ainda, informações relevantes sobre o processo de notificação em farmacovigilância, é considerado uma referência para os farmacêuticos em oncologia do país (SOBRAFO, 2011).

A graduação dos eventos adversos, segundo os critérios CTCAE, se encontra representada no Quadro 10.

Quadro 10- Graduação de eventos adversos em oncologia de acordo com o CTCAE.

Graus	Intensidade	Características dos sintomas
Grau 1	Leve	- Assintomático ou leve sintoma - Apenas observações clínicas ou de diagnóstico - Sem indicação de intervenção
Grau 2	Moderada	- Limitação das atividades relacionadas ao cotidiano - Indicada intervenção mínima, local ou não invasiva
Grau 3	Grave	- Incapacitante e limitante para o auto-cuidado - Não relacionada ao risco de vida. - Indicada hospitalização ou prolongamento desta, intervenção invasiva, transfusão, intervenção radiológica invasiva ou cirurgia.
Grau 4	Grave com risco de morte	- Consequências que representam risco de morte - Indicada intervenção urgente
Grau 5	Fatal	- Morte relacionada ao evento adverso

Fonte: Adaptado de NCI, 2018; SOBRAFO, 2011.

O Guia recomenda que as seguintes situações sejam prioritariamente notificadas pelos centros de oncologia à ANVISA (SOBRAFO,2011):

- Qualquer suspeita de reação não descrita em bula ou literatura;
- Qualquer suspeita de reação grave (Graus 3 e 4), mesmo as descritas em literatura, envolvendo medicamentos comercializados há mais de cinco anos,
- Qualquer suspeita de reação, de todos os graus, envolvendo medicamentos novos (com menos de 5 anos de comercialização), mesmo as descritas em bula ou literatura

Cabe ressaltar, que na classificação CTCAE os diferentes eventos adversos se dispõem de forma organizada, de acordo com o sistema orgânico envolvido e o tipo sinal/sintoma apresentado. O Quadro 11 apresenta, a título de exemplo, a forma pela qual o evento insuficiência cardíaca é avaliado segundo sua gravidade, segundo o Guia para Notificação de Reações Adversas em Oncologia/SOBRAFO.

Quadro 11- Exemplo da classificação CTCAE para o evento “Insuficiência Cardíaca”.

Alterações cardiovasculares				
Evento adverso	Grau 1	Grau 2	Grau 3	Grau 4
Insuficiência cardíaca	Assintomático, com exames laboratoriais ou imagens cardíacas com alteração.	Sintomas com atividade leve a moderada ou esforço.	Grave, com sintomas em repouso ou com atividade mínima ou esforço; requer internação.	Consequências fatais; requer intervenção urgente (ex: terapia intravenosa contínua ou hemodinâmica de apoio)
<i>Definição:</i> Distúrbio caracterizado pela incapacidade do coração de bombear o sangue em um volume adequado para atender às necessidades metabólicas ou a capacidade de fazê-lo apenas em uma elevação da pressão de enchimento.				

Fonte: SOBRAFO, 2011.

Assim, farmacêuticos oncológicos envolvidos em atividades de farmacovigilância se destacam pelo seu potencial em detectar e notificar RAM de interesse às autoridades sanitárias, contribuindo diretamente para o gerenciamento do risco em quimioterapia e melhoria do cuidado multiprofissional direcionado ao paciente oncológico (Baldo e De Paoli, 2014; Liekweg *et al*, 2012).

2.6 Farmácia Clínica em Oncologia

Diversos estudos já foram capazes de demonstrar o impacto positivo dos serviços clínicos prestados pelos farmacêuticos em oncologia, apresentando resultados que favorecem o maior controle/minimização de efeitos adversos, a interceptação de erros de prescrição, o manejo de complicações provenientes da terapia de suporte, a redução de custos do tratamento e o

empoderamento de pacientes e seus familiares pela informação, tornando-os mais ativos e participativos no decorrer do tratamento, o que certamente contribui para a segurança e gerenciamento do risco em quimioterapia (Avery e Williams, 2015; Liekweg *et al.*, 2012; Ruder *et al.*, 2010; Holle *et al.*, 2016; Prescott *et al.*, 2016).

De acordo com Cipolle e colaboradores (2012), o foco principal do farmacêutico clínico consiste no atendimento das necessidades de saúde de seu paciente com relação ao uso dos medicamentos, certificando-se que a terapia esteja apropriadamente indicada e demonstre efetividade, segurança e conveniência. Além disso, faz-se necessário que o paciente compreenda o objetivo de seu tratamento, identifique seus medicamentos e saiba como utilizá-los corretamente, a fim de assegurar sua adesão e a obtenção de resultados terapêuticos positivos.

O processo de cuidado farmacêutico, promovido sob a forma do raciocínio clínico proposto por Weed (1968), consiste de quatro etapas:

- (i) Coleta de dados,
- (ii) Identificação de problemas,
- (iii) Definição de um plano de cuidado
- (iv) Acompanhamento do paciente.

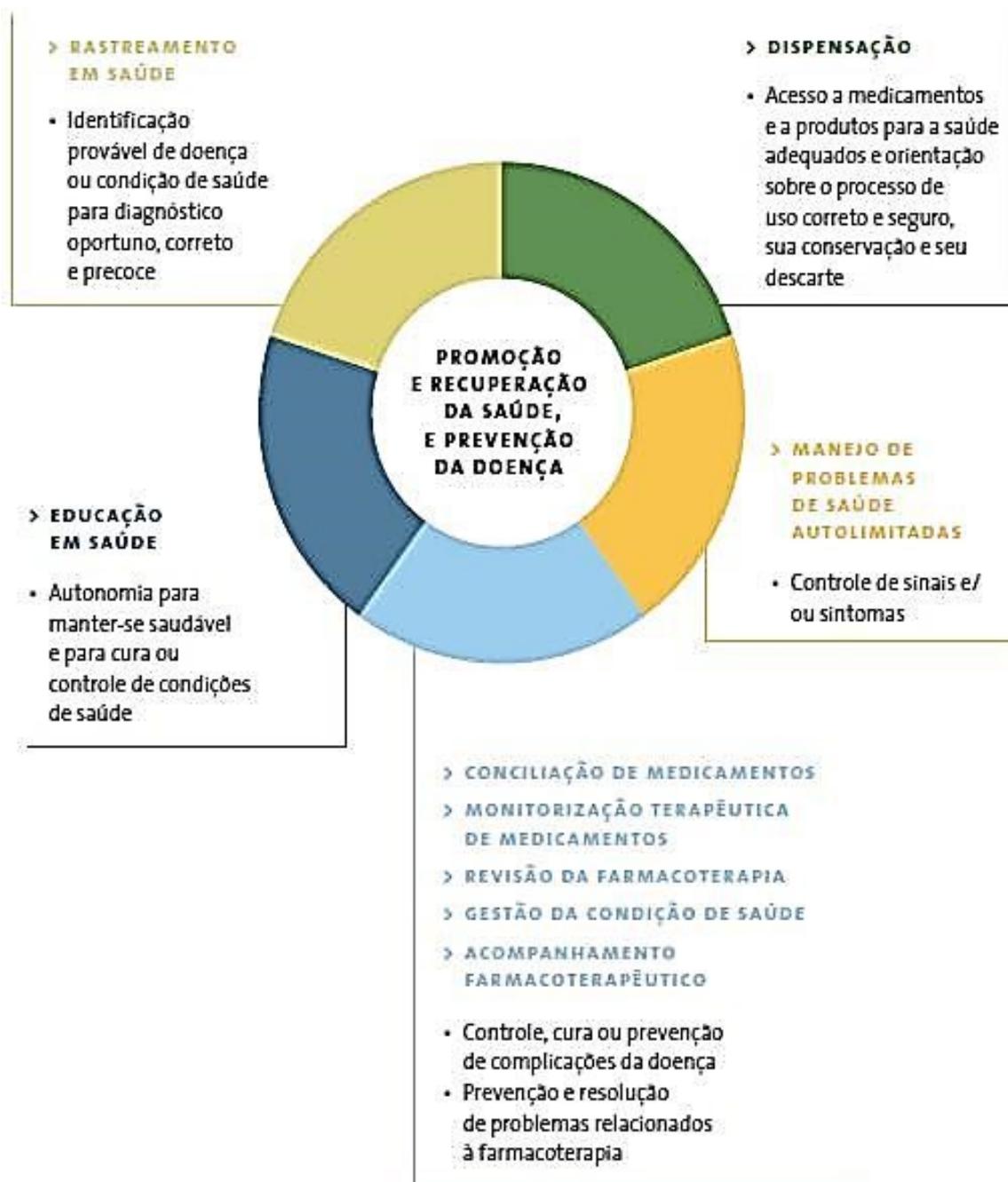
Tal abordagem lógica e sistemática, mais conhecida como método SOAP (*Subjective, Objective, Assessment, Plan*) de atenção e acompanhamento farmacoterapêutico, é aplicável a diferentes cenários, níveis de atenção e perfis de paciente, e deve ser conduzida de forma contínua, sistematizada, documentada e em colaboração com o paciente (Correr e Otuki, 2011).

No método SOAP, cada termo faz referência a uma parte do processo de cuidado farmacêutico, com o desenvolvimento de atividades específicas, a saber (Ferreira Neto, 2018; Liekweg *et al.*, 2012):

- S (“*subjective*”) - Coleta de informações subjetivas obtidas do próprio paciente ou prontuário, sobre problemas com o uso de medicamentos, tais como queixas de saúde e sintomas apresentados.
- O (“*objective*”) - Coleta de informações objetivas, tais como: sinais vitais e resultados de exames laboratoriais ou de imagem, obtidos através de dados mensuráveis.
- A (“*assessment*”) - Avaliação farmacêutica, de acordo com as informações subjetivas e objetivas, dos problemas relacionados com medicamentos e verificação do que deve ser feito para sua resolução.
- P (“*plan*”) - Planejamento de condutas a serem realizadas para apresentá-las ao paciente sob a forma de um plano de cuidados ¹.

¹ No plano de cuidados devem constar as intervenções farmacêuticas e condutas necessárias à prevenção e resolução dos problemas detectados como relacionados aos medicamentos.

Buscando estimular a expansão da atuação clínica no país e o aprimoramento dos farmacêuticos que assumem o cuidado como seu modelo de prática, o Conselho Federal de Farmácia lançou o ProFar® - Programa de Suporte ao Cuidado Farmacêutica Atenção à Saúde (CFF, 2016). No documento intitulado “Serviços farmacêuticos diretamente destinados ao paciente, à família e à comunidade: contextualização e arcabouço conceitual”, o CFF apresentou o processo de cuidado farmacêutico orientado para atender as principais necessidades de saúde do paciente, sejam elas referentes à prevenção de doenças, promoção/recuperação de sua saúde ou necessidades terapêuticas (CFF, 2016) (Figura 2).



No cenário oncológico, as necessidades de saúde dos pacientes costumam variar de acordo com as diferentes fases do tratamento e as particularidades e complexidades individuais de cada paciente (Liekweg *et al.*, 2004).

No entanto, entre os diferentes serviços clínicos farmacêuticos destaca-se o acompanhamento farmacoterapêutico como uma atividade altamente efetiva, permitindo que a identificação de problemas relacionados a medicamentos (PRM) que levam a resultados negativos possam ser devidamente gerenciados ou resolvidos, a fim de se obter os melhores resultados terapêuticos e desfechos favoráveis (Ivama *et al.*, 2002; Martinbiancho *et al.*, 2013).

Ressalta-se o fato de que, durante o processo de acompanhamento farmacoterapêutico, promovido em múltiplos encontros, é passível a inclusão de demais serviços farmacêuticos orientados para o cuidado, tais como: atividades de educação em saúde, aconselhamento e orientação farmacêutica, conciliação medicamentosa e revisão da farmacoterapia (CFF, 2016. Ramalho de Oliveira, 2011).

Estudos apontam para a relevância do acompanhamento farmacoterapêutico em oncologia, tanto no ambiente hospitalar, quanto ambulatorial (Ferreira Neto, 2018, Knez *et al.*, 2010).

Em um estudo realizado por Holle e colaboradores (2016), intervenções farmacêuticas durante o processo de cuidado ambulatorial evidenciaram que um expressivo número de PRM pôde ser evitado - 40,5% destes relacionados a RAM passíveis de controle e manejo, 20% à terapia inapropriada e 18% a algum tipo de não conformidade na prescrição – ressaltando, assim, a relevância dessa prática em pacientes submetidos à quimioterapia.

O impacto das atividades clínicas desempenhadas pelo farmacêutico, avaliado sob o ponto de vista de pacientes recebendo quimioterapia ambulatorial, foi verificado por Crespo e Tyszka (2016), preocupados em avaliar se, mesmo em acompanhamento farmacoterapêutico, tal grupo apresentaria necessidades de saúde não atendidas em razão do maior intervalo de tempo entre as consultas. Foram abordadas questões referentes ao grau de entendimento quanto às informações recebidas, satisfação com o serviço e capacidade de manejo das toxicidades manifestadas em domicílio. Os resultados do estudo evidenciaram alto grau de satisfação geral com o serviço, com 93% dos pacientes relatando que a interação com o farmacêutico contribuiu para o melhor entendimento do seu regime terapêutico (quimioterapia + terapia de suporte), enquanto 81,3% destes afirmaram ter aprendido algo de novo com o profissional farmacêutico.

Em oncologia, as atividades de Farmácia Clínica focam na minimização das reações adversas ao tratamento quimioterápico e otimização das estratégias de cuidado relacionadas ao tratamento de suporte, incluindo, ainda a provisão de informação individualizada sobre os eventos adversos à quimioterapia (Liekweg *et al.*, 2012).

As ações de educação realizadas pelos farmacêuticos visam ao empoderamento do paciente oncológico e sua responsabilização para o autocuidado. Além disso, pacientes mais

conscientes sobre seu tratamento se revelam mais vigilantes, contribuindo com a equipe de cuidado na monitorização dos riscos inerentes ao seu tratamento (Ma, 2014).

O papel do farmacêutico nas atividades de aconselhamento em quimioterapia é primordial para a devida identificação de eventos adversos graves. Por isso, se torna indispensável informar os pacientes e seus familiares sobre os efeitos adversos advindos da quimioterapia, como preveni-los, manejá-los e ainda como identificar situações de risco, sinais e sintomas de toxicidades graves e quando/como procurar atendimento médico de urgência (Avery e Williams, 2015).

Para tanto, podem ser empregadas ferramentas como cartilhas, folhetos e diários para anotação de sintomas, a fim de reforçar as orientações verbais e servirem como material de consulta e auxílio em domicílio (Avery e Williams, 2015; ESOP, 2009).

2.6.1 Panorama atual das atividades farmacêuticas voltadas para o cuidado em quimioterapia no INCA-HCIII

No INCA - unidade III (HCIII), as práticas de Farmácia Clínica ainda não se encontram sistematizadas; as atividades farmacêuticas realizadas no setor de quimioterapia se subdividem entre os processos de análise farmacêutica das prescrições de quimioterapia através da avaliação de prontuários (revisão da farmacoterapia direcionada) e a manipulação das soluções em central de diluição.

A análise das prescrições (validação farmacêutica) representa uma etapa primordial para a garantia da segurança no processo de administração de medicamentos em quimioterapia, uma vez que somente após a dupla checagem de suas informações, ela é, então, encaminhada ao farmacêutico para diluição e subsequente administração pela enfermagem.

Os seguintes parâmetros são avaliados na prescrição de quimioterapia:

- (i) Identificação da paciente;
- (ii) Identificação do protocolo;
- (iii) Finalidade terapêutica (adjuvância, neoajuvância ou paliativa);
- (iv) Peso e altura para cálculo de dose pela superfície corporal;
- (v) Exames laboratoriais;
- (vi) Pendências para liberação.

Ressalta-se que, diante de algum tipo de problema ou mesmo dúvidas em relação à prescrição de quimioterapia, os farmacêuticos do setor realizam intervenções junto aos médicos para eventuais esclarecimentos, confirmações ou ajustes (correções).

A ida até a farmácia para atendimento da receita médica contendo medicamentos para controle de sintomas pós-quimioterapia (terapia de suporte), representa a única oportunidade de se travar um contato mais próximo entre paciente e farmacêutico, uma vez que no ato da

dispensação são também fornecidas também orientações verbais sobre o uso correto dos medicamentos (dispensação orientada).

No HCIII, a administração endovenosa de agentes antineoplásicos é realizada de forma ambulatorial, mediante agendamento na própria Central de Quimioterapia, após consulta médica para avaliação e liberação de início da quimioterapia ou de um novo ciclo de tratamento.

Além de se responsabilizar pela administração dos medicamentos, a enfermagem também realiza consultas de primeira vez e de seguimento a todas as pacientes em tratamento, fornecendo informações gerais sobre os medicamentos a serem utilizados (quimioterapia + terapia de suporte para controle de sintomas) e suas possíveis reações adversas. Adicionalmente, são esclarecidas eventuais dúvidas quanto ao tratamento. Atualmente o farmacêutico não participa desse tipo de consulta.

3. JUSTIFICATIVA

Um estudo anteriormente realizado no Notivisa foi capaz de observar o grande número de notificações de suspeitas de RAM envolvendo o sexo feminino (cerca de 60%) e o uso de agentes antineoplásicos e imunomodulares (Mota, 2017).

Diante do reconhecimento do câncer de mama como um importante problema de saúde pública e de um cenário de risco potencialmente elevado para o surgimento de eventos adversos - medicamentos de alto risco e estreito índice terapêutico, utilizados em esquemas terapêuticos complexos e por um grupo de pacientes usualmente debilitados pela doença e em uso de polifarmácia - associado à tendência de subestimação e subnotificação de suspeitas de RAM em quimioterapia, verifica-se que ações intensivas e contínuas de farmácia clínica podem se revelar estratégicas para a promoção da segurança e o aprimoramento das atividades de farmacovigilância em oncologia.

Diversos estudos já foram capazes de demonstrar o potencial benéfico do monitoramento de RAM em quimioterapia e ações de orientação/aconselhamento farmacêutico, desenvolvidas de forma multidisciplinar, para o adequado gerenciamento e reconhecimento do risco em quimioterapia.

Contudo, para promover a devida identificação, prevenção e manejo de RAM é essencial que as atividades de farmácia clínica se encontrem estruturadas.

No INCA- HCIII, unidade de referência para o tratamento, ensino e pesquisa do câncer de mama no país, tal prática não se encontrava organizada, o que apontou para a necessidade de sistematização de condutas e atividades capazes de viabilizar o cuidado farmacêutico voltado exclusivamente a pacientes em vigência de quimioterapia.

4. OBJETIVOS

4.1 Objetivo geral

Elaborar um programa de cuidados farmacêuticos com foco na segurança do paciente pela identificação, prevenção e manejo de reações adversas aos agentes antineoplásicos mais utilizados no tratamento do câncer de mama em um instituto nacional de referência em oncologia.

4.2 Objetivos específicos

- Investigar e identificar as reações adversas aos medicamentos utilizados em protocolos de primeira linha adjuvante no câncer de mama feminino, notificadas no Sistema Nacional de Farmacovigilância (Notivisa/ANVISA).
- Comparar as informações com os dados registrados na base de dados do Programa Internacional de Monitoramento de Medicamentos - VigiBase/OMS.
- Identificar e descrever as etapas necessárias ao planejamento e estruturação de atividades clínicas em farmácia oncológica
- Propor as atividades e os instrumentos necessários para implantação do cuidado farmacêutico com foco no monitoramento de reações adversas.

5. METODOLOGIA

A pesquisa foi organizada em duas fases, a saber:

- (i) Estudo descritivo transversal, com base em dados secundários, para identificação e análise das notificações de suspeitas de RAM aos antineoplásicos utilizados em primeira linha adjuvante do câncer de mama.
- (ii) Estruturação do programa de farmácia clínica em um hospital oncológico, com foco na segurança de pacientes em vigência de quimioterapia.

5.1 Estudo descritivo

Fonte de dados

Os dados analisados são provenientes do Sistema Nacional de Farmacovigilância (Notivisa), considerando as notificações desse sistema em todo o território nacional no período de 2008 a 2013², e da base de dados internacionais em farmacovigilância (VigiBase/VigiAccessTM).

Os medicamentos analisados foram aqueles que integram os protocolos de primeira linha adjuvante para o câncer de mama —doxorrubicina, ciclofosfamida, docetaxel, paclitaxel, carboplatina e trastuzumabe — de acordo com os Protocolos e Diretrizes Terapêuticas em Oncologia/MS e as Rotinas Internas de Tratamento adotadas pelo INCA (Brasil, 2018; INCA, 2016b).

A seleção das variáveis de caracterização das notificações enviadas ao Notivisa tomou por base um estudo anterior, realizado na mesma fonte de dados, em que a qualidade das informações contidas no banco Notivisa (2008 a 2013) foi analisada de acordo com critérios de acessibilidade, clareza metodológica, acurácia, completude e não-duplicidade (Gonçalves, 2016).

As seguintes variáveis, atendendo aos critérios acima, foram então consideradas na presente análise:

- Ano de recebimento da notificação;
- Origem da notificação por unidade da federação;
- Idade da paciente no momento da notificação;
- Medicamento suspeito de causar o evento notificado;
- Gravidade do evento notificado.
- Tipo de evento notificado.

² Período de tempo referente à compilação de dados do banco Notivisa disponibilizado para o estudo.

O Notivisa representa o sistema por meio do qual a ANVISA realiza suas atividades de farmacovigilância. Neste, as notificações de suspeitas de RAM provenientes de todo o Brasil se encontram compiladas após terem sido previamente analisadas pela Agência quanto à sua gravidade, previsibilidade, relação causal evento/medicamento e risco associado (ANVISA, 2017b).

O VigiBase, maior banco mundial de dados em segurança de medicamentos disponível na atualidade, possui acesso exclusivo por parte de autoridades nacionais e internacionais em farmacovigilância. No entanto, por meio de consulta *online* à sua plataforma VigiAccess™ (<http://www.vigiaccess.org>), é possível acessar uma parte de seus dados agregados e obter frequências referentes ao número de notificações por medicamento, tipo de RAM, distribuição geográfica continental, sexo, faixa etária e ano (OMS, 2017b, Lindquist, 2008).

Os dados do Notivisa também são de uso exclusivo da ANVISA. Contudo, através de projeto de pesquisa, realizado em colaboração com a Faculdade de Farmácia/UFRJ, por meio do seu Observatório de Vigilância e Uso de Medicamentos — Observium — tal acesso foi disponibilizado.

Coube à ANVISA, portanto, a exportação dos dados de sua plataforma *online* para uma planilha do programa Microsoft Office Excel®, viabilizando, assim, seu estudo pela Universidade.

Organização das bases de dados para análise

A análise das notificações de interesse no Notivisa, e sua posterior comparação com o perfil observado no VigiBase, se desenvolveu de acordo com o fluxograma abaixo (Figura 3):

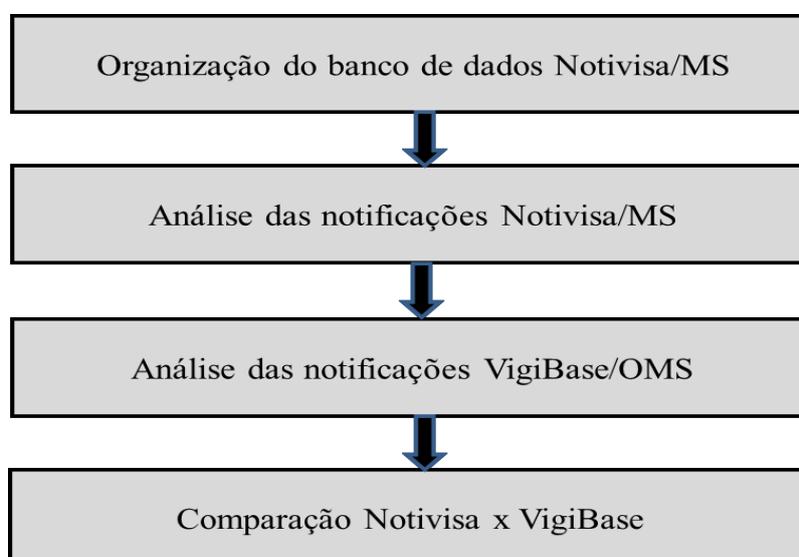


Figura 3 - Fluxograma das etapas de estudo envolvendo as bases de dados Notivisa e VigiBase.

Em relação ao Notivisa, a planilha originalmente disponibilizada (aqui denominada “planilha mãe”) constituía-se de 66.383 registros (dispostos em linhas) e 94 variáveis (dispostas

em colunas), compreendendo as notificações de suspeitas de RAM enviadas ao sistema entre os anos de 2008 a 2013 completos e 2014 (parte)³.

As noventa e quatro colunas da planilha correspondiam a informações referentes: (i) aos pacientes envolvidos, (ii) aos medicamentos suspeitos de causar o evento, (iii) à descrição dos eventos, (iv) à origem da notificação e (v) ao encaminhamento desta no sistema pela agência reguladora.

Os dados se encontravam organizados pelo “código de notificação”, sendo essa a variável ordenadora que correspondeu à unidade de análise deste estudo. Todavia, o mesmo código de notificação poderia se encontrar repetido nos casos: (i) de seguimento de uma mesma notificação, (ii) de diferentes reações adversas associadas a um mesmo medicamento ou (iii) em casos em que houvesse suspeita do envolvimento de mais de um medicamento, fazendo com que o mesmo número referente ao código de notificação se repetisse em quantas linhas da planilha de Excel se fizessem necessárias.

Dessa forma, como o número total de linhas obtidas na nova planilha “planilha filha” não representaria, de fato, o número total de notificações do estudo, foi necessária a conversão das linhas (código de notificações iguais) em colunas, através do processo conhecido por “horizontalização de dados”, com o auxílio do programa SPSS- *Statistic Package for Social Sciences*[®] - IBM SPSS[®] versão 2.2.

O processo de seleção das notificações de interesse para a pesquisa exigiu a aplicação de sucessivos filtros automáticos (Microsoft Office Excel[®]).

No entanto, sabendo-se que o medicamentos selecionados constam de diferentes protocolos quimioterápicos, não sendo, portanto, exclusivos para o tratamento do câncer de mama (à exceção do anticorpo monoclonal trastuzumabe), optou-se pela seleção de todas as notificações referentes ao seu uso em mulheres, de forma geral, independente do CID (Classificação Internacional de Doenças), a fim se obter o maior volume possível de material para análise.

A estratégia de extrapolação do CID foi adotada levando em consideração dois importantes pontos: (i) a não obrigatoriedade do preenchimento dessa informação no Notivisa e (ii) a possibilidade de que, ao lancar-se mão dos mesmos medicamentos no tratamento de diversas neoplasias, possam ser manifestadas reações adversas bastante similares àquelas manifestadas durante o tratamento antineoplásico do câncer de mama.

A sequência de etapas necessárias à preparação do banco de dados para o estudo encontra-se esquematizada pela Figura 4.

³ Como os dados disponibilizados do Notivisa incluíam apenas uma parte das notificações enviadas ao Notivisa ano de 2014, optou-se pela inclusão de tais dados no grupo referente ao ano de 2013.

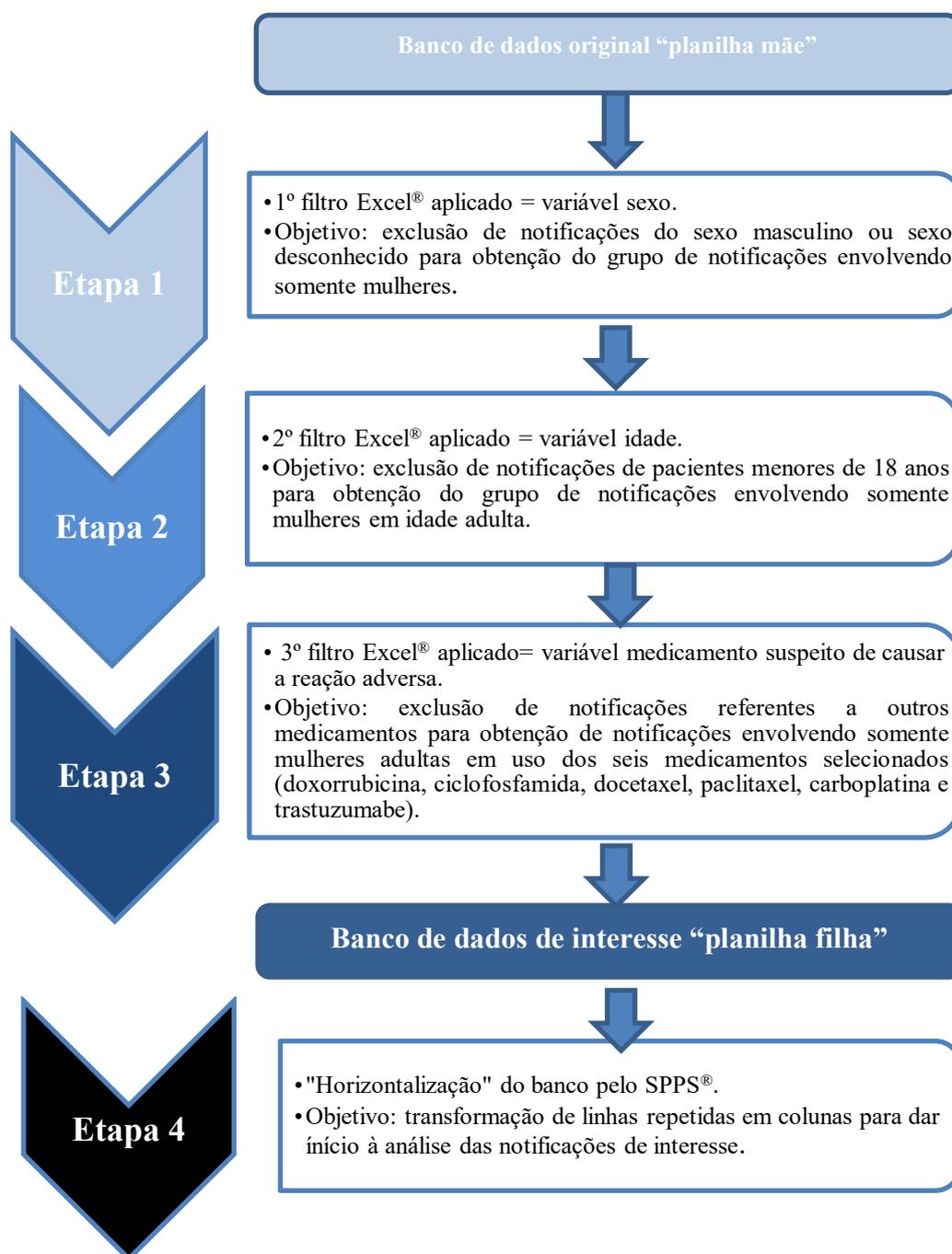


Figura 4- Etapas do processo de obtenção do banco de dados de interesse ("planilha filha"), extraído a partir do banco original Notivisa. Fonte: Elaboração própria.

No VigiBase/VigiAccessTM, as notificações se encontram organizadas e estruturadas de acordo com as terminologias WHO-ART (*Adverse Drug Reaction Terminology*) e MedDRA (*Medical Dictionary for Regulatory Activities*), a fim de padronizar a forma de entrada, saída e análise de dados, em diferentes níveis de precisão e agregação (OMS, 2017b).

Os dados referentes ao perfil de notificação dos medicamentos se encontravam apresentados no VigiAccessTM da seguinte forma: (i) número total de notificações recebidas, (ii) distribuição de suspeitas de RAM segundo sua classificação MedDRA por classes de sistema-órgão (*System Organ Class- SOC*), (iii) distribuição por região geográfica continental de origem,

(iv) distribuição por grupos de idade, (v) distribuição por sexo e (vi) número de notificações recebidas por ano (Shankar, 2016).

A pesquisa individual para cada um dos seis medicamentos (doxorubicina, ciclofosfamida, docetaxel, paclitaxel, carboplatina e tratuzumabe) foi realizada em 01/12/2017⁴, através de consulta online à plataforma VigiAccessTM.

Os dados obtidos, referentes ao panorama de notificações de cada medicamento, foram organizados em tabelas e gráficos com auxílio do programa Microsoft Excel[®] versão 2013.

Análise

Inicialmente, foi realizado o estudo temporal das notificações constantes no Notivisa, calculando-se a distribuição percentual das mesmas por ano de registro.

Em seguida, procedeu-se uma abordagem descritiva das notificações por meio de proporções segundo a faixa etária, a macrorregião do país, tipo de instituição notificadora e tipo de neoplasia relacionada.

As notificações e o total de eventos (suspeitas de RAM) relacionados a cada medicamento foram comparadas, igualmente, por meio de proporções, assim como sua distribuição em RAM graves e não graves.

Os óbitos registrados na base Notivisa foram descritos por tipo de medicamento, tipo de câncer, idade e eventos relacionados.

A fim de viabilizar a comparação entre as duas bases de dados – nacional e internacional, foi necessário classificar os eventos relatados ao Notivisa (classificados sob a terminologia WHO-ART), de acordo com o padrão SOC/MedDRA, observado no VigiBase/ VigiAccessTM. Para tanto, todos os termos foram traduzidos para a língua inglesa e posteriormente agrupados, o que permitiu, ainda, a análise da distribuição percentual de RAM graves por tipos de distúrbios para cada um dos seis medicamentos no Notivisa.

Adicionalmente, as notificações de suspeitas de RAM no Notivisa foram confrontadas com as informações descritas em suas respectivas bulas, por meio de consulta online ao Bulário da ANVISA.

Com relação à comparação entre Notivisa e Vigibase, foram calculadas proporções de eventos (suspeitas de RAM) notificados em ambas as bases. Especificamente, no VigiBase/VigiAccessTM, foram descritas as características dos medicamentos por sexo, idade e distribuição por região geográfica.

Para a tabulação e análise descritiva dos dados foram utilizados os programas Microsoft Excel[®] versão 2013 e SPSS- *Statistic Package for Social Sciences*[®] - IBM SPSS[®] versão 2.2

⁴ A data de consulta permitiu a extração do total de dados compilados no VigiBase desde 1968 (ano de sua conformação) até sua mais recente atualização.

5.2 Elaboração de um programa de Farmácia Clínica com foco na segurança em quimioterapia

De posse das informações sobre o perfil de segurança dos medicamentos selecionados e com base na revisão da literatura sobre a atuação clínica do farmacêutico em oncologia, foi elaborado um modelo para estruturação da atividade de cuidado farmacêutico direcionado para o monitoramento, prevenção e identificação de reações adversas graves no tratamento quimioterápico do câncer de mama no INCA (HCIII).

O Hospital de Câncer III (HCIII) — unidade responsável pelo tratamento exclusivo do câncer de mama no complexo hospitalar INCA — localiza-se no bairro de Vila Isabel, zona norte do município do Rio de Janeiro. Possui 52 leitos ativos, 04 salas de centro cirúrgico e presta assistência nas modalidades de internação, atendimento ambulatorial e de urgência/emergência, contando com uma equipe de oncologistas, mastologistas, enfermeiros, farmacêuticos, fisioterapeutas e demais profissionais especializados, que integram a sua equipe interdisciplinar de cuidado oncológico (INCA, 2017b).

Segundo os institucionais da unidade são realizadas, mensalmente, cerca de 1.100 atendimentos ambulatoriais de quimioterapia em sua Central de Quimioterapia, através do trabalho conjunto das equipes de farmácia e enfermagem que, juntas, responsabilizam-se, tanto pelas questões referentes à produção (manipulação dos medicamentos), quanto à segurança e cuidados durante sua administração.

Ressalta-se o fato de que um médico oncologista, usualmente o supervisor do ambulatório, se encontra disponível para a resolução de quaisquer problemas ou intercorrências durante a realização da quimioterapia.

Construção do Modelo Lógico

A proposição de uma nova atividade, projeto ou programa, requer planejamento e organização. Assim, para a elaboração de um programa de cuidado farmacêutico orientado para a identificação, prevenção e monitoramento de RAM em quimioterapia, optou-se pela construção de um Modelo Lógico seguindo o roteiro metodológico sugerido pelo Instituto de Pesquisa Econômica Aplicada (IPEA) em sua Nota Técnica de nº 6 (Cassiolato e Guerresi, 2010).

De acordo com o IPEA, a elaboração de um Modelo Lógico representa uma estratégia recomendada para avaliação de programas, permitindo refinar objetivos, acompanhar as ações de implantação, identificar atividades sobrepostas, barreiras e facilitadores, bem como definir recursos, metas e estratégias (Cassiolato; Guerresi, 2010).

Considerado um instrumento de aferição da qualidade de uma teoria, o Modelo Lógico representa a racionalidade interna do funcionamento de um programa/projeto, permitindo-se

visualizar, de forma esquemática, o que se pretende realizar, definindo os recursos necessários, objetivos, metas, estratégias, atividades sobrepostas, barreiras e facilitadores ao processo (Oliveira *et al.*, 2015).

A forma pela qual os componentes de um Modelo Lógico se inter-relacionam, a partir da disponibilização de recursos para promoverem ações capazes de gerar produtos e resultados que representem impacto, se encontra representada na Figura 5 (Kellog, 2004; Ferreira et al, 2007; Cassiolato e Guerresi, 2010).

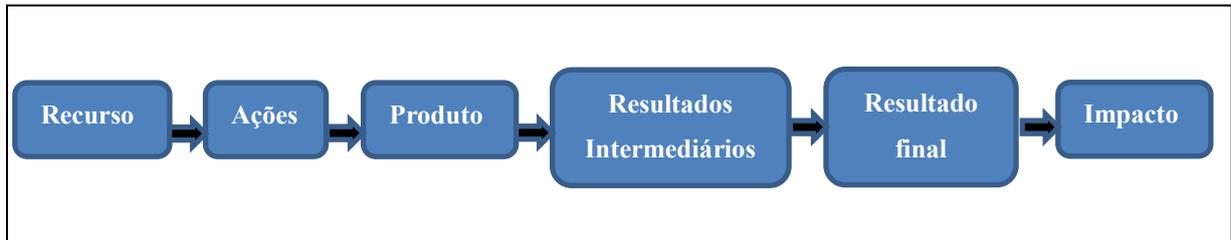


Figura 5- Representação esquemática dos componentes de um Modelo Lógico. Fonte: Cassiolato e Guerresi, 2010.

A versão de Modelo Lógico formulada pelo IPEA adiciona ao modelo tradicional aspectos como a análise baseada na árvore de problemas do Método ZOPP (Planejamento de Projeto Orientado por Objetivos) e a identificação de causas críticas do Planejamento Estratégico Situacional- PES. Assim, de acordo com a experiência acumulada de seus técnicos em planejamento, o IPEA recomenda que a construção de um Modelo Lógico se dê em três etapas (Cassiolato e Guerresi, 2010):

- 1- Explicação do problema e inclusão de suas referências básicas (definição dos objetivos, público-alvo e beneficiários);
- 2- Estruturação para alcance de resultados (estabelecimento do que se espera gerar como resultados intermediários, finais e impacto);
- 3- Identificação dos fatores relevantes de contexto (seus pontos fortes e fracos).

A construção do Modelo Lógico INCA exigiu organização e envolvimento das equipes de farmácia e enfermagem.

Foram realizadas duas reuniões com a participação dos farmacêuticos do setor de quimioterapia e chefias de Farmácia e de Enfermagem. A primeira teve por objetivo apresentar a ferramenta e compartilhar com o grupo de trabalho a compreensão de sua estrutura, termos e conceitos próprios. Utilizando-se a técnica de “*brainstorming*” ou “tempestade de ideias”, conduzida pela pesquisadora, procurou-se incentivar a contribuição individual de cada participante a fim de promover uma construção coletiva e compartilhada sobre as possíveis causas e consequências que levariam à situação problema, que seria o quadro que se deseja modificar.

A segunda reunião, visou à definição dos objetivos do programa (geral e específico), do público-alvo a ser atingido e dos critérios de priorização a serem adotados, diante da

impossibilidade de oferta do serviço programado à demanda previamente identificada. Nesta importante etapa, foi necessário consenso de opinião entre todos os participantes e a reflexão do grupo sobre os fatores externos que poderiam contribuir ou comprometer a implementação da nova atividade programada.

A iniciativa de construção deste projeto obteve apoio e aprovação, tanto por parte da chefia de divisão de apoio técnico, como da direção da unidade, visando o seu desenvolvimento para posterior implantação.

O Modelo Lógico proposto para o HCIII considerou ainda os serviços que integram o cuidado farmacêutico proposto pelo Conselho Federal de Farmácia no documento “*Serviços Farmacêuticos Diretamente Destinados ao Paciente, à Família e à Comunidade: Contextualização e Arcabouço Conceitual - ProFar®*”(CFF, 2016).

Definição do plano de cuidado farmacêutico

Por fim, o plano de cuidado farmacêutico para pacientes em quimioterapia para o câncer de mama foi delineado com base no modelo lógico construído, o qual culminou na proposição do processo de cuidado (rotinas a serem implantadas) e dos formulários específicos.

Aspectos acerca do perfil de toxicidade e risco identificado nas bases de dados Notivisa/MS e VigiBase/OMS, quanto às RAM de maior frequência e gravidade (primeira fase da pesquisa), orientaram a estruturação das atividades de acompanhamento farmacoterapêutico em suas diferentes etapas: prevenção, identificação e manejo de reações adversas ao tratamento quimioterápico.

5.3 Questões éticas

A utilização dos dados do Notivisa foi viabilizada por meio de projeto de cooperação para a pesquisa firmado entre a Universidade Federal do Rio de Janeiro e a Agência Nacional de Vigilância Sanitária, segundo autorização do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (Chamada MCTI/CNPq/ANVISA N° 23/2012).

O presente trabalho obteve aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho/HUCFF/UFRJ (processo CAAE 39726414.6.0000.5257, número de registro 931.400).

6. RESULTADOS

6.1 Notificações ao Notivisa

Foram identificadas 3.286 notificações que corresponderam a um total de 7.302 reações adversas suspeitas aos antineoplásicos doxorubicina, ciclofosfamida, docetaxel, paclitaxel, carboplatina e trastuzumabe, relatados ao Notivisa no período entre 2008 e 2013.

A Figura 6 apresenta a distribuição das notificações, quanto ao ano de recebimento e análise pela ANVISA. Para fins de comparação, foram considerados apenas os anos completos no banco estudado (2008 a 2013), observando-se um aumento progressivo a partir do ano de 2011.

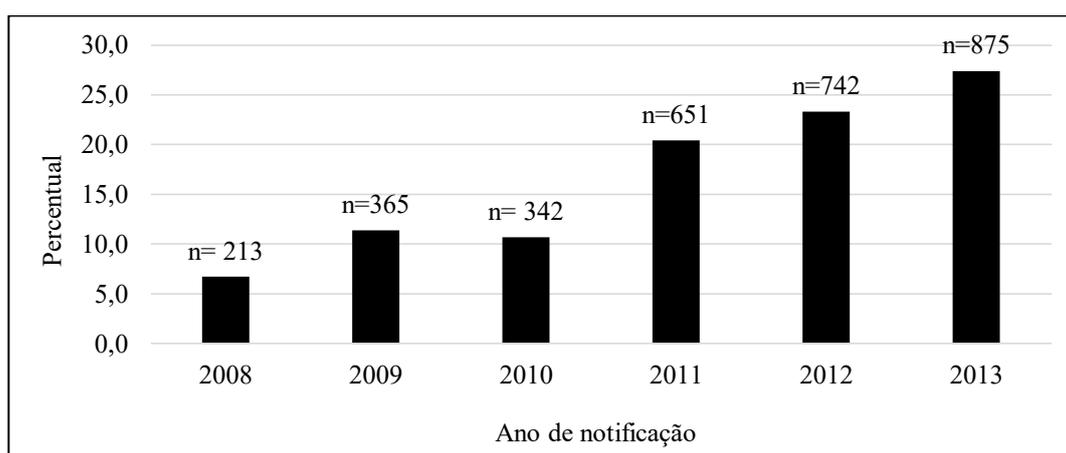


Figura 6- Distribuição percentual das notificações por ano (n= 3.188). Brasil, 2008 a 2013. Fonte: Notivisa, ANVISA/MS

A população do banco consistiu de mulheres com média de idade de 53,3 anos ($\pm 12,5$). A mediana de idade encontrada foi de 54 anos (mínimo 18 anos e máximo 91 anos).

A Tabela 2 apresenta a distribuição etária destas mulheres, na qual se destacou a faixa entre 51-60 anos. A variável idade esteve ausente em 25% (n=824) das notificações

Tabela 2 - Distribuição das notificações envolvendo mulheres em uso dos medicamentos de interesse por faixa etária. Brasil, 2008 a 2013

Faixa etária	n (%)	Freq. acumulada (%)
18 a 40 anos	374 (15,2)	15,2
41 a 50 anos	621 (25,2)	40,4
51 a 60 anos	760 (30,9)	71,3
61 a 70 anos	492 (20,0)	91,3
Acima de 71 anos	215 (8,7)	100,0
Total válido	2.462 (100,0)	-

Fonte: Notivisa, ANVISA/MS.

A Tabela 3 apresenta a distribuição das notificações por macrorregião, incluindo também o número de instituições habilitadas para o cuidado oncológico em cada estado brasileiro.

Tabela 3. Distribuição das notificações por macrorregião, unidade da federação e CACON/UNACON. Brasil, 2008 a 2013.

Macrorregião	Unidade Federativa	Frequência (%)	CACON/UNACON (%)
Sudeste	São Paulo	1.406 (42,8)	71(24)
	Rio de Janeiro	1.118 (34,0)	25 (8,4)
	Minas Gerais	287 (8,7)	33 (11,1)
	Espírito Santo	22 (0,7)	7 (2,4)
	Subtotal	2.833 (86,2)	136 (45,9)
Sul	Rio Grande do Sul	212 (6,5)	27(17,2)
	Paraná	37 (1,1)	21 (12,5)
	Santa Catarina	3 (0,1)	16 (10,5)
	Subtotal	252 (7,7)	64 (21,6)
Nordeste	Bahia	134 (4,1)	15 (5,0)
	Rio Grande do Norte	16 (0,5)	7 (2,4)
	Ceará	11 (0,3)	10 (3,4)
	Maranhão	1 (0,0)	4 (1,3)
	Paraíba	1 (0,0)	4 (1,3)
	Alagoas	1 (0,0)	5 (1,7)
	Piauí	0 (0,0)	2 (0,7)
	Pernambuco	0 (0,0)	10 (3,4)
	Sergipe	0 (0,0)	2 (0,7)
	Subtotal	164 (4,9)	59 (19,9)
Centro-Oeste	Mato Grosso do Sul	3 (0,1)	7 (2,4)
	Mato Grosso	2 (0,1)	5 (1,7)
	Goiás	1 (0,0)	5 (1,7)
	Distrito Federal	0 (0,0)	9 (2,7)
	Subtotal	6 (0,2)	26 (8,8)
Norte	Pará	27 (0,8)	2 (0,7)
	Amazonas	4 (0,1)	1 (0,3)
	Rondônia	0 (0,0)	3 (1,0)
	Acre	0 (0,0)	1 (0,0)
	Roraima	0 (0,0)	1 (0,3)
	Amapá	0 (0,0)	1 (0,3)
	Tocantins	0 (0,0)	2 (0,7)
	Subtotal	31 (0,9)	11 (3,7)
Total geral	3.286 (100)	296 (100)	

Legenda: CACON= Centro de Alta Complexidade em Oncologia; UNACON= Unidade de Alta Complexidade em Oncologia. Fonte: Notivisa, ANVISA/MS; INCA, 2017b.

Observou-se que os estados da região sudeste, ao concentrarem aproximadamente 40% da população brasileira e o maior número de CACON/UNACON (n=136/296), representaram a origem da grande maioria das notificações do banco (86,2%).

Quanto ao tipo das instituições notificadoras (Tabela 4), verificou-se que 52,6% das notificações foram realizadas por hospitais que integram a Rede Sentinela. Contudo, tal informação se apresentou ausente em 14,4% (n=474) das notificações.

Tabela 4 - Distribuição das notificações por tipo de instituição notificadora. Brasil, 2008 a 2013.

Instituição notificadora	Frequência (%)
Hospital Sentinela	1.479 (52,6)
Hospital Colaborador	767 (27,3)
Hospital	565 (20,1)
Hemocentro	1 (0)
Total válido	2.812(100)

Fonte: Notivisa, ANVISA/MS.

A Tabela 5 apresenta a distribuição quanto ao tipo de neoplasia relacionada, informada no momento da notificação, pelo profissional notificador, por meio da Classificação Internacional de Doenças (CID-10).

Sendo este um campo de preenchimento não obrigatório, tal informação esteve ausente em 34,3% (n=1.126) das notificações. No entanto, quando preenchida, foi possível identificar que 60,6% do banco se constituiu por suspeitas de RAM apresentadas no decorrer do tratamento quimioterápico do câncer de mama (representado pelo CID C50 = neoplasia maligna de mama).

Tabela 5. Distribuição das notificações por tipo de neoplasia. Brasil, 2008 a 2013.

Tipo de neoplasia	Frequência (%)
CID C50 – Neoplasia Maligna de Mama	1.309 (60,6)
Outros CID	851 (39,4)
Total válido	2.160(100)

Fonte: Notivisa, ANVISA/MS.

A Tabela 6 apresenta a distribuição da frequência dos agentes antineoplásicos pesquisados em relação ao total de notificações e eventos relatados (suspeitas de RAM).

Tabela 6. Distribuição de notificações e suspeitas de RAM por medicamento. Brasil, 2008 a 2013.

Medicamentos	Notificações (%)	Suspeitas RAM (%)
Docetaxel	1.453 (44,2)	3.546 (48,6)
Paclitaxel	905 (27,5)	1.796 (24,6)
Carboplatina	457 (13,9)	941 (12,9)
Ciclofosfamida	208 (6,3)	353 (4,8)
Doxorrubicina	64 (5)	427 (5,8)
Trastuzumabe	99 (3)	237 (3,2)
Total	3.286 (100)	7.302 (100)

Legenda: RAM= reação adversa a medicamento. Fonte: Notivisa, ANVISA/MS.

Observou-se a prevalência dos taxanos - docetaxel e paclitaxel- como os medicamentos mais notificados (e envolvidos no maior número de reações adversas) no banco estudado.

Em contrapartida, os medicamentos ciclofosfamida e doxorrubicina, ao integrarem o protocolo AC - amplamente utilizados no tratamento adjuvante do câncer de mama - foram muito pouco notificados.

Quanto ao trastuzumabe (anticorpo monoclonal unicamente indicado em casos de tumores HER2 positivos), é necessário ressaltar que, por se tratar de um medicamento novo, à época - registrado no Brasil em 2009 e somente aprovado para uso no SUS em 2012 - o total de notificações ao Notivisa foi considerável, uma vez que toda e qualquer notificação de suspeita de RAM ao seu uso seria incentivada, diante do desconhecimento de seu perfil de toxicidade em nossa população.

A distribuição percentual de eventos por notificação, para cada medicamento, se encontra apresentada na Figura 7.

Foi possível observar que a grande maioria das notificações se apresentou relacionada a 1 - 4 eventos/notificação (mínimo 1 e máximo 16 eventos por notificação) e que, entre todos os medicamentos, o docetaxel demonstrou maior tendência a apresentar mais de 1 evento/notificação.

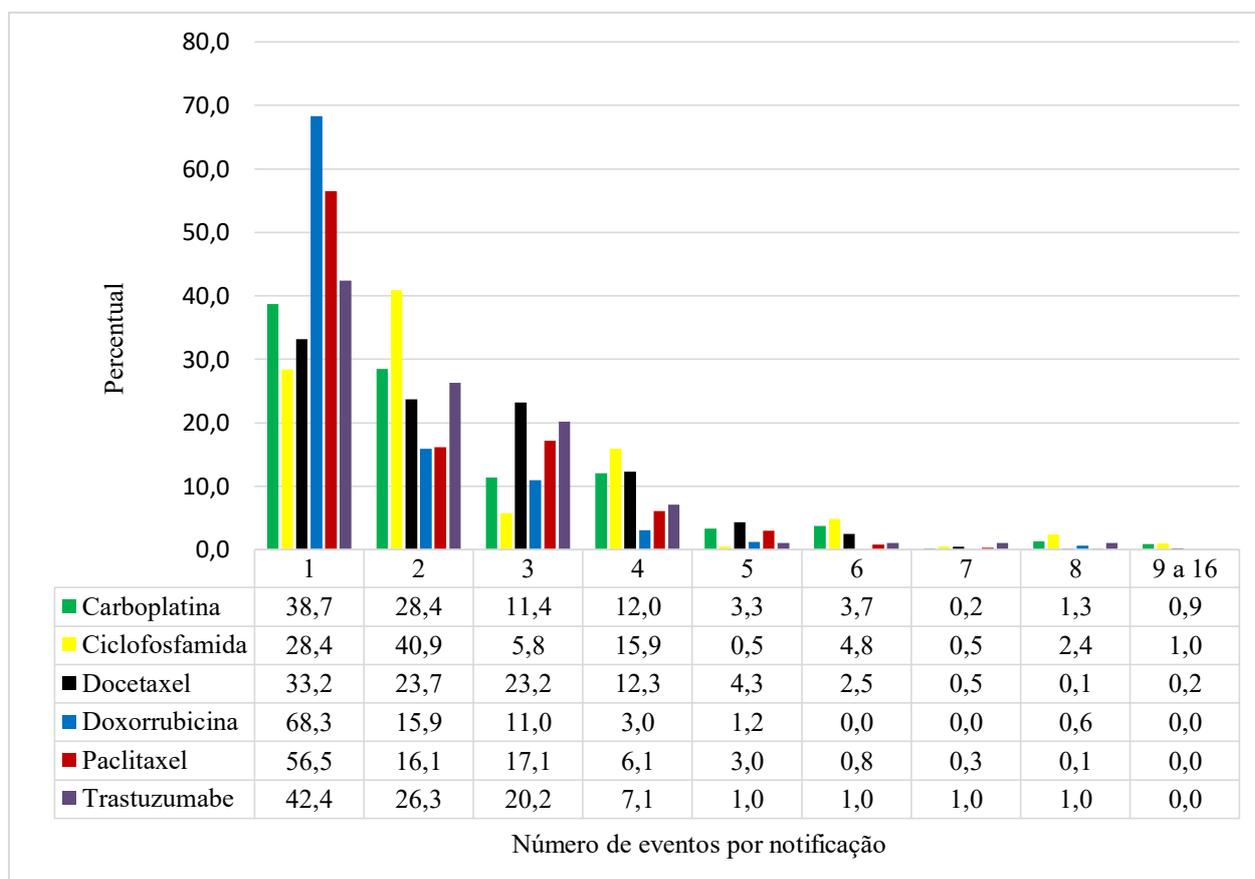


Figura 7. Distribuição percentual do número de eventos por notificação, segundo cada medicamento. Brasil, 2008 a 2013. Fonte: Notivisa, ANVISA/MS.

O panorama geral de distribuição de suspeitas de RAM, por medicamento e gravidade, se encontra apresentado na Tabela 7.

Considerando o total de suspeitas de RAM notificadas (n=7.302), observou-se que 8,3% destas (n=606) foram consideradas graves por se relacionarem a algum tipo de dano/incapacidade persistente ou significativa, provocarem ou prolongarem a hospitalização, representarem ameaça à vida ou levarem a paciente ao óbito.

Tabela 7- Distribuição das reações adversas por medicamento, segundo sua gravidade. Brasil, 2008 a 2013.

Medicamentos	RAM graves (%)	RAM não graves (%)	Total RAM
Carboplatina	112 (11,9)	829 (88,1)	941
Ciclofosfamida	71 (20,1)	282 (79,9)	353
Doxorrubicina	71 (16,9)	355 (83,1)	427
Docetaxel	93 (2,6)	3453 (97,4)	3.546
Paclitaxel	222 (12,3)	1578 (87,7)	1.796
Trastuzumabe	37 (15,6)	200 (84,4)	237
Total	606 (8,3)	6697 (91,7)	7.302

Legenda: RAM = reação adversa a medicamento. Fonte: Notivisa/ANVISA/MS.

Com relação a números absolutos, observou-se que o paclitaxel esteve associado ao maior número de RAM graves. Contudo, os medicamentos menos notificados, no contexto geral, foram aqueles que, proporcionalmente, mais se relacionaram a RAM graves (ciclofosfamida = 20,1%, doxorubicina= 16,9% e trastuzumabe= 15,6%).

Adicionalmente, foi possível observar que, apesar das notificações envolvendo o docetaxel representarem a grande maioria no banco estudado (n= 3.546/7.302), somente 2,6% destas se relacionam a RAM graves.

A Figura 8 permite identificar a distribuição das RAM graves no Notivisa, por medicamento, em relação aos seus diferentes desfechos.

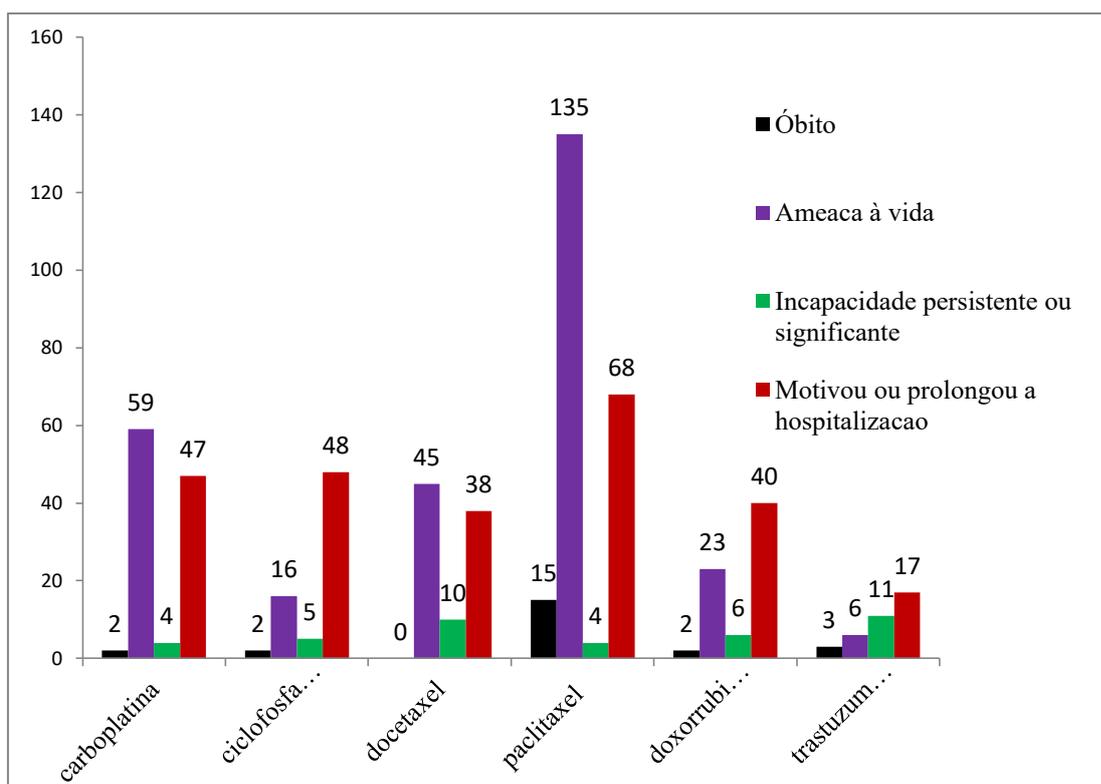


Figura 8- Distribuição do total de reações adversas graves (n=606) por tipo de desfecho, segundo o medicamento. Brasil, 2008 a 2013. Fonte: Notivisa/ANVISA/MS

Foi possível observar que com o paclitaxel, taxano associado ao maior número de notificações de suspeitas de RAM graves no Notivisa, observou-se o predomínio de situações que representaram ameaça à vida, seguidas por aquelas que motivaram ou prolongaram a hospitalização e ocasionaram óbitos.

Foram relatados casos de óbitos com todos os medicamentos, à exceção do docetaxel.

Um análise detalhada dos dados do Notiisa permitiu identificar que as 24 suspeitas de RAM relacionadas a óbitos, corresponderam, de fato, a 12 casos. Tais informações se encontram resumidamente compiladas no Quadro 12.

Quadro 12- Descrição dos casos de óbito (n=12) e reações adversas a estes relacionadas (n=24) no Notivisa. Brasil, 2008 a 2013.

Medicamento	Total de óbitos	Tipo de câncer/ Idade do paciente	Tipos de RAM
Carboplatina	2	Câncer de pulmão Idade: 53 anos	<i>Distúrbios do sistema sanguíneo e linfático</i> Aplasia da medula óssea
		Câncer de pulmão Idade: 69 anos	<i>Distúrbio do sistema imune</i> Reação de hipersensibilidade imediata grau IV
Ciclofosfamida e Doxorubicina	1	Linfoma Idade: 67 anos	<i>Distúrbios do sistema sanguíneo e linfático</i> Leucopenia Neutropenia febril
Trastuzumabe	1	Câncer de mama Idade: 49 anos	<i>Distúrbios gerais</i> "Óbito inespecífico" <i>Alterações laboratoriais</i> Lipase aumentada Amilase aumentada
Paclitaxel	8	Câncer de mama Idade: 57 anos	<i>Distúrbios do sistema cardíaco</i> Parada cardíaca
		CID ausente Idade: 75 anos	<i>Distúrbios do sistema cardíaco</i> Parada cardiorrespiratória <i>Distúrbios do sistema nervoso</i> Inconsciência
		Câncer de pulmão Idade: 69 anos	<i>Distúrbios do sistema imune</i> Reação de hipersensibilidade imediata grau IV
		Câncer de mama Idade: 65 anos	<i>Distúrbios do sistema imune</i> Hipersensibilidade
		Câncer de mama Idade: 64 anos	<i>Distúrbios do sistema respiratório</i> Broncoespasmo agravado
		Câncer de língua Idade: 56 anos	<i>Distúrbios do sistema respiratório</i> Broncoespasmo Insuficiência respiratória
		Câncer de pulmão Idade: 59 anos	<i>Distúrbios do sistema respiratório</i> Dispneia agravada Saturação de oxigênio diminuída <i>Distúrbios do sistema vascular</i> Esfriamento das extremidades
		Câncer de ovário Idade: 52 anos	<i>Distúrbios do sistema respiratório</i> Broncoespasmo agravado Dispneia agravada <i>Distúrbios do sistema imune</i> Choque anafilático <i>Distúrbios do sistema vascular</i> Hipotensão agravada

Fonte: Notivisa, ANVISA/MS.

A seguir, serão apresentadas as análises de distribuição de RAM graves por tipo de distúrbio (padrão SOC/MedDRA), permitindo, assim, a identificação do perfil de gravidade associado a cada um dos seis medicamentos de interesse no Notivisa.

Carboplatina

A distribuição dos tipos de RAM à carboplatina, com ênfase em suas RAM graves, se encontra representada na Tabela 8.

Tabela 8. Distribuição de suspeitas de RAM graves à carboplatina no Notivisa. Brasil, 2008 a 2013

CARBOPLATINA						
Tipos de RAM (SOC/MedDRA)	Total RAM n (%)	RAM graves n (%)				
		Ameaça à vida	Incapac. persistente/ significativa	Motivou/ prolongou hospitalização	Óbito	Total
Dist. sist. sanguíneo e linfático	96 (10,2)	26 (44,1)	3 (75,0)	21 (44,7)	1 (50,0)	51 (45,5)
Dist. sistema imune	95 (10,1)	11 (18,6)	-	9 (19,1)	1 (50,0)	21 (18,8)
Distúrbios gastrointestinais	115 (12,2)	1 (1,7)	-	4 (8,5)	-	5 (4,5)
Dist. respiratórios	106 (11,3)	6 (10,2)	-	1 (2,1)	-	7 (6,3)
Distúrbios cardíacos	25 (2,7)	3 (5,1)	-	1 (2,1)	-	4 (3,6)
Distúrbios vasculares	108 (11,5)	5 (8,5)	-	-	-	5 (4,5)
Dist. sistema nervoso	27 (2,9)	-	1 (25,0)	3 (6,4)	-	4 (3,6)
Dist. musculo-esqueléticos	9 (1,0)	2 (3,4)	-	-	-	2 (1,8)
Dist. de pele e tec. subcut.	233 (24,8)	2 (3,4)	-	1 (2,1)	-	3 (2,7)
Distúrbios gerais	107 (11,4)	2 (3,4)	-	2 (4,3)	-	4 (3,6)
Diversos	20 (2,1)	1 (1,7)	-	5 (10,6)	-	6 (5,4)
Total	941(100)	59 (100,0)	4 (100,0)	47(100,0)	2(100,0)	112 (100,0)

Fonte: Notivisa, ANVISA/MS.

Observou-se que do total de suspeitas de RAM graves atribuídos à carboplatina (n=112), duas foram fatais (em decorrência de aplasia medular e reação de hipersensibilidade imediata grau IV – conforme Quadro 12) e a maioria representou ameaça à vida ou motivou/prolongou hospitalização em decorrência, principalmente, de distúrbios do sistema sanguíneo (tais como: neutropenia, anemia e trombocitopenia e imunes (por choque/reação anafilática e reações de hipersensibilidade graus I a IV).

Distúrbios respiratórios graves (dispneia e broncoespasmos), cardíacos (taquicardia e parada cardiorrespiratória) e gastrointestinais (mucosite e diarreia graves), embora em menor frequência, foram também identificados.

A comparação entre as reações adversas muito comuns à carboplatina, segundo informações de bula, e suas respectivas frequências, observadas no Notivisa, se encontra representada no Quadro 13.

Quadro 13- Reações adversas mais comuns à carboplatina e suas respectivas frequências no Notivisa. Brasil, 2008 a 2013.

CARBOPLATINA		
Tipos de RAM	RAM muito comuns (≥10%)	Total de relatos Notivisa
Distúrbios sanguíneos	Anemia	22
	Leucopenia	17
	Neutropenia	43
	Trombocitopenia	10
Distúrbios gastrointestinais	Dor abdominal	31
	Náusea	33
	Vômitos	28
Distúrbios nervosos	Neuropatia periférica/ parestesia/ dormência	12
Distúrbios cutâneos	Alopécia	10
Distúrbios gerais	Astenia	5
Distúrbios metabólicos	Hipocalcemia	0
	Hipocalemia	2
	Hipomagnesemia	1
	Hiponatremia	0
	Elevação das enzimas hepáticas	0
Distúrbios renais	Uremia	0
	Elevação da creatinina sérica	0

Fonte: Bula carboplatina e Notivisa, ANVISA/MS.

Foi possível observar o maior número de notificações por alterações hematológicas e gastrointestinais no Notivisa, ao passo que RAM manifestadas em razão da elevada toxicidade nervosa e renal, tradicionalmente atribuídas às platinas, foram muito pouco notificadas ou até mesmo não relatadas no banco estudado.

A análise das notificações envolvendo a carboplatina no Notivisa permitiu identificar, adicionalmente, um grande número de suspeitas de RAM não descritas em sua bula (Quadro 14).

Quadro 14- Suspeitas de RAM à carboplatina no Notivisa que não constam em bula. Brasil, 2008 a 2013.

CARBOPLATINA	
Tipos de RAM	Total de relatos Notivisa (n)
Distúrbios vasculares	Rubor* (70) Hipertensão arterial* (10) Tromboembolismo venoso (1)
Distúrbios respiratórios	Dispneia/falta de ar intensa* (77) Tosse/tosse seca* (14) Saturação de oxigênio diminuída* (6)
Distúrbios gerais	Sensação de calor/sudorese excessiva* (35) Dor no peito/desconforto torácico* (22) Calafrio/tremor* (9) Edema de glote* (5) Edema facial* (5) Mal estar (15)
Distúrbios cardíacos	Taquicardia (18)
Distúrbios nervosos	Cefaleia (2) Crise convulsiva (2) Diminuição da consciência (2) Síncope (1) Tontura/vertigem (3)

Legenda: (*) Relacionado à reação de hipersensibilidade. Fonte: Bula carboplatina, Micromedex e Notivisa, ANVISA/MS.

No entanto, a grande maioria destas reações se mostrou relacionada a sinais e sintomas característicos de reações de hipersensibilidade imediatas, ou seja, manifestadas durante sua administração, tais como: distúrbios vasculares (hipertensão e rubor), respiratórios (dispneia/falta de ar, tosse seca) e gerais (dor torácica, sensação de calor, calafrio e mal estar geral), sugerindo, assim, a predominância de notificações de característica infusional entre aquelas referentes à carboplatina no banco estudado.

Ciclofosfamida

A Tabela 9 demonstra a distribuição dos tipos de RAM relacionados à ciclofosfamida no Notivisa, destacando aquelas considerada graves.

Tabela 9 -Distribuição de suspeitas de RAM graves à ciclofosfamida no Notivisa. Brasil, 2008 a 2013.

CICLOFOSFAMIDA						
Tipos de RAM (SOC/MedDRA)	Total RAM n (%)	RAM graves n (%)				
		Ameaça à vida	Incapac. persistente/ significante	Motivou/ prolongou hospitalização	Óbito	Total
Dist. sist. sanguíneo e linfático	94 (26,6)	12 (75)	4 (80)	30 (62,5)	2 (100,0)	48 (67,6)
Distúrbios sistema imune	4 (1,1)	-	-	-	-	-
Distúrbios gastrointestinais	47 (13,3)	-	-	6 (12,5)	-	6 (8,5)
Distúrbios respiratórios	35 (9,9)	-	-	-	-	-
Distúrbios cardíacos	4 (1,1)	-	-	1 (2,1)	-	1 (1,4)
Distúrbios vasculares	17 (4,8)	1 (6,3)	-	1 (2,1)	-	2 (2,8)
Distúrbios sistema nervoso	28 (7,9)	-	-	3 (6,3)	-	3 (4,2)
Dist. musculo-esqueléticos	5 (1,4)	-	-	-	-	-
Dist. pele e tecido subcutâneo	60 (17)	-	-	3 (6,3)	-	3 (4,2)
Distúrbios oculares	10 (2,8)	-	-	-	-	-
Alterações laboratoriais	7 (2)	2 (12,5)	-	2 (4,2)	-	4 (5,6)
Distúrbios hepatobiliares	5 (1,4)	1 (6,3)	1 (20)	1 (2,1)	-	3 (4,2)
Distúrbios gerais	30 (8,5)	-	-	1 (2,1)	-	1 (1,4)
Diversos	7 (2,0)	-	-	-	-	-
Total	353(100,0)	16 (100,0)	5 (100,0)	48 (100,0)	2(100,0)	71 (100,0)

Fonte: Notivisa, ANVISA/MS.

Entre as suspeitas de RAM graves relacionados à ciclofosfamida (n=71), observou-se o predomínio de distúrbios sanguíneos, em sua maioria casos de neutropenia febril/afebril e leucopenia, que representaram ameaça à vida, motivaram/prolongaram a hospitalização e corresponderam a um único caso de óbito (vide Quadro12). Distúrbios gastrointestinais graves (náusea, vômito grave e dor epigástrica inespecífica) e distúrbios hepatobiliares (elevação TGO/TGP e icterícia) também foram observados, em menor frequência.

O Quadro 15 apresenta as RAM mais comumente apresentadas pela ciclofosfamida, segundo suas informações de bula, em comparação com as respectivas frequências relatadas no Notivisa.

Quadro 15- Reações adversas mais comuns à ciclofosfamida e suas respectivas frequências no Notivisa. Brasil, 2008 a 2013.

CICLOFOSFAMIDA		
Tipos de RAM	RAM muito comuns (≥10%)	Total de relatos Notivisa
Distúrbios sanguíneos	Leucopenia	22
	Neutropenia	65
Distúrbios Gastrointestinais	Anorexia	1
	Náusea	15
	Vômitos	28
	Desconforto abdominal	2
	Diarreia	0
Distúrbios cutâneos	Alopecia	34
	Dermatite	25
	Escurecimento da pele e unhas	0
Distúrbios renais e urinários	Dificuldade e dor ao urinar	0
	Hematúria	0
Distúrbios gerais	Febre/ calafrios	0
	Cansaço/fraqueza	0

Fonte: Bula ciclofosfamida, Micromedex e Notivisa, ANVISA/MS.

Desta forma, verificou-se que, de forma análoga à carboplatina, os distúrbios sanguíneos e gastrointestinais mais comuns também se relacionaram a um grande número de notificações. Distúrbios cutâneos comuns também se destacaram. Embora frequentes, não foram relatados casos de escurecimento de pele e unhas, cansaço/fraqueza e toxicidade renal (dificuldade de urinar e hematúria).

Segundo informações de bula, no período pós-comercialização da ciclofosfamida foram identificados como RAM graves: distúrbios cutâneos (eritema multiforme, síndrome de Stevens Johnson, necrólise epidérmica tóxica; cardíacos (insuficiência cardíaca congestiva, tamponamento cardíaco, efusão pericárdica), gastrointestinais (colite hemorrágica); respiratórios (pneumonite intersticial, fibrose pulmonar) e imunes (anafilaxia, com evolução a óbito). No Notivisa, um caso de reação de hipersensibilidade imediata grau II (considerada não grave) e um caso inespecífico, relatado apenas como “cardiotoxicidade”, foram relatados.

A análise das das notificações de ciclofosfamida no Notivisa permitiu a identificação de diferentes tipos de RAM não descritas em bula, em sua maioria relacionados a quadros leves. No entanto, RAM graves como: crise convulsiva (n=1), edema pulmonar (n=1) e falta de ar (n=6) foram identificados (Quadro 16).

Quadro 16- Suspeitas de RAM à ciclofosfamida no Notivisa que não constam em bula. Brasil, 2008 a 2013.

CICLOFOSFAMIDA	
Tipos de RAM	Total de relatos Notivisa (n)
Distúrbios nervosos	Cefaleia (10) Alterações olfato e paladar (6) Crise convulsiva (1) Perda consciência (1) Síncope (1) Tontura (2) Parestesia/formigamento (2)
Distúrbios vasculares	Hipertensão arterial (7) Hipotensão arterial (5) Rubor (5)
Distúrbios respiratórios	Falta de ar (6) Coriza (6) Irritação nasal (7) Espirros excessivos (7) Edema pulmonar (1)
Distúrbios oculares	Congestão ocular (2) Aumento secreção lacrimal (7) Visão turva (1)
Distúrbios musculares	Dor nas costas (2) Câimbras nos membros inferiores (1)
Distúrbios cardíacos	Cianose (1)
Distúrbios gerais	Calafrios/ tremores (4) Dor facial (5) Sudorese (5)

Fonte: Bula ciclofosfamida, Micromedex e Notivisa, ANVISA/MS.

Docetaxel

A distribuição dos tipos de RAM relacionadas ao docetaxel no Notivisa, com atenção especial àquelas consideradas graves, se encontra representada na Tabela 10.

Tabela 10- Distribuição de suspeitas de RAM graves ao docetaxel no Notivisa. Brasil, 2008 a 2013.

DOCETAXEL						
Tipos de RAM (SOC/MedDRA)	Total RAM n (%)	RAM graves n (%)				
		Ameaça à vida	Incapac. persistente/ significante	Motivou / prolongou hospitalizaç ão	Óbito	Total
Dist sist.sanguíneo e linfático	48 (1,4)	7 (15,6)	2 (20)	19 (50)	-	28 (30,1)
Dist. sistema imune	148 (4,2)	16 (35,6)	-	1 (2,6)	-	17 (18,3)
Distúrbios gastrointestinais	257 (7,2)	1 (2,2)	1 (10)	5 (13,2)	-	7 (7,5)
Distúrbios respiratórios	693(19,5)	8 (17,8)	2 (20)	2 (5,3)	-	12 (12,9)
Distúrbios cardíacos	126 (3,6)	3 (6,7)	-	-	-	3 (3,2)
Distúrbios vasculares	754 (21,3)	2 (4,4)	1 (10)	-	-	3 (3,2)
Dist. sistema nervoso	103 (2,9)	-	-	1 (2,6)	-	1 (1,1)
Dist. musculo-esqueléticos	519 (14,6)	1 (2,2)	1 (10)	2 (5,3)	-	4 (4,3)
Dist. pele e tec. subcutâneo	177 (5)	1 (2,2)	-	4 (10,5)	-	5 (5,4)
Distúrbios oculares	23 (0,6)	-	-	-	-	0 (0,0)
Distúrbios gerais	683 (19,3)	5 (11,1)	3 (30)	2 (5,3)	-	10 (10,8)
Diversos	15 (0,4)	1 (2,2)	-	2 (5,3)	-	3 (3,3)
Total	3.546(100,0)	45 (100,0)	10 (100,0)	38 (100,0)	0 (0,0)	93(100,0)

Fonte: Notivisa, ANVISA/MS.

Apesar do baixo número de RAM graves (n=93) envolvendo o docetaxel, foi possível observar o predomínio de distúrbios sanguíneos (febril e afebril), imunes (reações de hipersensibilidade imediata graus II e II), respiratórios (dispneia acentuada) e gerais (dor/pressão no peito e astenia), que representaram, principalmente, situações de ameaça à vida ou que motivaram/prolongaram a hospitalização.

Destaca-se o fato de que, excetuando-se os distúrbios sanguíneos, todos os demais se apresentam relacionados às já tradicionais reações infusionais (RI) ao docetaxel, amplamente conhecidas e descritas em sua bula e na prática clínica.

A comparação entre as RAM mais frequentes ao docetaxel, segundo informações de bula, e suas respectivas frequências no Notivisa se encontra demonstrada no Quadro 17

Quadro 17- Reações adversas mais comuns ao docetaxel e suas respectivas frequências no Notivisa. Brasil, 2008 a 2013.

DOCETAXEL		
Tipos de RAM	RAM muito comuns (≥10%)	Total de relatos Notivisa
Distúrbios Vasculares	Rubor/fogachos*	696
	Hipotensão*	9
	Hipertensão*	47
Distúrbios Respiratórios	Dispneia*	571
	Tosse/tosse seca*	57
Distúrbios Musculares	Dor nas costas *	490
	Mialgia/ artralgia	10
Distúrbios Gerais	Dor/pressão no peito*	459
	Astenia	20
	Calafrios/tremores*	19
	Dor inespecífica	14
Distúrbios Gastrointestinais	Sensação de calor*	61
	Dor abdominal *	149
	Náusea	46
	Vômito	19
	Diarreia	10
Distúrbios Imunes	Mucosite	15
	Reações de hipersensibilidade	146
Distúrbios Cutâneos	Anafilaxia	0
	Erupções cutâneas/rash cutâneo*	139
	Alterações de unhas	7
	Prurido/urticária*	27
Distúrbios sanguíneos	Alopecia	6
	Anemia	2
	Leucopenia	2
Distúrbios Nervosos	Neutropenia	40
	Neuropatia periférica	25
	Alteração paladar	2

Legenda: (*) Efeitos relacionados à reação de hipersensibilidade. Fonte: Bula docetaxel, Micromedex e Notivisa, ANVISA/MS.

Assim, diante do grande número de RAM atribuídas ao docetaxel no Notivisa, foi possível observar que distúrbios de origem diversa, tais como: respiratórios (dispneia, tosse seca), cutâneos (rash/erupção cutânea com ou sem prurido); vasculares (rubor, fogachos, hipo/hipertensão); musculares (dor lombar, mialgia e artralgia) e distúrbios gerais (dor/aperto no peito, mal estar geral, tremores, calafrios), estiveram relacionados, de fato, à reações de característica infusional.

Durante o período de pós-comercialização do docetaxel, segundo suas informações de sua bula, foi possível identificar os seguintes eventos raros: (i) choque anafilático, (ii) desidratação, (iii) perfuração e hemorragia intestinais, (iv) colite isquêmica, (v) edema pulmonar, (vi) síndrome da dificuldade respiratória aguda, (vii) pneumonia intersticial, (viii) fibrose pulmonar, (ix) convulsão ou perda transitória da consciência, (x) hepatite medicamentosa, (xi) ototoxicidade,

(xx) e distúrbios visuais transitórios. No Notivisa, casos de síncope/desfalecimento (n=8), estocomas (n=9), desidratação (n=1), crise convulsiva (n=1) foram também identificados.

As suspeitas de RAM notificadas somente no Notivisa encontram-se relacionados no Quadro 18.

Quadro 18- Suspeitas de RAM ao docetaxel no Notivisa que não constam em bula. Brasil, 2008 a 2013.

DOCETAXEL	
Tipos de RAM	Total de relatos Notivisa (n)
Distúrbios Cardíacos	Angina (3)
	Cianose (7)
Distúrbios Nervosos	Agitação psicomotora (8)
	Lipotímia (4)
Distúrbios Gerais	Edema de glote * (4)
	Tumefação na garganta* (2)
	Edema facial * (15)
Distúrbios Respiratórios	Taquipneia (5)
Distúrbios Oculares	Visão turva (12)

Legenda: (*) Efeitos relacionados à reação de hipersensibilidade. Fonte: Bula docetaxel, Micromedex e Notivisa, ANVISA/MS.

Dentre os eventos não relatados em bula, destacam-se: o edema de glote (n=4), a tumefação na garganta (n=2) e o edema facial (n=15), sugerindo fortemente sua relação com as típicas reações de hipersensibilidade e reações anafiláticas manifestadas no momento da administração do docetaxel (RI ao docetaxel).

Doxorrubicina

A distribuição das RAM à doxorrubicina no banco Notivisa, com especial ênfase em suas RAM graves, se encontra representada na Tabela 11.

Tabela 11 - Distribuição de suspeitas de RAM à doxorubicina no Notivisa. Brasil, 2008 a 2013.

DOXORRUBICINA						
Tipos de RAM (SOC/MedDRA)	Total RAM n (%)	RAM graves n (%)				
		Ameaça à vida	Incapac. persistente/ significante	Motivou/ prolongou hospitalização	Óbito	Total
Dist sist. sanguíneo e linfático	112 (26,2)	19 (82,6)	4 (66,7)	31 (77,5)	2(100,0)	56 (80)
Distúrbios do sistema imune	8 (1,9)	-	-	-	-	-
Distúrbios gastrointestinais	45 (10,5)	-	1 (16,7)	4 (10)	-	5 (7,1)
Dist. respiratórios	14 (3,3)	-	-	-	-	-
Distúrbios cardíacos	9 (2,1)	-	-	-	-	-
Distúrbios vasculares	36 (8,4)	-	-	-	-	-
Distúrbios do sistema nervoso	16 (3,7)	-	-	1 (2,5)	-	1 (1,4)
Dist. musculo- esqueléticos	4 (0,9)	-	-	-	-	-
Dist. pele e tecido subcutâneo	111 (26)	1 (4,3)	-	3 (7,5)	-	4 (5,7)
Dist. do sistema reprodutivo	3 (0,7)	-	1 (16,7)	-	-	1 (1,4)
Distúrbios gerais	60 (14,1)	-	-	1 (2,5)	-	1 (1,4)
Distúrbios diversos	9 (2,1)	3 (12,9)	-	-	-	3 (2,8)
Total	427 (100,0)	23 (100,0)	6 (100,0)	40 (100,0)	2 (100,0)	71(100,0)

Fonte: Notivisa/ANVISA/MS.

Do total de suspeitas de RAM graves à doxorubicina (n=71), observou-se o predomínio dos distúrbios do sistema sanguíneo e linfático que levaram a óbito (por leucopenia e neutropenia febril), representaram ameaça à vida e motivaram/prolongaram a hospitalização. Notificações de distúrbios cutâneos (farmacodermia, erupção pruriginosa e eritema grave) e gastrointestinais (náusea e vômitos graves), foram também identificadas. Não foram notificados distúrbios cardíacos graves, apesar da cardiotoxicidade associada à doxorubicina ser considerada frequente.

O Quadro 19 apresenta as RAM mais frequentes à doxorubicina, segundo informações de bula, em comparação com suas respectivas frequências de notificação no Notivisa.

Quadro 19- Reações adversas mais comuns à doxorubicina e suas respectivas frequências no Notivisa.

DOXORRUBICINA		
Tipos de RAM	RAM muito comuns (≥10%)	Total de relatos Notivisa
Distúrbios Sanguíneos	Leucopenia	22
	Neutropenia	65
	Anemia	10
	Trombocitopenia	2
Distúrbios Gastrointestinais	Mucosite	7
	Náusea	15
	Vômitos	9
	Diarreia	0
	Desconforto/dor abdominal	6
Distúrbios Cutâneos	Alopecia	40
	Urticária/prurido	28
	Erupção/rash	13
	Eritrodisestesia palmo-plantar	0
Distúrbios Cardíacos	Diminuição da fração de ejeção	0
	Taquicardia	7
Distúrbios Gerais	Astenia/fraqueza	2
	Calafrios/tremores	3
	Mal estar	4

Fonte: Micromedex, bula, Notivisa, ANVISA/MS.

Verifica-se que, apesar de frequentes, distúrbios gastrointestinais e cardíacos envolvendo a doxorubicina foram pouco notificados no Notivisa, considerando seu elevado perfil de cardiotoxicidade e alto potencial emetogênico, já bem estabelecidos. Distúrbios sanguíneos e cutâneos foram os mais notificados, com predominância de neutropenia, alopecia e urticária/prurido.

Durante seu período de comercialização, foram identificadas diversas RAM, entre elas: distúrbios oculares (ceratite, lacrimejamento); gastrointestinais (hemorragia gastrointestinal, gastrite erosiva, colite), cardíacos (bloqueio atrioventricular, taquiarritmia); vasculares (choque, hemorragia, tromboflebite, flebite, ondas de calor) e imunes (reação anafilática). No banco Notivisa estudado foram identificados casos de gastrite agravada (n=1), “cardiotoxicidade inespecífica” (n=1), flebite (n=10), fogachos/ondas de calor (n=20) e reações de hipersensibilidade imediata graus I e II (n=8).

As suspeitas de RAM à doxorubicina notificadas ao Notivisa e não relatados em bula, se encontram apresentados no Quadro 20.

Quadro 20- Suspeitas de RAM à doxorubicina no Notivisa que não constam em bula. Brasil, 2008 a 2013.

DOXORRUBICINA	
Tipos de RAM	Total de relatos Notivisa(n)
Distúrbios Nervosos	Alteração olfato e paladar (4) Cefaleia (6) Síncope (1)
Distúrbios Respiratórios	Dispneia/falta de ar (8) Edema pulmonar (1) Tosse/tosse seca (3)
Distúrbios Gerais	Dor torácica (6) Edema palpebral (2) Sudorese noturna (2)
Distúrbios Musculares	Dor lombar (3)
Distúrbios Hepato biliares	Alteração função hepática (2)
Distúrbios Renais	Insuficiência renal aguda (2)
Distúrbios Vasculares	Hipertensão (5)
Distúrbios Oculares	Visão turva (1)

Fonte: Bula doxorubicina, Micromedex e Notivisa/ANVISA/MS.

Observa-se que as RAM graves à doxorubicina notificadas ao Notivisa e que não constam em bula, apresentam uma característica de baixa gravidade, à exceção dos casos de edema pulmonar (n=1) e insuficiência renal aguda (n=2). Distúrbios como alteração da função hepática (n=2) e hipertensão (n=5), sugerem necessidade de acompanhamento/monitoramento.

Paclitaxel

A distribuição dos tipos de RAM relacionadas ao paclitaxel no Notivisa, de forma geral e relacionada às RAM graves, se encontra representada na Tabela 12.

Tabela 12. Distribuição de suspeitas de RAM graves relacionadas ao paclitaxel. Brasil, 2008 a 2013.

PACLITAXEL						
Tipos de RAM (SOC/MedDRA)	Total RAM n (%)	RAM graves n (%)				
		Ameaça à vida	Incapac. persistente/ significativa	Motivou/ prolongou hospitalização	Óbito	Total
Dist. sist. sanguíneo	69 (3,8)	18 (13,3)	1 (25,0)	15 (22,1)	-	34 (15,3)
Dist. sistema imune	339 (18,8)	82 (60,7)	-	17 (25,0)	3 (20,0)	102 (45,9)
Dist. gastrointestinais	101 (5,6)	1 (0,7)	-	2 (2,9)	-	3 (1,4)
Dist. respiratórios	272 (15,1)	12 (8,9)	1 (52,0)	5 (7,4)	7 (46,7)	25 (11,3)
Distúrbios cardíacos	73 (4,1)	1 (0,7)	-	4 (5,9)	2 (13,3)	7 (3,2)
Distúrbios vasculares	237 (13,2)	9 (6,7)	-	6 (8,8)	2 (13,3)	17 (7,7)
Dist. sistema nervoso	83 (4,6)	-	2 (50,0)	4 (5,9)	1 (6,7)	7 (3,2)
Dist musculo-esqueléticos	108 (6)	5 (3,7)	-	2 (2,9)	-	7 (3,2)
Dist pele e tec. subcutâneo	268 (14,9)	3 (2,2)	-	1 (1,5)	-	4 (1,8)
Distúrbios oculares	12 (0,7)	-	-	-	-	-
Dist. metabólicos	6 (0,3)	-	-	3 (4,4)	-	3 (1,4)
Dist. sistema reprodutivo	4 (0,2)	-	-	-	-	-
Distúrbios gerais	214 (11,9)	3 (2,2)	-	7 (10,3)	-	10 (4,5)
Distúrbios diversos	14 (1,1)	1 (0,7)	-	2 (3,0)	-	-
Total	1.796 (100,0)	135 (100,0)	4 (100,0)	68 (100,0)	15 (100,0)	222(100,0)

Fonte: Notivisa/ANVISA/MS.

Foi possível observar que os distúrbios do sistema imune, tais como: choque/reação anafilática e reações de hipersensibilidade imediata graus I a IV, ao corresponderem a 45,9% do total de RAM graves ao paclitaxel, prevalecendo até mesmo sobre os distúrbios hematológicos (mais notificados no Notivisa), evidenciam o padrão de toxicidade direnciado do paclitaxel em relação aos demais medicamentos analisados.

Do total de RAM graves ao paclitaxel identificadas no Notivisa (n=222), representando 36,6 % do total de graves (n=606), 15 foram fatais e relacionadas a 8 óbitos (Quadro 12), representaram ameaça à vida (n=135), ou motivaram/prolongaram hospitalização (n=68) em decorrência, não somente de desordens do sistema imune e sanguíneo, como também distúrbios respiratórios (dispneia, insuficiência respiratória, broncoespasmo), cardíacos (parada cardíaca e cardiorrespiratória), nervosos (neuropatia, convulsão, inconsciência), vasculares (hipo e hipertensão agravada), musculo-esqueléticos (dor lombar grave) e distúrbios gerais (dor torácica/dor no peito).

Considerando o total de RAM notificadas, notou-se a grande frequência daquelas relacionadas a distúrbios imunes propriamente ditos e a estes relacionados (distúrbios respiratórios, vasculares e cutâneos).

O Quadro 21 apresenta a relação entre as RAM mais frequentes ao paclitaxel, segundo sua bula, e as respectivas frequências observadas no Notivisa.

Quadro 21- Reações adversas mais comuns ao paclitaxel e suas respectivas frequências no Notivisa. Brasil, 2008 a 2013.

PACLITAXEL		
Tipos de RAM	RAM muito comuns (≥10%)	Total de relatos Notivisa
Distúrbios Sanguíneos	Neutropenia	29
	Leucopenia	13
	Anemia	13
	Trombocitopenia	05
Distúrbios Imunes	Alergia/hipersensibilidade	332
Distúrbios Vasculares	Rubor *	129
	Hipotensão*	25
Distúrbios Gerais	Dor/opressão torácica*	66
Distúrbios Gastrointestinais	Mucosite	05
	Náusea	28
	Vômitos	10
	Diarreia	11
Distúrbios Cutâneos	Alopécia	17
	Alterações pele e unhas	09
Distúrbios Nervosos	Neuropatia periférica	29
Distúrbios Musculares	Mialgia	19
	Artralgia	02

Legenda: (*) Relacionado à reação de hipersensibilidade. Fonte: Bula paclitaxel, Micromedex, Notivisa, Anvisa/MS.

Dentre as RAM mais frequentes ao paclitaxel, se destacaram as de origem imune (alergia/hipersensibilidade) e aquelas relacionadas a reações de hipersensibilidade infusionais (rubor, hipotensão e dor/opressão torácica).

Adicionalmente, foi possível observar que RAM consideradas raras em bula puderam ser foram identificadas no Notivisa. Dentre elas, destacam-se, com menor frequência: reações anafiláticas seguidas de morte (n=2), choque anafilático (n=2), convulsão (n=3), tontura (n=15), dor de cabeça (n=7), insuficiência respiratória (n=3), tosse (n=17), distúrbios do nervo óptico e/ou visuais (escotomas cintilantes; n=2 e edema macular; n=1), dermatite esfoliativa (n=1) e urticária (n=1) e, em maior frequência, os distúrbios dermatológicos como prurido (n=55) e erupção cutânea (n=31).

De forma adicional, a gravidade das reações infusionais (RI) ao paclitaxel deve ser ressaltada, devido à sua capacidade de ocasionarem o óbito, como demonstrado no Quadro 12.

As suspeitas de RAM ao paclitaxel notificadas ao Notivisa e não relatados em bula, se encontram apresentados no Quadro 22.

Quadro 22- Suspeitas de RAM ao paclitaxel no Notivisa que não constam em bula. Brasil, 2008 a 2013.

PACLITAXEL	
Tipos de RAM	Total de relatos Notivisa(n)
Distúrbios Respiratórios	*Broncoespasmo/sensação de asfixia (33) *Síndrome desconforto respiratório (1) *Saturação de oxigênio diminuída (2) Hipóxia (3) Pneumonite (1) Taquipneia (1) Irritação nasal (4) Congestão nasal (2)
Distúrbios Cardíacos	Cianose (17) Angina (1)
Distúrbios Nervosos	Agitação psicomotora (5) Alteração paladar (6) Síncope/desmaio (4)
Distúrbios Gastrointestinais	Xerostomia/boca seca (7)
Distúrbios Metabólicos	Hipocalcemia (2) Hipomagnesemia (1)
Distúrbios Musculares	Fraqueza muscular (3) Rigidez muscular (1) Tremor muscular (1)
Distúrbios Gerais	Sudorese excessiva (22) Sensação de pressão na cabeça (3)
Distúrbios Vasculares	Trombose venosa profunda/tromboembolismo (2) Esfriamento das extremidades (2) Palidez (4)
Distúrbios Oculares	Hiperemia ocular (4)

Legenda: (*) Relacionado à reação de hipersensibilidade. Fonte: Bula paclitaxel, Micromedex e Notivisa, ANVISA/MS.

A análise das notificações referentes ao paclitaxel permitiu identificar um grande número de suspeitas de RAM não descritos em bula, com destaque para os distúrbios respiratórios, e em especial o broncoespasmo, sugerindo a relevância do monitoramento da falta de ar (dispneia) durante o tratamento.

Ademais, foram identificados eventos potencialmente graves, relacionados à distúrbios respiratórios (broncoespasmo, saturação de oxigênio diminuída, síndrome do desconforto respiratório, pneumonite), nervosos (síncope/desmaio) e vasculares (tromboembolismo venoso).

Trastuzumabe

A distribuição dos tipos de RAM relacionados ao trastuzumabe no Notivisa, com ênfase naquelas consideradas graves, se encontra representada na Tabela 13.

Tabela 13. Distribuição de suspeitas de RAM graves ao trastuzumabe no Notivisa. Brasil, 2008 a 2013.

TRASTUZUMABE						
Tipos de RAM (SOC/MedDRA)	Total RAM n (%)	RAM graves n (%)				
		Ameaça à vida	Incapac. persistente/ significante	Motivou/ prolongou hospitalização	Óbito	Total
Dist sistema sanguíneo	4 (1,7)	2 (33,3)	-	2 (11,8)	-	4 (10,8)
Distúrbios do sistema imune	4 (1,7)	1 (16,7)	-	2 (11,8)	-	3 (8,1)
Distúrbios gastrointestinais	16 (6,8)	-	-	2 (11,8)	-	2 (5,4)
Dist. respiratórios	13 (5,5)	1 (16,7)	1 (9,1)	-	-	2 (5,4)
Distúrbios cardíacos	14 (5,9)	-	1 (9,1)	1 (5,9)	-	2 (5,4)
Distúrbios vasculares	25 (10,5)	1 (16,7)	2 (18,2)	4 (23,5)	-	7 (18,9)
Distúrbios do sistema nervoso	10 (4,2)	-	-	-	-	-
Dist. musculo-esqueléticos	17 (7,2)	1 (16,7)	-	1 (5,9)	-	2 (5,4)
Dist. de pele e tecido subcutâneo	15 (6,3)	-	-	1 (5,9)	-	1 (2,7)
Distúrbios gerais	109 (46)	-	6 (54,5)	3 (17,6)	1 (3,3)	10 (27)
Alterações laboratoriais	2 (0,8)	-	-	-	2 (66,7)	2 (5,4)
Distúrbios diversos	8 (3,3)	-	1 (9,1)	1 (5,9)	-	2 (5,4)
Total	237 (100,0)	6 (100,0)	11 (100,0)	17 (100,0)	3 (100,0)	37 (100,0)

Fonte: Notivisa, ANVISA/MS.

Por se tratar do único anticorpo monoclonal entre o grupo de medicamentos de estudo, o trastuzumabe apresentou um perfil de notificação de RAM graves diferenciado, em que distúrbios gerais e vasculares discretamente se evidenciaram.

No total, foram identificados 37 eventos considerados graves em decorrência de distúrbios como: calafrio, tremor e dor/pressão torácica (gerais) e hipo/hipertensão agravada (vasculares), em sua maioria relacionados à incapacidade persistente ou que motivaram/prolongaram a hospitalização. Um caso de óbito foi notificado no Notivisa diante da suspeita do desenvolvimento de um quadro de pancreatite durante o tratamento com trastuzumabe (conforme Quadro 12).

O Quadro 23 apresenta a comparação entre as RAM mais comuns ao trastuzumabe, de acordo com estudos clínicos, ou seja, suas informações de bula, e as respectivas frequências encontradas no Notivisa.

Quadro 23- Reações adversas mais comuns ao trastuzumabe e suas respectivas frequências no Notivisa. Brasil, 2008 a 2013.

TRASTUZUMABE		
Tipos de RAM	RAM muito comuns (≥10%)	Total de relatos Notivisa
Distúrbios Gerais	Astenia/fraqueza	2
	Dor torácica*	10
	Calafrios/tremores*	82
	Pirexia*	4
Distúrbios Respiratórios	Dispneia*	9
	Tosse*	2
	Epistaxe, dor orofaríngea, rinorreia	0
Distúrbios Cutâneos	Eritema	1
	Rash *	7
	Alopécia	2
	Alterações unha	3
	Eritrodisestesia palmo-plantar	0
Distúrbios Gastrointestinais	Diarreia	1
	Náusea e vômito	2
	Dor abdominal	1
	Constipação	4
	Dispepsia	2
	Mucosite	2
Distúrbios Sanguíneos	Trombocitopenia	1
	Neutropenia febril	3
	Anemia	0
	Leucopenia	0
Distúrbios Nervosos	Tontura	1
	Cefaleia	4
	Parestesia/dormência	3
	Alteração do paladar	1
	Insônia	0
Distúrbios Cardíacos	Diminuição da fração de ejeção do ventrículo esquerdo	0
	cardiotoxicidade [†]	1
Distúrbios Vasculares	Linfedema	0
	Fogachos/ondas de calor	4
Distúrbios Musculares	Artralgia	2
	Mialgia	2
Distúrbios Oculares	Lacrimejamento	0
	Conjuntivite/hiperemia ocular	1

Legenda: (*) Relacionado à reação de hipersensibilidade, (†) Evento inespecífico. Fonte: Bula trastuzumabe, Micromedex e Notivisa, ANVISA/MS.

De acordo com informações de bula, as reações de hipersensibilidade manifestadas durante a infusão do trastuzumabe costumam cursar com alterações respiratórias (dispneia, tosse), cardiovasculares (hipotensão, palpitação), cutâneas (rash cutâneo, urticária) e gerais (calafrios, febre, pressão torácica).

Com exceção das RAM relacionadas à infusão, foi possível observar a tendência de subnotificação referente aos distúrbios cardíacos frequentemente apresentados no tratamento com o anticorpo monoclonal trastuzumabe, em razão de sua conhecida cardiotoxicidade. No recorte do

banco Notivisa estudado, um relato de alterações cardíacas foi encontrado, utilizando-se do termo inespecífico “cardiotoxicidade”.

Ainda de acordo com sua bula, observou-se que no período de pós-comercialização foi possível identificar RAM graves, com destaque para aquelas relacionadas a distúrbios respiratórios em decorrência de RI imediatas, tais como: broncoespasmo, redução da saturação de oxigênio, insuficiência respiratória, desconforto respiratório e edema de laringe e tardias (infiltração pulmonar, doença pulmonar intersticial, fibrose pulmonar). Distúrbios cardíacos (choque cardiogênico) e imunes (reação anafilactoide) também foram identificadas.

No Notivisa, relatos de edema de glote (n=1), saturação de oxigênio diminuída (n=1) e taquicardia (n=9) também puderam ser notificados.

O Quadro 24 a apresenta as suspeitas de RAM ao trastuzumabe notificadas ao Notivisa e não relatadas em bula.

Quadro 24- Suspeitas de RAM ao trastuzumabe no Notivisa que não constam em bula. Brasil, 2008 a 2013.

TRASTUZUMABE	
Tipos de RAM	Total de relatos Notivisa (n)
Distúrbios Nervosos	Síncope (1)
Distúrbios Cardiovasculares	Palidez (1) Cianose (4) “Sintoma tipo choque” (4)
Distúrbios Musculares	Fraqueza muscular (2) Tremor muscular (2)
Distúrbios Gerais	Edema palpebral (1) Mal estar geral (3)

Fonte: Bula Trastuzumabe, Micromedex e Notivisa, ANVISA/MS.

Assim, os eventos relatados como “sintoma tipo choque” (n=4) e síncope (n=1), sugerem maior gravidade frente aos demais, que se apresentaram com uma característica mais branda.

6.2 Notificações no VigiBase/OMS

Em consulta online ao VigiAccess™ em 01 dezembro de 2017, foram identificadas 334.466 notificações relacionadas aos medicamentos investigados; a maioria envolvendo pacientes do sexo feminino (68%; n=227.684) e pertencentes à faixa etária de 45-64 anos (41,8%).

O panorama geral destas notificações quanto à origem, por continente, e por tempo no mercado, a contar desde o registro de sua primeira notificação, se encontra apresentado pela Tabela 14.

Tabela 14- Distribuição das notificações de suspeitas de RAM quanto à origem e tempo no mercado. VigiBase, 1968 a 2017.

Medicamentos	Ano 1ª notif.	Total Notificações por continente (%)					Total geral notif.
		África	Américas	Ásia	Europa	Oceania	
Carboplatina	1986	252	16.398	14.654	14.747	775	46.826
Ciclofosfamida	1968	284	22.546	28.363	19.399	1.168	71.760
Docetaxel	1995	962	12.775	31.267	21.129	1.313	67.446
Doxorrubicina	1975	308	20.390	24.095	12.912	930	58.635
Paclitaxel	1993	232	25.247	22.418	19.855	1.079	68.831
Trastuzumabe	2000	310	8.874	3.230	7.877	677	20.968
Total	-	2.348 (0,7)	106.230 (31,8)	124.027 (37,1)	95.919 (28,7)	5.942 (1,8)	334.466

Fonte: Consulta online à plataforma VigiAccess™, dezembro/2017.

Foi possível identificar o predomínio das notificações provenientes do continente asiático (37,2%), americano (31,8%) e europeu (28,7%), ressaltando-se que o formato de agregação de dados do VigiAccess não permitiu verificar a diferença entre as Américas do Norte e Sul.

Notou-se, adicionalmente, que aqueles medicamentos mais novos no mercado mundial farmacêutico (trastuzumabe, paclitaxel e docetaxel) se destacaram pela sua elevada notificação frente aos demais, utilizados no tratamento do câncer há mais de três décadas.

A pesquisa por medicamento no VigiBase possibilitou também identificar a distribuição do total de notificações e do total de suspeitas de RAM, de forma análoga à observada no Notivisa (Tabela 15).

Tabela 15- Distribuição de notificações e suspeitas de RAM por medicamento no VigiBase, 1968 a 2017.

Medicamentos	Notificações (%)	Suspeitas de RAM (%)
Carboplatina	46.826 (14,0)	81.267 (13,3)
Ciclofosfamida	71.760 (21,5)	126.247 (20,6)
Docetaxel	67.446 (20,2)	123.855 (20,2)
Doxorrubicina	58.635 (17,5)	105.800 (17,3)
Paclitaxel	68.831 (20,6)	135.251 (22,1)
Trastuzumabe	20.968 (6,3)	40.106 (6,5)
Total	334.466 (100)	612.526 (100)

Legenda: RAM= reação adversa a medicamento. Fonte: Consulta online à plataforma VigiAccess™, dezembro/2017.

Não foram observadas diferenças significativas em relação à distribuição dos medicamentos de interesse no VigiBase, à exceção do trastuzumabe, que apesar de pouco tempo no mercado, tem sido bastante notificado mundialmente, em especial pelos países da Europa e das Américas.

6.3 Análise comparativa das notificações Notivisa/MS versus VigiBase/OMS

A classificação das suspeitas de RAM no Notivisa de acordo com o padrão SOC/MedDRA permitiu a comparação dos perfis de notificação de cada medicamento nas duas bases de dados, apresentados individualmente, a seguir.

Carboplatina

A distribuição comparativa dos tipos de RAM notificados no Notivisa e no VigiBase, envolvendo o medicamento carboplatina, se encontra representada pela Figura 9.

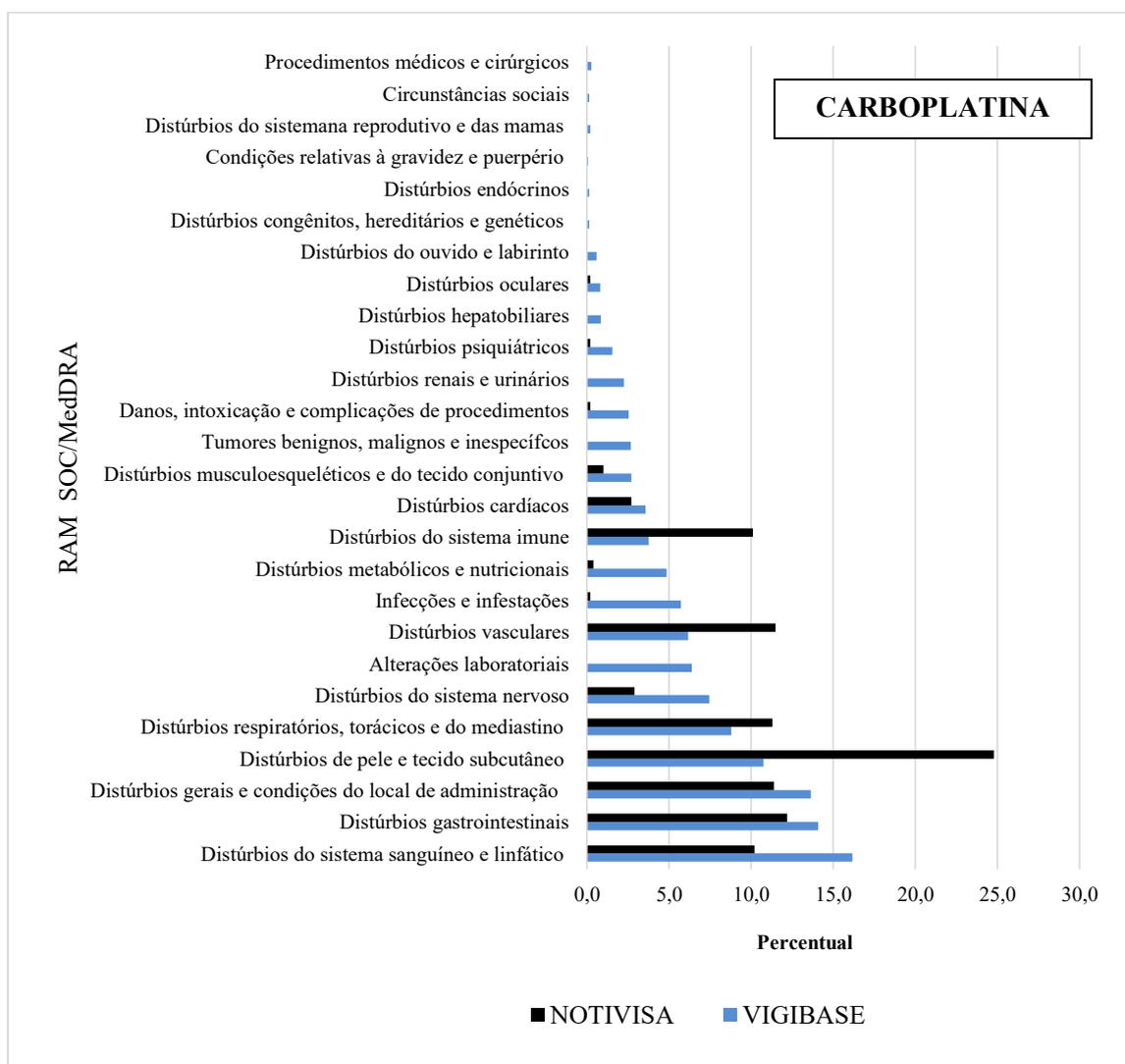


Figura 9- Distribuição comparativa do percentual de reações adversas à carboplatina notificados no Notivisa e VigiBase. Brasil, 2008 a 2013 e VigiBase, 1968 a 2017. Fonte: Notivisa, ANVISA/MS; consulta online à plataforma VigiAccess™, dezembro/2017.

No Notivisa, observou-se maior frequência de notificações de distúrbios de pele, vasculares, respiratórios e do sistema imune em relação ao VigiBase, possivelmente relacionadas à tendência de notificação de RI previamente identificada na base de dados nacional.

No VigiBase, a distribuição se apresentou de forma mais equilibrada, com menos distúrbios imunes, vasculares e respiratórios relatados e mais distúrbios sanguíneos, gastrointestinais, nervosos e gerais, de forma mais condizente com suas informações de bula (conforme Quadro 13- RAM mais comuns à carboplatina).

Ciclofosfamida

A Figura 10 apresenta a distribuição comparativa dos tipos de RAM referentes à ciclofosfamida em ambas as bases estudadas.

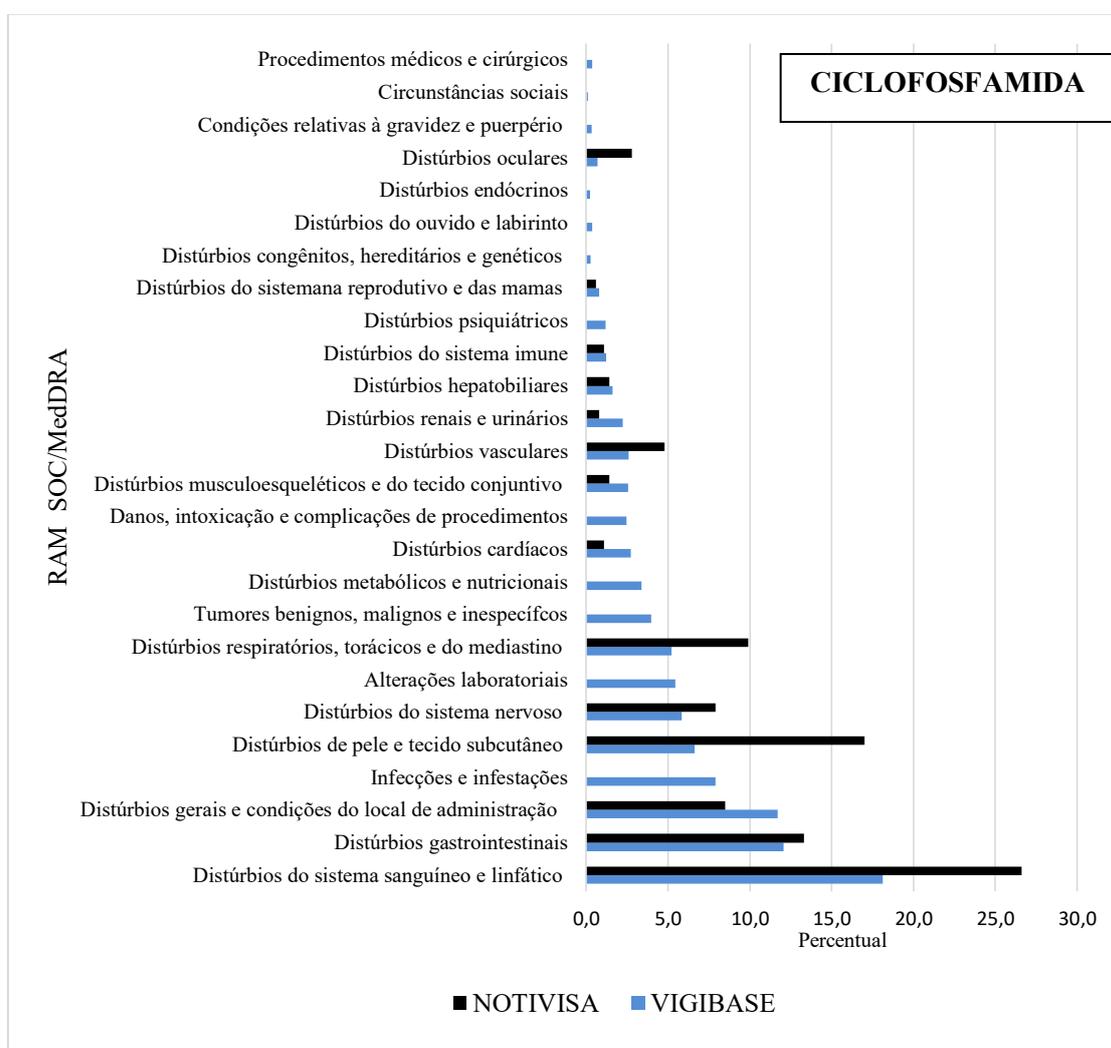


Figura 10-Distribuição comparativa do percentual de reações adversas à ciclofosfamida notificados ao Notivisa (2008 a 2013) e VigiBase (1968 a 2017). Fonte: Notivisa, ANVISA/MS; consulta online à plataforma VigiAccess™, dezembro/2017.

A análise do perfil de notificação da ciclofosfamida permitiu observar a maior frequência de distúrbios do sistema sanguíneo, distúrbios cutâneos, respiratórios, nervosos e vasculares no Notivisa, em relação ao VigiBase. Nesta última, observou-se um perfil de notificação em que se destacaram os distúrbios sanguíneos, gastrointestinais e gerais, refletindo também maior proximidade com informações de bula quanto a RAM de maior frequência (conforme Quadro 15).

Docetaxel

A distribuição dos tipos de RAM ao docetaxel em ambas as bases de dados se encontra representada pela Figura 11.

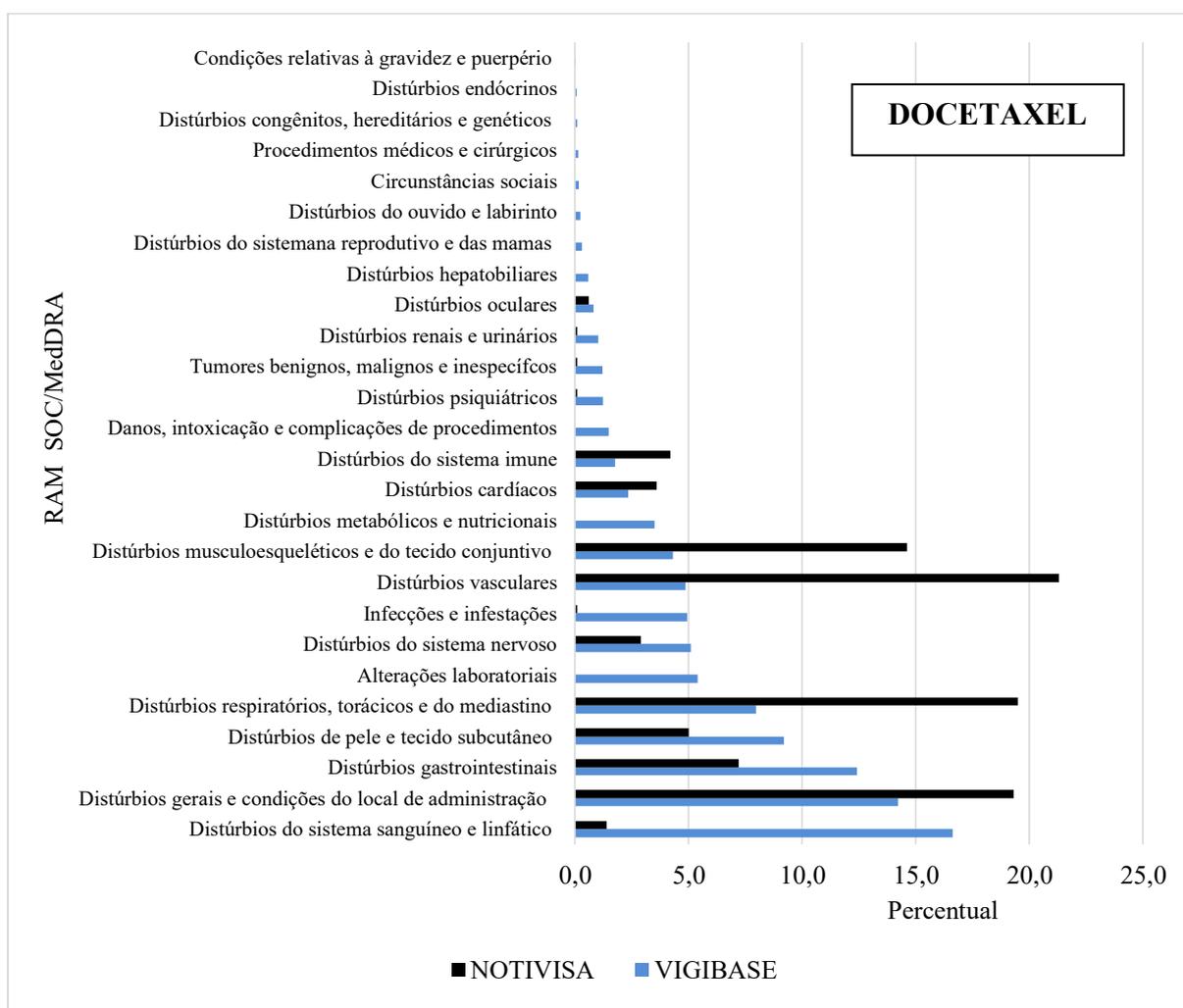


Figura 11-Distribuição comparativa do percentual de reações adversas ao docetaxel notificadas no Notivisa (2008 a 2013) e VigiBase (1967 a 2017). Fonte: Notivisa, ANVISA/MS, consulta online à plataforma VigiAccess™, dezembro/2017.

Observou-se que o docetaxel apresentou um perfil de notificação bastante diferenciado em relação ao VigiBase, em que distúrbios respiratórios, vasculares, músculo-esqueléticos e imunes foram bastante notificados na base nacional, enquanto distúrbios sanguíneos, gastrointestinais, gerais, cutâneos e respiratórios se encontraram mais frequentes no VigiBase, de forma bastante semelhante às informações de bula (Quadro 17).

Assim, a Figura 11 foi capaz de confirmar a característica previamente identificada de maior tendência à notificação de reações RI ao docetaxel no Notivisa, em detrimento das demais, em especial as reações hematológicas, uma de suas principais toxicidades limitantes.

Doxorrubicina

A distribuição dos tipos de RAM à doxorrubicina em ambas as bases se encontra representada pela Figura 12.

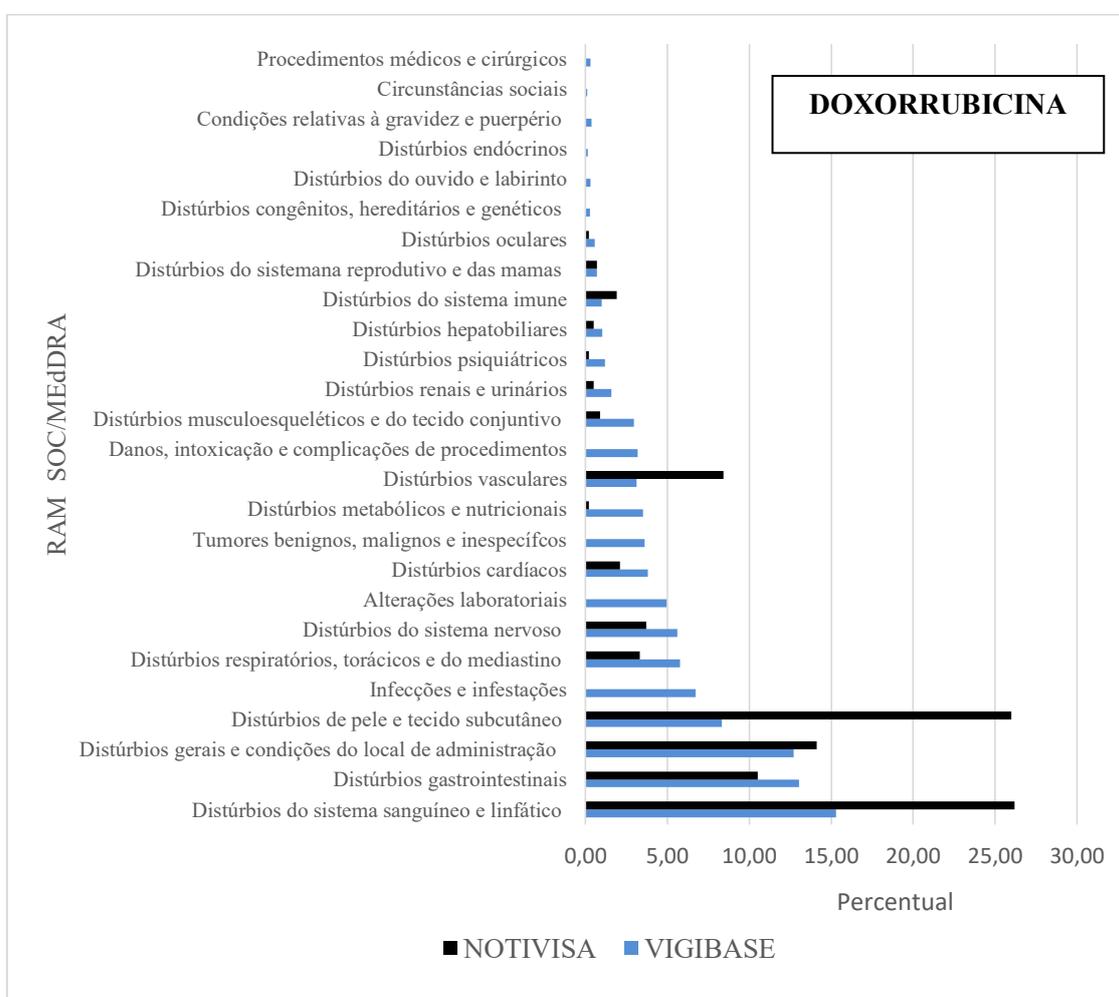


Figura 12-Distribuição comparativa do percentual de reações adversas à doxorrubicina notificadas no Notivisa (2008 a 2013) e VigiBase (1968 a 2017). Fonte: Notivisa, ANVISA/MS; consulta online à plataforma VigiAccess™, dezembro/2017.

A análise do perfil de notificação da doxorrubicina no Notivisa permitiu identificar que distúrbios sanguíneos, cutâneos, vasculares e imunes se apresentaram em maior frequência, quando comparados ao VigiBase. Neste, as notificação se revelaram mais equilibradas entre as RAM hematológicas, gastrointestinais, gerais e relacionadas ao local de administração.

Apesar de frequentes em bula, observou-se que suspeitas de RAM à doxorrubicina envolvendo os distúrbios gastrointestinais e cardíaco foram menos notificados no Notivisa, considerando seu perfil de cardiotoxicidade e elevado potencial emetogênico.

Paclitaxel

A Figura 13 apresenta o perfil de distribuição das RAM ao paclitaxel em ambas as bases de dados estudadas.

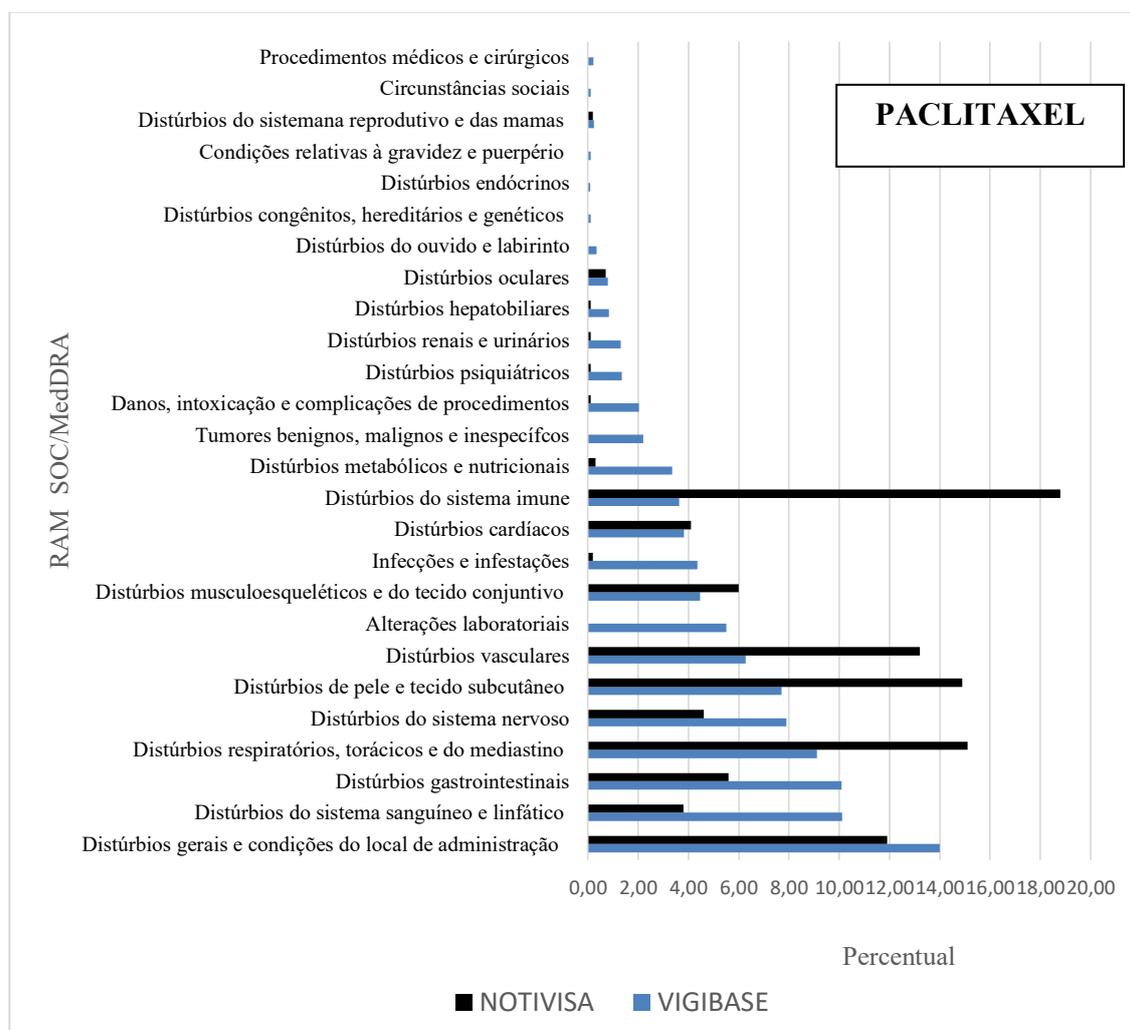


Figura 13-Distribuição comparativa do percentual de reações adversas ao paclitaxel notificados no Notivisa (2008 a 2013) e VigiBase (1968 a 2017). Fonte: Notivisa, ANVISA/MS; consulta online à plataforma VigiAccess™, dezembro/2017.

De forma muito semelhante ao observado com o docetaxel, a comparação entre os perfis de notificação do paclitaxel em ambas as bases revelou a prevalência, no Notivisa, de eventos que compreenderam, não somente distúrbios do sistema imune, propriamente ditos, como também aqueles indiretamente relacionados às reações de hipersensibilidade, tais como: respiratórios, vasculares e cutâneos, evidenciando o impacto significativo das notificações de RI ao paclitaxel no banco nacional, como ocorreu com o docetaxel.

Os distúrbios sanguíneos, gastrointestinais e nervosos, apesar de comuns em bula, se apresentaram pouco notificados no Notivisa. O perfil de notificação do paclitaxel no VigiBase se apresentou mais condizente com as informações de bula (Quadro 21).

Trastuzumabe

A distribuição de seus tipos de RAM, para fins de comparação nas bases de dados nacional e internacional, se encontra representada pela Figura 14.

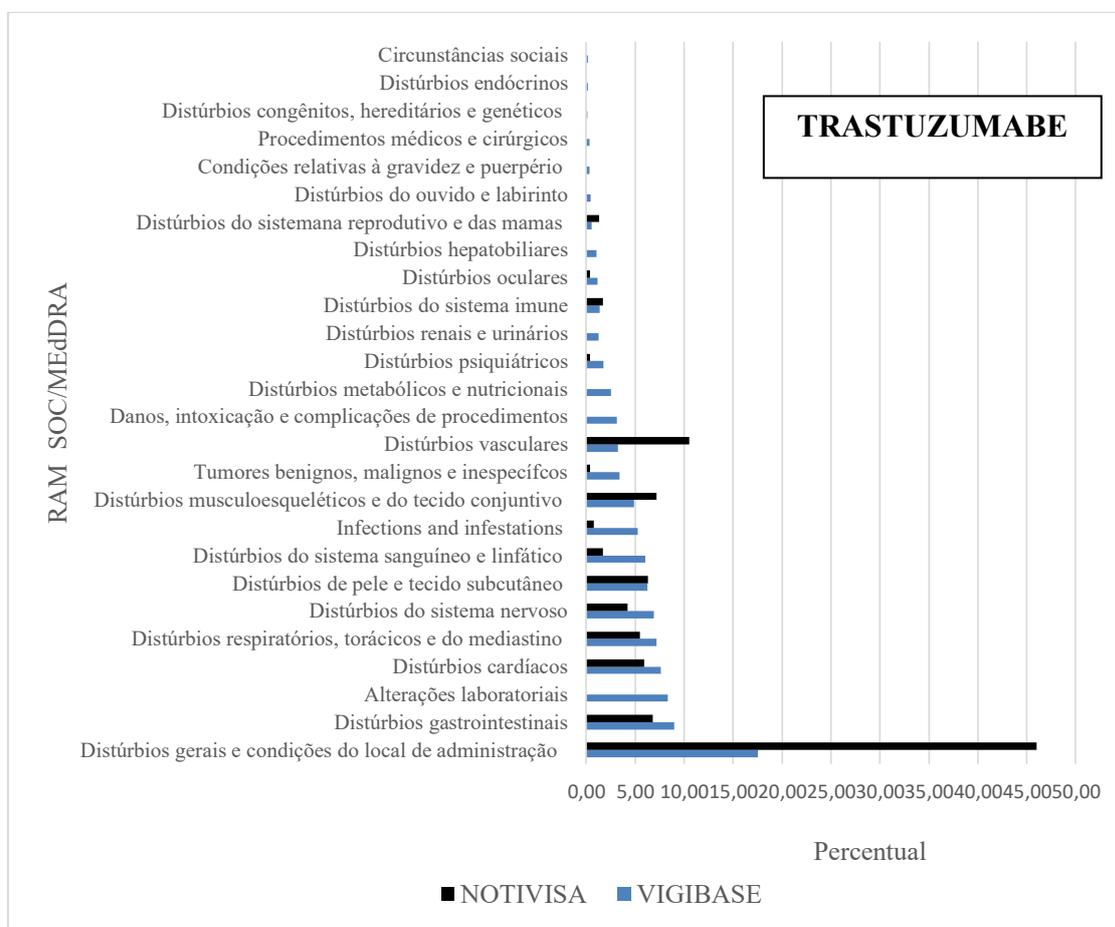


Figura 14- Distribuição comparativa do percentual de reações adversas ao trastuzumabe notificadas no Notivisa(2008 a 2013) e VigiBase (1968 a 2017). Fonte: Notivisa, ANVISA/MS, consulta online à plataforma VigiAccess™, dezembro/2017.

Apesar do baixo número de notificações no Notivisa (n=37), observou-se que seu perfil de distribuição de RAM se mostrou similar ao observado no VigiBase, à exceção dos distúrbios gerais e vasculares, mais frequentes no banco nacional. Tais distúrbios, também evidenciam o predomínio de RI ao trastuzumabe no banco nacional.

6.4 Modelo Lógico para implantação do cuidado farmacêutico em quimioterapia no INCA

A primeira etapa de construção do Modelo Lógico para implantação da atividade clínica de acompanhamento farmacêutico de pacientes em quimioterapia para o câncer de mama, com nas suas toxicidades mais prevalentes, se deu pela identificação/explicação inicial da situação problema, ou seja, o contexto que se deseja modificar. Para tanto, os fatores determinantes para suas causas e consequências, foram levantados coletivamente por meio da técnica conhecida por “árvore de problemas”. A relação completa de todos os profissionais envolvidos nesse processo (grupo de trabalho para desenvolvimento do modelo lógico) se encontra apresentada no Anexo A.

O problema, em questão, identificado pela equipe como “monitoramento insuficiente das toxicidades em quimioterapia”, e as suas relações de causalidade se encontram esquematizados pela Figura 15.

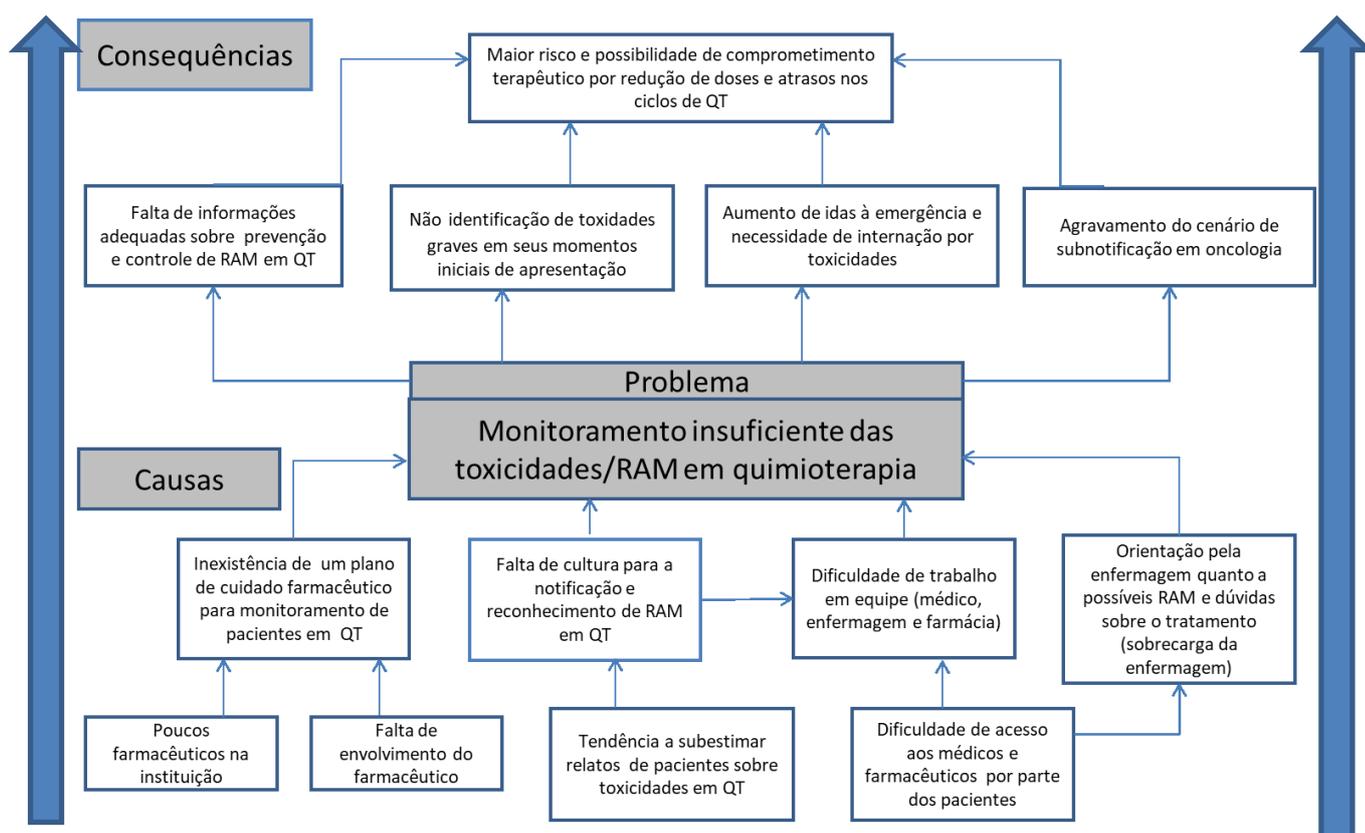


Figura 15 – Primeira etapa de elaboração do Modelo Lógico: explicação do problema e estabelecimento de relações de causalidade. Elaboração própria.

Em seguida, as referências básicas do programa, ou seja, os parâmetros que delimitam seu escopo: objetivos (geral e específico), público-alvo e critérios de priorização, foram estabelecidos pela equipe, sob a liderança da pesquisadora, uma vez que não seria possível o atendimento farmacêutico a todas as pacientes mediante insuficiência de recursos. Ressalta-se o fato de que durante a definição sobre o público-alvo a ser atingido, pensou-se em incluir apenas pacientes em uso de taxanos em razão de seu maior risco associado. No entanto, após considerações sobre a relevância da nova atividade como uma prática de cuidado e de educação, optou-se por programar a oferta do serviço para todas as pacientes de 1ª vez em tratamento adjuvante, na forma de dois encontros, e realizar o monitoramento ativo pelo seguimento farmacoterapêutico, de forma mais próxima e contínua, somente na fase do tratamento com docetaxel e paclitaxel. Tal estratégia, definida por consenso, mediante os resultados da análise das RAM notificadas ao Notivisa, foi adotada a fim de promover maior segurança para as pacientes e aumentar a notificação de RAM aos taxanos.

Os descritores de um problema representam os fatos que evidenciam o contexto atual. Entre estes, destaca-se o elevado número de quimioterapias realizadas por mês sem o adequado monitoramento de toxicidades, o que representa uma grande demanda pelo serviço.

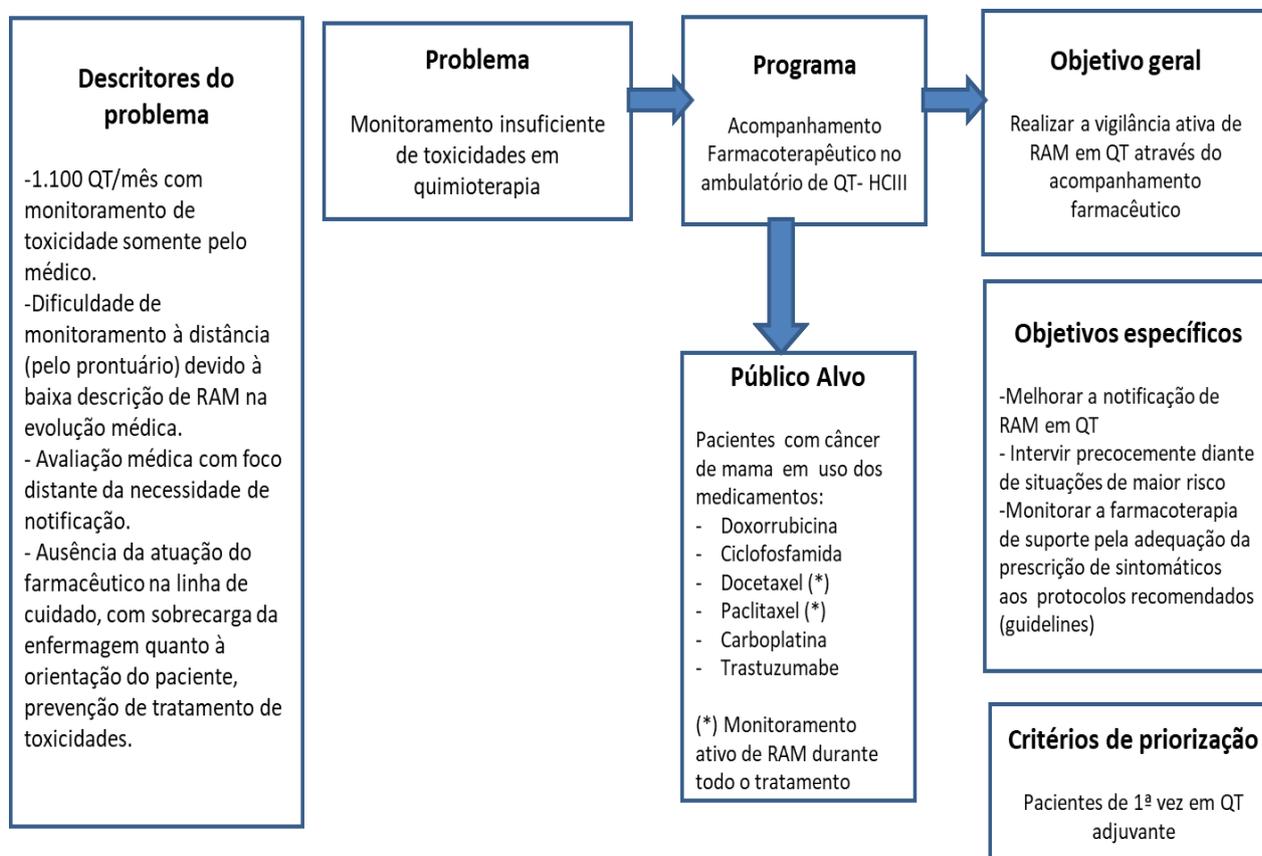


Figura 16- Primeira etapa de elaboração do Modelo Lógico (continuação): estabelecimento das referências básicas do programa. Elaboração própria.

Como critério de priorização, optou-se pelo acompanhamento de pacientes novas (1ª vez em QT), a partir de seu primeiro ciclo de tratamento adjuvante.

Após a explicação do problema e estabelecimento das referências básicas para o programa, a próxima etapa consistiu na construção da sua estrutura lógica visando ao alcance de resultados, de forma participativa e sob a visão coletiva do grupo de trabalho.

Desta forma, o modelo lógico estabelecido para a proposição da nova atividade de cuidado farmacêutico na central de quimioterapia do INCA-HCIII, apresentado pela Figura 17, procura estabelecer as relações entre os recursos necessários às ações programadas para geração de produtos (bens ou serviços) capazes de promover resultados e refletir na mudança necessária ao enfrentamento do problema (situação que se pretende modificar).

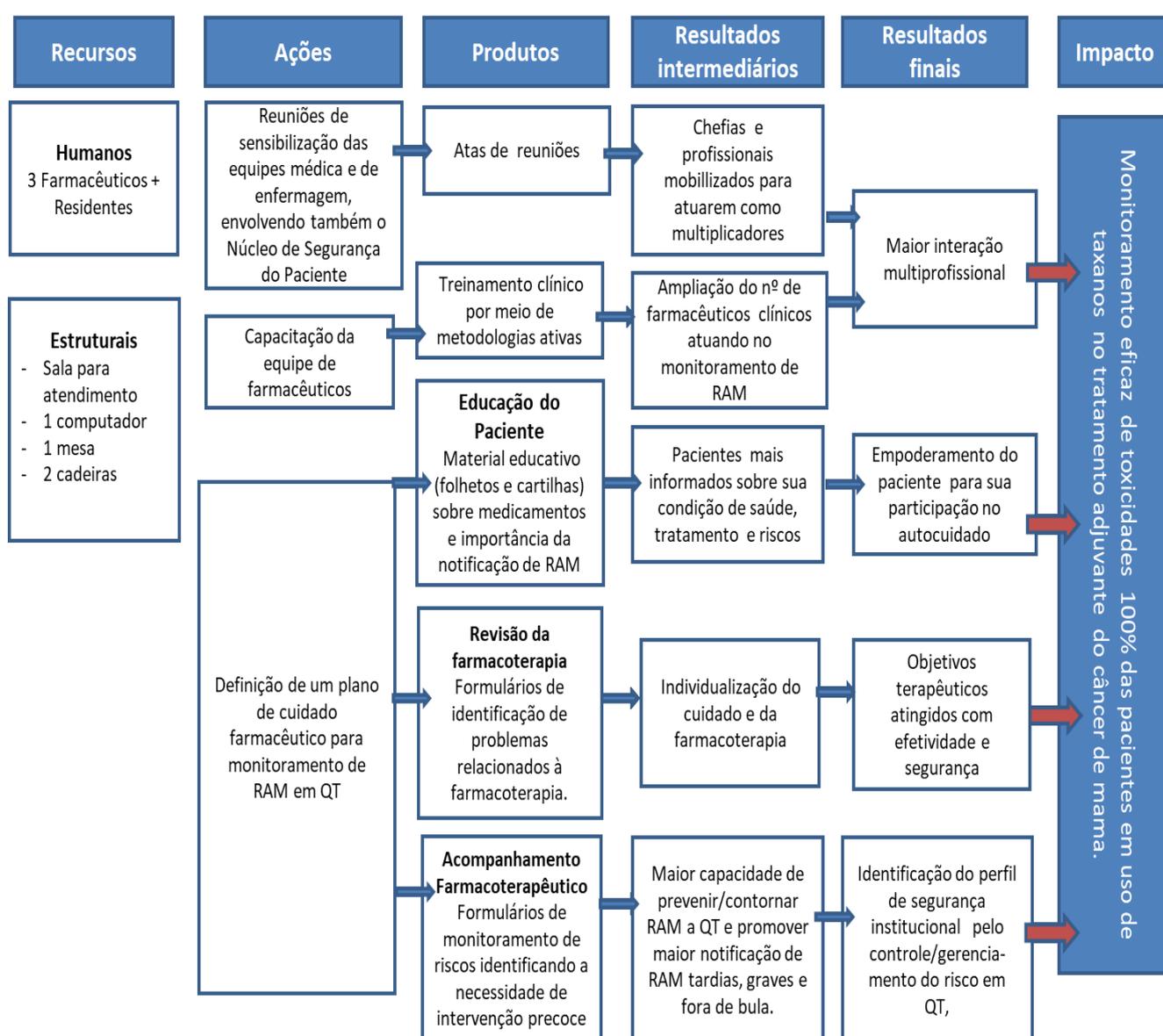


Figura 17- Estrutura final do Modelo Lógico INCA para o planejamento do acompanhamento farmacêutico de toxicidades/reações adversas em quimioterapia. Elaboração própria.

Desta forma, três ações estratégicas foram planejadas:

1- Realização de reuniões de sensibilização com a equipe de profissionais envolvidos (médicos, enfermagem e farmácia), incluindo chefias e residentes, para a contextualização do problema e apresentação da nova atividade, seu objetivo, público alvo e escopo de atuação.

2- Capacitação da equipe de farmacêuticos para o desenvolvimento de habilidades e aquisição de conhecimentos voltados ao processo de cuidado a pacientes em vigência do tratamento quimioterápico para o câncer de mama, em toda a sua complexidade e especificidade.

3- Definição de um plano de cuidado com foco no monitoramento, identificação e manejo de toxicidades a partir das seguintes atividades:

- Educação pela informação a pacientes e familiares;
- Revisão da farmacoterapia (quimioterapia + terapia de suporte com sintomáticos + medicamentos de uso contínuo);
- Acompanhamento farmacoterapêutico durante o tratamento quimioterápico.

Finalmente, a terceira e última etapa da construção do Modelo Lógico — identificação dos fatores relevantes de contexto — oportunizou à equipe envolvida uma reflexão sobre os seus aspectos favoráveis e desfavoráveis da estruturação lógica idealizada para a instituição (Figura 18).

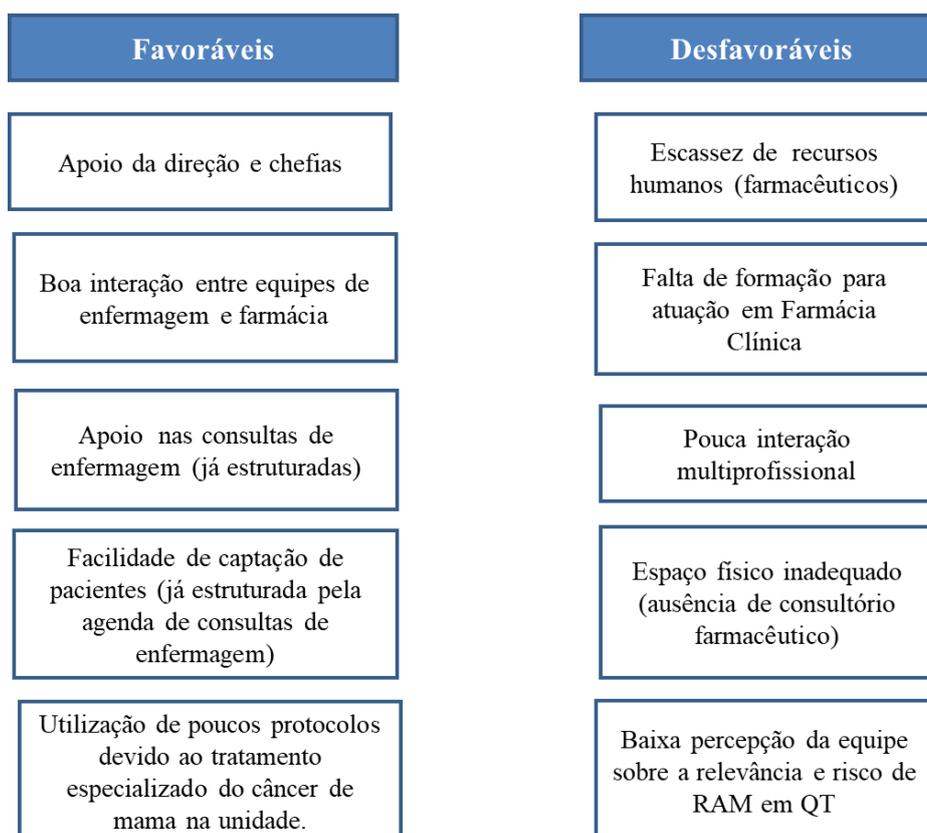


Figura 18- Identificação dos fatores relevantes de contexto para o modelo idealizado. Elaboração própria.

6.5 Definição do Plano de Cuidados de pacientes em quimioterapia

As atividades de educação, revisão da farmacoterapia e acompanhamento farmacoterapêutica se destacam como os principais serviços clínicos capazes de trazer benefício aos pacientes em tratamento quimioterápico, de acordo com suas necessidades de segurança, efetividade e conhecimento pela informação (Figura 19).

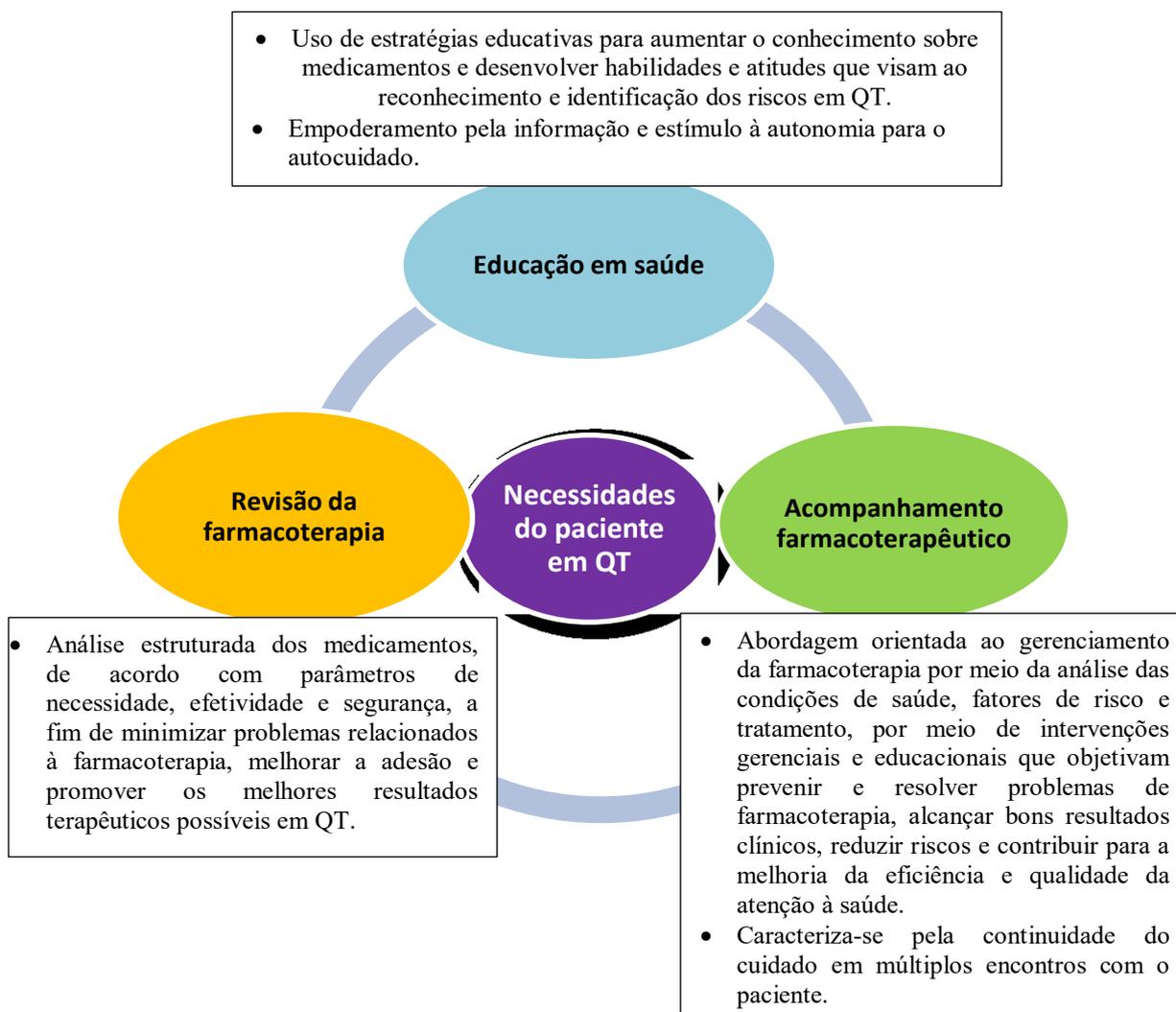


Figura 19- Serviços clínicos farmacêuticos direcionados às necessidades do paciente em quimioterapia. Fonte: Adaptado de CFF, 2016; Ramalho de Oliveira, 2011.

Diante do grande número de notificações envolvendo os taxanos no Notivisa, tendo o paclitaxel, inclusive, se destacado pela maioria dos eventos graves e óbitos no banco de dados estudado, a atividade de monitoramento de toxicidades/RAM em quimioterapia no INCA- HCIII foi inicialmente idealizada para ser desenvolvida em duas etapas:

-Etapa 1 - Orientação Farmacêutica: duas consultas oferecidas a todas pacientes em início de tratamento adjuvante para apresentar o serviço, conhecer a paciente, realizar a revisão da farmacoterapia, gerar vínculos, promover ações de educação e definir plano de cuidado voltado para o reconhecimento de riscos e monitoramento ativo de RAM (Figura 20).

- Etapa 2- Acompanhamento Farmacoterapêutico de pacientes em uso de taxanos: quatro consultas com o objetivo de reavaliar a paciente (pós AC), reforçar ações de educação, identificar novas queixas e PRM, identificar pontos passíveis de intervenção farmacêutica e definir estratégias voltadas para o monitoramento, prevenção e manejo de RAM por meio da elaboração do plano de cuidado, a ser revisto e reavaliado, de forma contínua, a cada consulta farmacêutica (Figura 21).

As Figuras 20 e 21 representam o fluxograma das referidas atividades programadas.

ETAPA 1 – Orientação Farmacêutica

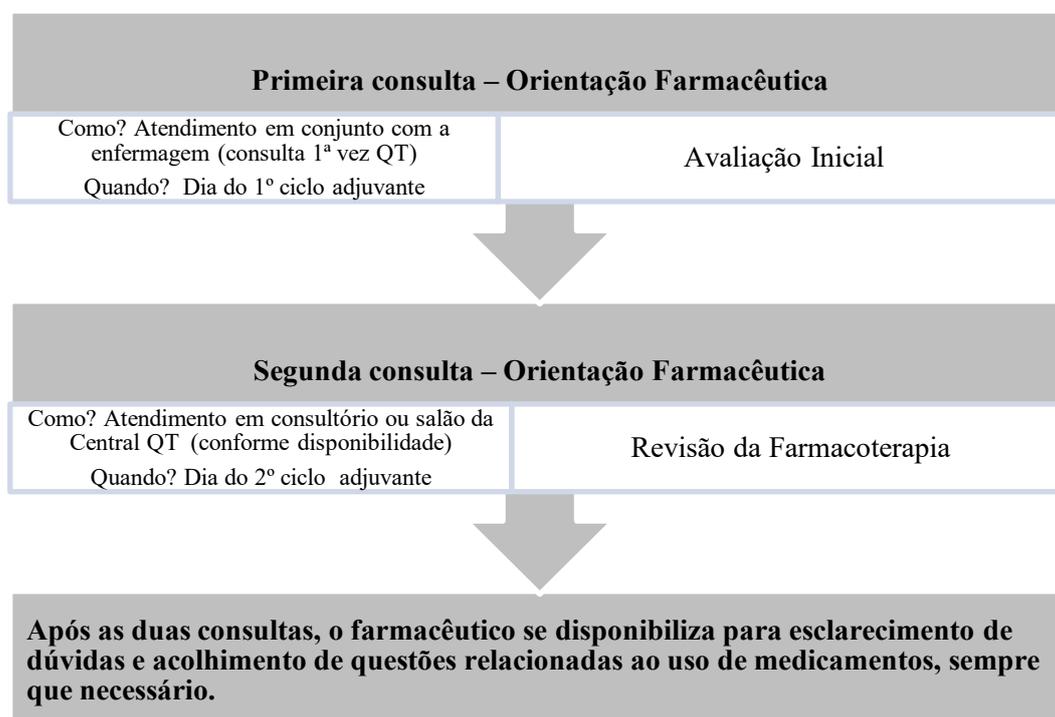


Figura 20- Fluxograma da Etapa 1 - Orientação farmacêutica a pacientes em início de quimioterapia adjuvante.

ETAPA 2 – Acompanhamento Farmacoterapêutico de pacientes em uso taxanos

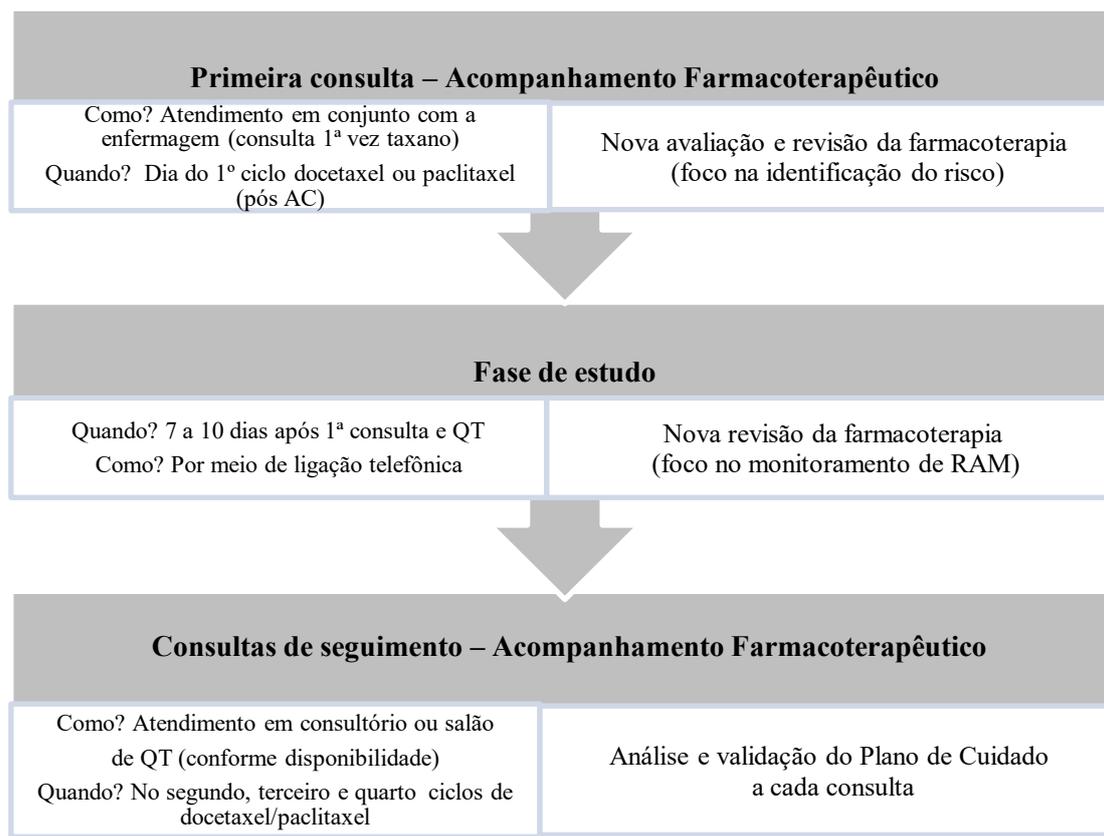


Figura 21-Fluxograma da Etapa 2- Acompanhamento farmacoterapêutico de pacientes em tratamento adjuvante com docetaxel e paclitaxel, após ciclos de AC.

O planejamento para a estruturação da nova atividade clínica de cuidado farmacêutico no monitoramento de RAM em quimioterapia exigiu a elaboração de uma série de documentos necessários à sua implementação, tais como: formulários específicos e materiais educativos sob o forma de folhetos de orientação. O Procedimento Operacional Padrão (POP) que normatiza o processo a ser executado, se encontra ao final do trabalho sob a forma de Apêndice, com seus respectivos anexos: formulários (A,B,C,D e E), folhetos explicativos (F,G e H) e check lists (I, J, K e L).

Os Quadros 25 e 26, apresentam, resumidamente, as principais informações que constam do conjunto de materiais educativos e formulários desenvolvidos para uso em cada etapa da atividade.

Quadro 25- Material educativo e formulários desenvolvidos para uso durante a Etapa 1 – Consultas de Orientação Farmacêutica em quimioterapia adjuvante.

Documentos	Objetivos	Comentários
<p>Formulário</p> <p>Avaliação do Grau de Entendimento da Farmacoterapia</p> <p>(Anexo A)</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Avaliar o conhecimento do paciente sobre seus medicamentos de uso contínuo. - Avaliar hábitos e comportamentos relacionados ao uso correto de medicamentos. - Identificar necessidades especiais. 	<p>Em caso de baixo grau de entendimento, deve-se elaborar receita especial, a fim de facilitar compreensão da farmacoterapia.</p> <p>Solicitar atendimento direcionado na farmácia (organização de medicamentos e dispensação orientada da terapia de suporte pós QT).</p> <p>Tempo estimado: 20 min</p>
<p>Folheto de Orientações Gerais sobre a Quimioterapia</p> <p>(Anexo F)</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Orientar sobre o tratamento, seus principais efeitos adversos e importância da adesão à terapia de suporte para controle de sintomas (prevenção e tratamento) 	<p>O farmacêutico deve se mostrar disponível para o esclarecimento de dúvidas sobre a terapia (QT + suporte)</p> <p>Informar o paciente sobre a importância monitoramento ativo para o controle de toxicidades durante todo o tratamento.</p>
<p>Formulário</p> <p>Orientação Farmacêutica</p> <p>(Anexo B/ seção I)</p>	<p>Avaliação Inicial - 1ª consulta</p> <ul style="list-style-type: none"> - Realizar anamnese farmacêutica - Definir perfil farmacoterapêutico - Estabelecer vínculo com a paciente 	<p>Solicitar que o paciente observe e relate aos profissionais de saúde quaisquer sintomas e suspeitas de RAM em QT</p> <p>Tempo estimado: 40 min</p>
<p>Formulário</p> <p>Orientação Farmacêutica</p> <p>(Anexo B/ seção II)</p>	<p>Revisão da Farmacoterapia – 2ª consulta</p> <ul style="list-style-type: none"> - Atualizar informações sobre os medicamentos em uso - Realizar a revisão da farmacoterapia para identificar, resolver ou prevenir PRM. - Definir plano de cuidado junto com a paciente 	<p>Esclarecer eventuais dúvidas que surgirem após a primeira QT.</p> <p>Reforçar orientações quanto à terapia de suporte e observação de RAM.</p> <p>Diante de PRM, podem ser necessárias intervenções junto ao médico ou à própria paciente.</p> <p>Mostrar-se disponível para novos encontros, conforme necessidade.</p> <p>Tempo estimado: 20-30min</p>

Elaboração própria.

Quadro 26- Material educativo e formulários desenvolvidos para a Etapa 2 - Acompanhamento Farmacoterapêutico com taxanos (pós- AC).

Documentos	Objetivos	Comentários
<p>Folheto de Orientações sobre o uso de docetaxel / paclitaxel adjuvante</p> <p>(Anexos G e H)</p>	<p>- Informar a paciente sobre as principais RAM e o perfil de toxicidade diferenciado dos taxanos em relação ao protocolo anteriormente realizado (AC).</p> <p>-Reforçar sobre a importância monitoramento ativo para o controle de toxicidades durante todo o tratamento.</p>	<p>-O farmacêutico deve se mostrar disponível para o esclarecimento de eventuais dúvidas quanto ao procedimento e ao novo protocolo (QT + terapia de suporte).</p>
<p>Formulário Acompanhamento farmacoterapêutico de pacientes em uso taxanos 1ª consulta pós – AC</p> <p>(Anexo C)</p>	<p>- Reforçar a necessidade dos medicamentos de suporte para prevenção e controle de toxicidades, com destaque para o “preparo” com dexametasona antes da QT, a fim de minimizar a ocorrência de reações de hipersensibilidade infusionais.</p> <p>- Investigar RAM apresentadas pela paciente durante seu tratamento com AC (etapa inicial do tratamento).</p>	<p>- Solicitar que observe e relate aos profissionais de saúde quaisquer sintomas e suspeitas de RAM em QT.</p> <p>- Diante de PRM, podem ser necessárias intervenções junto ao médico ou à própria paciente .</p> <p>Tempo estimado: 30 min</p>
<p>Formulário Ligação Farmacêutica após 1º ciclo de taxanos</p> <p>(Anexo D)</p>	<p>- Monitorar a apresentação de RAM tardias e infusionais após 1º ciclo de QT.</p> <p>- Reforçar a importância do uso correto de medicamentos de suporte para controle de sintomas</p> <p>- Fortalecer vínculo com a paciente.</p>	<p>- Esclarecer eventuais dúvidas que surgirem após a primeira QT.</p> <p>Tempo estimado 15 min</p>
<p>Formulário Acompanhamento farmacoterapêutico de pacientes em uso de taxanos - Consultas subsequentes</p> <p>(Anexo E)</p>	<p>- Monitorar RAM infusionais e tardias.</p> <p>- Realizar nova revisão da farmacoterapia para identificar, resolver ou prevenir PRM</p> <p>-Definir plano de cuidado junto com a paciente,a cada consulta.</p>	<p>- Reforçar orientações quanto à terapia de suporte e observação de possíveis RAM.</p> <p>Tempo estimado: 20-30 min</p>

Elaboração própria.

7. DISCUSSÃO

7.1 Análise das notificações do Notivisa

A pesquisa em banco de dados de origem secundária, como é o caso do Notivisa, requer atenção e compreensão de seus pontos fortes e fracos, a fim de se obter o maior benefício de informações que foram coletadas com uma finalidade diferente da atual (Spencer, 2013).

A oportunidade de se trabalhar com dados referentes ao uso dos medicamentos por uma população bastante extensa e heterogênia representa uma importante vantagem, uma vez que a sua característica de “mundo real” favorece o processo de identificação de eventos considerados raros, ou até mesmo não relatados na literatura.

Em contrapartida, problemas relacionados à falta de controle sobre o registro dos dados, tais como: uniformização, consistência e dificuldades de codificação, representam as principais limitações para a utilização de seu conteúdo em estudos farmacoepidemiológicos (Harpe, 2007).

A análise do banco Notivisa exigiu tempo, tanto para a compreensão de sua estrutura e forma de organização/disposição de dados, como para a devida organização e seleção das informações consideradas relevantes na pesquisa atual.

Problemas relacionados à sua consistência, completude e confiabilidade já tinham sido previamente identificados em um estudo que buscou analisar a evolução e o desempenho do sistema brasileiro de farmacovigilância, utilizando-se do mesmo banco de dados disponibilizado pela ANVISA (Gonçalves, 2016). As necessidades de melhorias em seu formulário e nos processos de notificação, como um todo, foram evidenciadas, também, por Mota (2017).

De fato, a não obrigatoriedade do preenchimento da informação referente ao CID no formulário de envio ao Notivisa representou a principal dificuldade enfrentada durante a análise de dados, uma vez que o alto grau de incompletude desta variável (“missing”) impediu a seleção de notificações de suspeitas de RAM manifestadas, exclusivamente, durante o tratamento quimioterápico do câncer de mama. Outras variáveis como sexo, idade, etnia e tipo de instituição notificadora também se revelaram ausentes no banco analisado.

A prevalência de eventos adversos em mulheres e o destaque do envolvimento dos antineoplásicos (19,2%) — seguido por fármacos que atuam no sistema genitourinário e hormônios sexuais (8,6%) e agentes anti-infecciosos (8,05%) — foi observada em recente estudo conduzido por Sousa e colaboradores (2018) com base nas informações da Pesquisa Nacional sobre Acesso, Utilização e promoção do uso Racional de Medicamentos — PNAUM.

Ademais, a análise das notificações do Notivisa apresentou, também, certa similiaridade com os dados do Sistema de Farmacovigilância Português, no qual 62% das notificações corresponderam ao sexo feminino. Entre os medicamentos mais associados a suspeitas de RAM,

se destacaram os agentes anti-infecciosos gerais de uso sistêmico (26%), seguidos de perto pelos agentes antineoplásicos e imunomoduladores (25,5%) e aqueles atuantes do sistema versono central (13,6%) (Silva *et al.*, 2012).

Apesar da variável idade ter se apresentado ausente em 25% das notificações no Notivisa, foi possível observar que a média encontrada (53,3 anos) se mostrou compatível com o período de maior incidência para o desenvolvimento do câncer de mama feminino - o período perimenopáusico, ou seja, por volta dos 50-55 anos de idade (INCA, 2017a; IARC, 2014).

As variáveis sexo e idade, comumente utilizadas para a caracterização das notificações aos sistemas de farmacovigilância, parecem estar diretamente relacionadas a fatores comportamentais e biológicos diferentes entre os gêneros, tais como: maior procura por serviços médicos/preocupação com sua saúde, maior uso de medicamentos e alterações farmacocinéticas/farmacodinâmicas (Rademaker, 2001; Alomar, 2014).

Com relação à origem das notificações, identificou-se que 52,6 % destas foram provenientes de hospitais integrantes da Rede Sentinela, majoritariamente localizados no sudeste do país (86,2%), região que concentra, não somente a maior parte da população brasileira, como também o maior número de instituições que prestam atenção oncológica especializada.

A alta frequência de notificações por parte de hospitais que integram a Rede Sentinela evidencia seu importante papel de vigilância no país ao representar o principal notificador de suspeitas de RAM ao Notivisa (ANVISA, 2016).

A predominância das notificações oriundas dos Estados de São Paulo (42,8%) e Rio de Janeiro (34,0%) no Notivisa é digna de destaque. Quanto ao Estado de São Paulo, observa-se que tamanha representatividade se encontra justificada, não somente pelo elevado número de estabelecimentos que integram sua rede de atenção oncológica, como também pelo legado deixado pela iniciativa pioneira de implementação do Programa de Reduções de Iatrogenias (PERI), sob a coordenação de seu Centro de Vigilância (CVS-SP), ao final da década de 90, proporcionando, assim, a maior estruturação e consolidação das atividades de farmacovigilância neste Estado (Mota, 2017).

A relevância do INCA (HCIII), localizado no Estado do Rio de Janeiro, enquanto unidade de referência para o tratamento do câncer de mama no âmbito do SUS, sugere uma relação direta com o grande número de notificações nessa região.

No período de estudo, observou-se um aumento das notificações a partir do ano de 2011, época em que a Sociedade Brasileira de Farmacêuticos em Oncologia, em parceria com a ANVISA, lançou seu Guia para Notificação de Reações Adversas em Oncologia (SOBRAFO, 2011).

Assim, suspeita-se que este documento, por se tratar de um material de referência à atuação dos farmacêuticos em oncologia do país, possa ter motivado ações de atenção

farmacêutica e farmacovigilância que contribuíram para a maior notificação de suspeitas de RAM em oncologia.

Adicionalmente, observa-se que tal período coincide com o investimento realizado pela ANVISA na promoção de ações de vigilância sanitária no pós-uso/pós-comercialização de medicamentos e produtos para a saúde (VigiPós) e na consolidação da sua Rede de Hospitais Sentinela (Oliveira *et al.*, 2013).

No entanto, verifica-se que quase vinte anos após sua implantação (2001), o programa nacional de farmacovigilância ainda requer aprimoramento. Problemas referentes à disseminação de informação entre os notificadores, capacidade de análise e estabelecimento de um fluxo de gestão das notificações, aliados à dificuldade de monitoramento diante do extenso mercado farmacêutico brasileiro, têm sido apontados como os principais entraves ao seu desenvolvimento (Vashisth *et al.*, 2012; Moscou *et al.*, 2016; Mota, 2017).

A notificação espontânea, o mais conhecido método de investigação em farmacovigilância, possui uma limitação importante para a realização de estudos capazes de gerar hipóteses e produzir inferências confiáveis sobre a causalidade de eventos adversos devido ao seu elevado potencial de subnotificação, sobretudo na área da oncologia, onde persiste a ideia equivocada que reações adversas manifestadas durante o tratamento são comuns, esperadas e, portanto, não passíveis de atenção e notificação às autoridades sanitárias competentes (Baldo e De Paoli, 2014, Di Maio *et al.*, 2015).

Em uma revisão sistemática conduzida por Lopez-Gonzalez e colaboradores (2009), com o objetivo de identificar os motivos que levariam os profissionais de saúde a não notificarem (ou subnotificarem) qualquer tipo de problema relacionado ao uso de medicamento, foram apresentados os seguintes resultados: (i) desconhecimento (ideia equivocada de que somente RAM graves devem ser relatadas), (ii) desconfiança (medo de parecer ridículo pela notificação de apenas suspeitas de reações adversas), (iii) falta de interesse e tempo (em procurar e preencher formulários) e (iv) insegurança (dúvida de que seria realmente possível comprovar que um determinado medicamento seja o responsável por uma reação adversa). Segundo os autores, tais fatos evidenciariam a necessidade urgente de se promover uma mudança gradual nas práticas profissionais e nos comportamentos e atitudes individuais, visando promover maior segurança no uso de medicamentos por meio de ações de educação e conscientização de riscos, sob a ótica multidisciplinar.

Em estudo realizado em um hospital universitário brasileiro, pertencente à Rede Sentinela, um elevado índice de subnotificação pôde ser observado utilizando-se somente da metodologia de notificação espontânea. Neste, reações adversas consideradas graves (graus 3 e 4 - CTCAE) foram identificadas somente durante as atividades de acompanhamento farmacoterapêutico desenvolvidas no período de tempo em que os pacientes estiveram realizando sua quimioterapia. Os autores destacam a necessidade de realização de treinamentos em

farmacovigilância envolvendo a equipe multiprofissional envolvida no cuidado e ressaltam a importância do farmacêutico clínico no processo de identificação/notificação de suspeitas de RAM consideradas graves e desconhecidas em oncologia (Visacri *et al.*, 2014).

De modo geral, foi possível observar o predomínio de notificações referentes a reações de hipersensibilidade do tipo leve e moderada, em detrimento daquelas consideradas tardias, de desenvolvimento lento e usualmente mais graves. Tais reações reações, de acordo com a literatura, costumam se manifestar de forma bastante frequente durante a administração da quimioterapia, cursando com a seguinte sintomatologia: prurido, angioedema, tosse, desconforto respiratório, dispneia broncoespasmo, hiperemia, dor/pressão torácica e dor lombar, o que coincide com os resultados encontrados no Notivisa (Lima, 2014; Aguiar *et al.*; 2015).

Adicionalmente, RAM graves já descritas na literatura e bastante conhecidas na prática clínica, tais como: (i) a cardiotoxicidade em decorrência do uso de antraciclínas e trastuzumabe, acarretando distúrbios como insuficiência cardíaca, isquemia do miocárdio, arritmias e disfunções ventriculares; (ii) a nefrotoxicidade causada pela carboplatina e ciclofosfamida, capaz de promover insuficiência e alterações da função renal; (iii) a neurotoxicidade induzida pelo taxanos e platinas, cursando com neuropatia periférica sensorial e motora graves e incapacitantes e (iv) a toxicidade pulmonar induzida pelos taxanos, favorecendo o desenvolvimento de distúrbios respiratórios, como: edema pulmonar, pneumonite intersticial, fibrose pulmonar, síndrome do desconforto respiratório agudo e insuficiência respiratória, foram muito pouco ou até mesmo não notificadas no banco Notivisa estudado (Colombo *et al.*, 2013; Rosa *et al.*, 2016; Skeel, 2016; Guastalla e Diéras, 2003; Dimopoulou *et al.*; 2006).

A mielotoxicidade, considerada comum, em menor ou maior grau, a todos os agentes antineoplásicos (sob a forma de leucopenia, anemia e neutropenia), correspondeu ao tipo de distúrbio grave mais notificado no Notivisa com todos os medicamentos, à exceção do paclitaxel, muito embora tal toxicidade também esteja a ele associada (Berger *et al.*, 2012).

A análise do banco Notivisa permitiu observar que, juntos, os medicamentos docetaxel e paclitaxel corresponderam a 71,7% do total de notificações (n= 3.286). No entanto, estas, em sua maioria (91,7%) corresponderam a RAM consideradas não graves (n= 6.697/7302).

O paclitaxel se destacou como o medicamento mais relacionado a eventos de maior gravidade (n=222), em sua maioria reações de hipersensibilidade imediata e reações anafiláticas, correspondendo a 36,6% do total de RAM graves e 12,3% do total de reações a ele relacionadas. Distúrbios sanguíneos, gastrointestinais, nervosos e musculares, embora comuns em sua bula, foram muito pouco notificados no Notivisa.

Ainda com relação ao paclitaxel, foi possível observar que eventos considerados raros ou de frequência desconhecida, conforme informações de bula, puderam ser identificados no Notivisa, com especial destaque para reações anafiláticas seguidas de óbito, choque anafilático, broncoespasmo agravado e insuficiência respiratória fatais. Ademais, foi possível verificar um

elevado número de óbitos (oito entre doze), todos relacionados a reações de hipersensibilidade infusional, e eventos não relatados em bula, com destaque para os distúrbios cardíacos (parada cardíaca, parada cardiorrespiratória) e respiratórios (dispneia agravada, saturação de oxigênio diminuída).

A alta frequência de notificação de distúrbios considerados raros com o paclitaxel no Notivisa, sugere a necessidade de maior vigilância e orientação a pacientes.

Em estudo realizado em um hospital sentinela paulista, o paclitaxel foi apontado como o agente antineoplásico mais envolvido em reações adversas infusionais imediatas, com predomínio de sintomas leves como: dispneia, rubor facial, hiperemia e prurido, de forma muito semelhante à observada no Notivisa. Contudo, apenas 7,6% de suas reações foram consideradas graves (Bertolazzi *et al.*, 2015).

Outro estudo, conduzido por Aguiar e colaboradores (2015), identificando o paclitaxel, o docetaxel e a imunoglobulina como os fármacos mais relacionados a reações adversas, recomendou a utilização destes como rastreadores (*triggers*) por meio de estratégias de busca ativa de eventos adversos..

Apesar da sua expressiva incidência em causar reações de hipersensibilidade (inferior a 44% para reações leves e inferior a 10%, para reações graves), casos de óbitos são considerados raros com o paclitaxel (Weiss *et al.*, 1990). Um relato de um caso grave, publicado em 2004, descreveu a ocorrência de uma reação de hipersensibilidade ao paclitaxel logo após a sua infusão, relacionada a dor lombar inicial e falta de ar e dor no peito que evoluíram rapidamente para parada cardíaca, sem resposta à manobras de ressuscitação e suporte respiratório (Kloover *et al.*, 2004).

Os resultados referentes às notificações envolvendo o paclitaxel no Notivisa apontaram para um cenário de risco aumentado e diferenciado deste agente antineoplásico em relação aos demais, o que motivou escolha do uso de taxanos (incluindo também o docetaxel) como um critério de priorização a ser utilizado no desenvolvimento das atividades de cuidado farmacêutico planejadas.

7.2 Definição do modelo lógico para implantação do cuidado farmacêutico em quimioterapia

O processo de elaboração do Modelo Lógico se revelou altamente estratégico, a começar pelo reconhecimento do problema e pela compreensão, através da técnica de "árvore de problemas", de suas relações de causalidade e implicações diretas e indiretas.

A identificação clara do problema pela equipe de trabalho envolvida como “o monitoramento insuficiente das reações adversas em quimioterapia”, permitiu reconhecer na

inexistência de um plano de cuidado farmacêutico direcionado e organizado, sua principal causa (causa crítica) para a falta de envolvimento deste profissional na equipe de cuidado multiprofissional. De acordo com Ferreira e colaboradores (2007), esta etapa é considerada indispensável para entender a dinâmica da iniciativa e crucial para nortear as modificações e melhorias planejadas.

Adicionalmente, fatores como o escasso interesse por parte dos médicos em notificarem suspeitas de RAM em quimioterapia e o reconhecimento da necessidade de reforço às ações de educação e orientação a pacientes e familiares sobre prevenção e manejo de toxicidades, oferecidas unicamente pela equipe de enfermagem, evidenciaram a necessidade do planejamento de ações com o potencial de modificar o atual cenário de subnotificação e promover, ainda, um melhor acompanhamento deste grupo de pacientes através de medidas de gerenciamento de risco.

Para tanto, a mobilização da equipe envolvida foi fundamental para a condução do longo processo que resultou na elaboração final do modelo lógico proposto para a implantação da nova atividade.

O entendimento e a descrição clara dos objetivos, metas e resultados esperados com o programa se mostrou crucial para a organização das ações, permitindo adequá-las ao contexto hospitalar em questão e contribuir para a efetividade do programa.

O encadeamento visual das relações entre os recursos necessários (humanos e materiais) e as ações programadas (ações de sensibilização, capacitação dos profissionais e a definição do plano de cuidado), voltadas para a geração de produtos, definidos como serviços de treinamento, educação e acompanhamento farmacoterapêutico, foram discutidas pelo grupo de trabalho e consideradas como efetivamente capazes de promover a maior inserção do farmacêutico na equipe multiprofissional e melhorar o cuidado e o monitoramento de RAM em quimioterapia

Contudo, após a construção do modelo lógico idealizado, será necessária sua validação, para análise quanto à consistência e sustentabilidade (Kellog, 2004).

Entre os fatores relevantes de contexto identificados como favoráveis, merecem destaque o incentivo da instituição para o desenvolvimento da nova atividade interdisciplinar, o apoio nas consultas de enfermagem já estruturadas em termos de agendamento, a dinâmica e a disponibilidade de espaço e a boa interação entre as equipes de enfermagem e farmácia. Cabe considerar, entretanto, que a escassez de profissionais farmacêuticos, falta de treinamento e capacitação para a sua atuação clínica e baixa percepção, como um todo, da relevância e necessidade da notificação de suspeitas de RAM em oncologia, representam os principais entraves ao desenvolvimento das atividades planejadas.

Durante o planejamento, foi necessário identificar o público-alvo e estabelecer critérios de priorização, diante da incapacidade de oferecer o serviço a todas as pacientes em quimioterapia. Assim, planejou-se a oferta do serviço a todas as pacientes novas (1ª vez em quimioterapia adjuvante), sob a forma de dois encontros (duas consultas) para orientação

orientação farmacêutica e revisão da farmacoterapia; contudo, somente as pacientes em uso de taxanos (após finalização dos ciclos de AC) seriam elegíveis para a atividade de acompanhamento farmacoterapêutico de forma contínua, durante todo o tratamento.

Tal estratégia foi proposta visando estender os benefícios da atividade de aconselhamento/orientação farmacêutica ao maior número de pacientes possível (Avery e Williams, 2015).

A definição de um plano de cuidado farmacêutico voltado para o monitoramento de RAM em quimioterapia, com foco na identificação, prevenção e manejo de toxicidades, se fundamentou em dois importantes pilares: (i) o desenvolvimento de ações de educação e (ii) o acompanhamento farmacoterapêutico propriamente dito, incluindo, também, a atividade de revisão da farmacoterapia.

Tais atividades se encontram condizentes com as evidenciadas por Lin e colaboradores (2015) em uma revisão sistemática conduzida com o objetivo de identificar as principais áreas de atuação do farmacêutico clínico oncológico moderno, evidenciando que as ações relacionadas ao planejamento individualizado do tratamento, ao monitoramento das reações adversas e à provisão de serviços relacionados à educação em saúde, seriam consideradas o cerne da sua atuação clínica.

Ações de educação são consideradas prioritárias para a estruturação de toda atividade clínica. Desta forma, o cuidado deve estar continuamente atrelado ao fornecimento de informação de alta qualidade, direcionada não somente para o paciente e seus familiares, mas também para os profissionais de saúde que compõem a equipe interdisciplinar, de acordo com suas necessidades e demandas diferenciadas.

Nesse sentido, os farmacêuticos clínicos têm empenhado esforços em prol do paciente oncológico, esteja ele em tratamento ambulatorial ou não, a fim de promover atividades de aconselhamento em quimioterapia, visando seu empoderamento pela informação, uma vez que é benéfico ensiná-los a reconhecer o risco, identificar sinais e sintomas de RAM graves e sensibilizá-los quanto à necessidade de notificação e promoção da segurança no uso de seus medicamentos (Avery e Williams, 2015; Gatwood *et al.*, 2017).

Para tanto, ferramentas como manuais, cartilhas e folderes podem ser empregados, a fim de reforçar as orientações verbais, usualmente recebidas durante uma consulta individual. Essencialmente, devem ser fornecidas informações a respeito dos medicamentos (quimioterapia e terapia de suporte) e sobre os riscos e benefícios do tratamento, incluindo informações sobre as reações adversas mais frequentes e seus principais meios de prevenção e manejo (Avery e Williams, 2015).

Estudos apontam que os pacientes oncológicos se beneficiam de ações educativas em todas as etapas de seu tratamento, mas sobretudo durante o período da quimioterapia. O impacto das ações de farmácia clínica foi evidenciado, sob o ponto de vista dos pacientes, pelo elevado

grau de satisfação referido após a oferta do serviço (95%) e pela possibilidade de manejo dos efeitos adversos por meio das informações previamente recebidas pelo profissional farmacêutico (Crespo e Tyszka, 2016; McKee *et al.* 2010).

O acompanhamento farmacoterapêutico se revela altamente benéfico no cuidado oncológico ambulatorial, possibilitando detectar, prevenir e/ou resolver potenciais problemas relacionados à farmacoterapia em uma população que costuma fazer uso de um extenso número de medicamentos, ser acompanhada por diferentes médicos e apresentar um grande intervalo entre consultas (geralmente de 2-3 semanas), o que configura tempo suficiente para que ocorram RAM sem a devida identificação e manejo e justifique a necessidade de avaliação e monitoramento contínuos do processo de uso de medicamentos neste grupo específico de pacientes (Liekweg *et al.*, 2004).

Entre os principais PRM em oncologia, destacam-se: a falta de adesão à terapia de suporte, administração inadequada destes medicamentos e problemas associados à QT, em especial RAM, que podem acarretar graves consequências e situações de risco. Para tanto, verifica-se que é essencial conhecer, prevenir, identificar e manejar adequadamente as toxicidades em seus estágios iniciais de apresentação (Liekweg *et al.*, 2004; Ruder *et al.*, 2010).

O fato do farmacêutico se manter afastado do paciente pode representar uma barreira para o pleno desenvolvimento das atividades clínicas programadas, exigindo capacitação e treinamento, por parte das lideranças, para sua execução pela equipe de profissionais selecionada para esse novo perfil de prática.

Ademais, reconhece-se a necessidade de realização de reuniões de sensibilização junto às equipes médica, de enfermagem e farmácia, incluindo também os representantes da Gerência de Risco, Núcleo de Segurança do Paciente e da alta gestão, a fim de divulgar o novo serviço e apresentar os dados obtidos no Notivisa, bem como as ações propostas para contornar o problema de monitoramento insuficiente de reações adversas em quimioterapia.

Em seguida, será necessário dar início a um projeto piloto visando à adequação do processo à realidade vivenciada pelas pacientes e pela própria instituição.

Somente após os devidos ajustes na fase de implantação, pretende-se estender tal serviço farmacêutico a 100% das pacientes em tratamento adjuvante com taxanos na unidade, contribuindo, assim, para a melhoria do seu cuidado por meio de processos seguros em farmacovigilância.

8. CONCLUSÃO

A análise das notificações do banco Notivisa disponibilizado pela ANVISA oportunizou a identificação das principais toxicidades e do maior risco associado aos taxanos, norteando, assim, o processo de elaboração do programa de farmácia clínica voltado ao cuidado farmacêutico direcionado a pacientes em vigência de quimioterapia em uma unidade de referência para o tratamento do câncer de mama.

Foi possível verificar que as reações de hipersensibilidade infusionais imediatas de grau leve a moderado premoninaram entre as suspeitas de RAM notificadas, em detrimento daquelas consideradas tardias e graves. Ademais, a comparação das notificação de cada medicamento no Notivisa, frente ao VigiBase, incluindo também suas informações de bula, oportunizou a identificação de uma maior tendência à notificação de distúrbios sanguíneos e imuno relacionados no banco nacional, o que sugere um panorama de notificação seletiva e de subnotificação no banco estudado, uma vez que os demais tipos de distúrbios foram muito pouco, ou até mesmo não notificados.

As ações de vigilância ativa voltadas para o monitoramento de reações adversas em quimioterapia, são consideradas estratégicas pelo grupo de trabalho que contribuiu para o desenvolvimento do modelo lógico proposto para a implantação do novo serviço de cuidado farmacêutico, representando, assim, uma possibilidade de mudar esse cenário e melhor contornar o problema da subnotificação que tradicionalmente permeia o meio oncológico.

Dessa forma, conforme discutido frente à literatura, no desenvolvimento de suas atividades clínicas, os farmacêuticos oncológicos obtêm papel de destaque pela sua capacidade e habilidade em prevenir e manejar toxicidades, identificar e notificar RAM graves e promover maior segurança e qualidade de vida por meio do adequado e contínuo gerenciamento do risco em quimioterapia.

Espera-se que os produtos resultantes desta dissertação de mestrado profissional possam nortear o farmacêutico oncológico no aprimoramento de suas atividades clínicas, contribuindo para a obtenção de desfechos clínicos e resultados terapêutico cada vez melhores no tratamento do câncer de mama, não somente no INCA, como também nas demais instituições de saúde brasileiras que prestam o cuidado oncológico especializado.

9. PERSPECTIVAS

Reconhecendo-se a necessidade de planejamento para a viabilização e execução do cuidado farmacêutico direcionado a pacientes em quimioterapia para o câncer de mama, as seguintes medidas são propostas:

- Criação de um grupo de trabalho multiprofissional, incluindo também a direção da unidade, para dar início à articulação entre as diferentes frentes assistenciais envolvidas no cuidado do paciente em quimioterapia.

- Realização de treinamento de profissionais-chave para que, cientes da necessidade de minimização de riscos nos diferentes setores da instituição, em especial internação e ambulatório, atuem como multiplicadores e promovam a cultura de segurança na unidade.

- Revisão dos materiais educativos propostos neste trabalho e posterior elaboração de uma ferramenta exclusivamente destinada ao registro de RAM manifestadas durante o período da quimioterapia, na forma de “diário de sintomas”, ou similar, capaz de orientar os profissionais de saúde e os próprios pacientes, servindo como importante fonte de informação à equipe de cuidado.

- Avaliação periódica dos resultados por meio de indicadores, tais como: (i) número de pacientes em quimioterapia e em acompanhamento farmacêutico, (ii) índice de internações de pacientes em razão de toxicidades provenientes da quimioterapia e (iii) número de notificações de RAM realizadas por farmacêuticos e não-farmacêuticos.

- Apresentação periódica dos resultados obtidos (após teste piloto e fase de ajustes) aos diretores, a fim de demonstrar os benefícios atingidos por meio do acompanhamento farmacêutico e justificar a necessidade de disponibilização de maiores recursos (humanos e estruturais) para tal atividade.

10. REFERÊNCIAS

AGUIAR, T.O.D et al. Notificações espontâneas de eventos adversos a medicamentos hospitalares: estudo piloto. Rev Ciênc Extensão, v.11, n.1, p.46-61, 2015.

AIZENSTEIN, M.L.; TOMASSI, M.H. Problemas relacionados a medicamentos, reações adversas a medicamentos e erros de medicação: a necessidade de uma padronização nas definições e classificações. Rev Ciênc Farm Básica Apl, v.32, n.2, p.169-173, 2011

ALBINI, A. et al. Bringing new players into the field: onco-pharmacovigilance in the era of cardio-oncology. Intern Emerg Med, v.7, n.2, p.99-101, 2012.

ALBINI, A. et al. Cardiotoxicity of anticancer drugs: the need for cardiooncology and cardio-oncological prevention. J Natl Cancer Inst, v.102, n.1, p.14-25, 2009.

ALMEIDA, J.R.C. Toxicidade dos Antineoplásicos. In: Farmacêuticos em Oncologia: uma nova realidade, 3ª ed. Atheneu: Rio de Janeiro, 629 p.:il, 2018. SBN: 978-85-388-0794-0

ALOMAR, M. J. Factors affecting the development of adverse drug reactions (Review article). Saudi Pharm J, v. 22, n. 2, p. 83-94, 2014. ISSN 1319-0164

ANGULO, M. et al. Câncer de Mama. Medicine, v. 11, p.1629-1640, 2013.

ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária-NOTIVISA. Relatórios de notificações de 2006-2013. Disponível em: <<http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/relatorios/index.htm>> Acesso em: 20 outubro 2016

ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Disponível em: <<http://portal.anvisa.gov.br/o-que-e-farmacovigilancia>> Acesso em: 22 dez 2017 (a).

ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Disponível em: <<http://portal.anvisa.gov.br/notivisa/sobre>> Acesso em: 15 set 2017 (b).

AVERY, M.; WILLIAMS, F. The importance of pharmacist providing patient education in oncology. J Pharm Pract, v. 28, n. 1, p. 26-30, 2015. ISSN 0897-1900.

BALDO, P.; DE PAOLI, P. Pharmacovigilance in oncology: evaluation of current practice and future perspectives. J Eval Clin Pract, v. 20, n. 5, p. 559-69, 2014. ISSN 1356-1294.

BARBOUR, S. Y. Caring for the treatment-experienced breast cancer patient: the pharmacist's role. Am J Health Syst Pharm, v. 65, n. 10 Suppl 3, p. S16-22, 2008. ISSN 1079-2082.

BAYRAKTAR-EKINCIOGLU, A.; KUCUK, E. The differences in the assessments of side effects at an oncology outpatient clinic. International Journal of Clinical Pharmacy, January 20 2018. ISSN 2210-7711. Disponível em: < <https://doi.org/10.1007/s11096-018-0590-3> >.

BELACHEW, S. A. et al. Pattern of chemotherapy-related adverse effects among adult cancer patients treated at Gondar University Referral Hospital, Ethiopia: a cross-sectional study. *Drug Healthc Patient Saf*, v. 8, p. 83-90, 2016.

BERGER, M.J. et al. Feasibility of stopping paclitaxel premedications after two doses in patients not experiencing a previous infusion hypersensitivity reaction. *Support Care Cancer*, v.20, n.9, p.1991-1997, 2012.

BERTOLAZZI, L.G et al. Incidência e caracterização de reações adversas imediatas à infusão de quimioterápicos em Hospital Sentinela. *Arq.Ciênc. Saúde*, v.22, n.3, p.84-90, 2015.

BILOUS, M. et al. Predicting the HER2 status of breast cancer from basic histopathology data: an analysis of 1500 breast cancers as part of the HER2000 International Study. *Breast*, v. 12, n. 2, p. 92-8, 2003.

BITTENCOURT, H.N.S et al..Farmacologia clínica da neoplasia. In: Fuchs FD, Wannmacher. *Farmacologia Clínica- fundamentos da terapêutica racional 4ªed.* Rio de Janeiro,Guanabara Koogan: 646-684, 2010.

BONURA, F. et al. Timely recognition of cardiovascular toxicity by anticancer agents: a common objective of the pharmacologist, oncologist and cardiologist. *Cardiovascular toxicology*, v. 12, n. 2, p. 93-107, 2012. ISSN 1530-7905.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução da Diretoria Colegiada (RDC)nº220, de 21 de setembro de 2004. Aprova o regulamento técnico de funcionamento dos serviços de terapia antineoplásica. *Diário Oficial da União [da] República Federativa do Brasil, Poder Executivo, Brasília, DF, 23 set 2004.*

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Atenção à Saúde. *Protocolos Clínicos e diretrizes terapêuticas em Oncologia*, Brasília: Ministério da Saúde, 2014. 355p. : il, 2014.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Portaria GM nº 1660, de 22 jul de 2009. Institui o Sistema de Notificação e Investigação em Vigilância Sanitária – Vigipós, no âmbito do Sistema Nacional de Vigilância Sanitária, como parte integrante do Sistema Único de Saúde. Disponível em: <http://bvms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2009/prt1660_22_07_2009.html> Acesso em: 16 mai 2016.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Portaria GM/MS n.º 874, de 16 de maio de 2013(a). Política Nacional para a Prevenção e Controle do Câncer na Rede de Atenção à Saúde das Pessoas com Doenças Crônicas no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS). *Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil, Poder Executivo, Brasília, DF, 17 de maio de 2013.* Disponível em:<<http://pesquisa.in.gov.br/imprensa/jsp/visualiza/index.jsp?jornal=1&pagina=129&data=17/05/>> Acesso em: 12 set 2017.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Portaria MS/GM nº 529, de 1º de abril de 2013 (b). Institui o Programa Nacional de Segurança do Paciente (PNSP). Disponível em: <http://bvms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2013/prt0529_01_04_2013.html> Acesso em: 16 nov 2016.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Portaria de Consolidação GM/MS nº2, de 28 de setembro de 2017 (a). Consolidação das normas sobre as políticas nacionais de saúde do Sistema Único de Saúde. Diário Oficial da União [da] República Federativa do Brasil, Poder Executivo, Brasília, DF, 03 de outubro de 2017. Disponível em: <http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2017/prc0002_03_10_2017.html> Acesso em: 8 jun 2018.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Portaria SAS/MS nº 458, de 24 de fevereiro de 2017 (b). Mantém as habilitações de estabelecimentos de saúde na alta complexidade. Diário Oficial da União [da] República Federativa do Brasil, Poder Executivo, Brasília, DF, 07 de março de 2017. Disponível em: <http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sas/2017/prt0458_07_03_2017.html> Acesso em: 08 jun 2018.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Portaria Conjunta SAS/MS nº04 de 23 de janeiro de 2018. Aprova as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Carcinoma de Mama. Disponível em: <<http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2018/fevereiro/07/PORTARIA-no-04-PCDT.carcinoma.mama.2018.pdf>> Acesso em: 23 abr 2018.

BUZAID, A.C. et al. Manual de Oncologia Clínica do Brasil. São Paulo: Dendrix Edição e Design Ltda, 2016. Disponível em: <<http://mocbrasil.com>> Acesso em: 02 out 2017.

CALABRES, P.; PARKS, Junior R.E. Quimioterapia das doenças neoplásicas. In: Goodman LE & Gilman AG. As bases farmacológicas da terapêutica 12ªed. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 2011.

CASSIOLATO, M.; GUERESI, S. Como elaborar Modelo Lógico: roteiro para formular programas e organizar avaliação. Nota técnica n.6, Brasília: IPEA, 2010.

CASTILHOS, M.C.R.; BORELLA, M. Uso de antieméticos no tratamento de náuseas e vômitos em pacientes oncológicos. Infarma, v.23, n.9, p.53-57, 2011.

CECILIO, A. P. et al. Breast cancer in Brazil: epidemiology and treatment challenges. Breast Cancer : Targets and Therapy, v. 7, p. 43-49, 2015. ISSN 1179-1314. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4317062/>

CHOPRA, D. et al. Chemotherapy-induced adverse drug reactions in oncology patients: A prospective observational survey. Indian J Med Paediatr Oncol, v. 37, n. 1, p. 42-6, 2016. ISSN 0971-5851.

CHUNG, C. et al.. Development and implementation of an interdisciplinary oncology program in a community hospital. Am J Health Syst Pharm, v. 68, n. 18, p. 1740-7, 2011. ISSN 1079-2082.

CIPOLLE, R.J.; STRAND, L. M.; MORLEY, P. C. Pharmaceutical Care Practice: The patient centered approach to medication management. 3ª ed. New York: McGraw-Hill, 2012.

CIOMS. COUNCIL FOR INTERNATIONAL ORGANIZATIONS OF MEDICAL SCIENCES. Current Challenges in Pharmacovigilance: Pragmatic Approachs. Report of CIOMS Working Group V. Geneva, 2001. Disponível em: <https://cioms.ch/wp-content/uploads/2017/01/Group5_Pharmacovigilance.pdf> Acesso em: 20 dez 201

COHEN, L. et al. Chemotherapy-induced nausea and vomiting—incidence and impact on patient quality of life at community oncology settings. *Support Care Cance*, v.15, n.5, p. 497-503, 2007.

COLOMBO, A. et al. Managing cardiotoxicity of chemotherapy. *Current Treatment Options in Cardiovascular Medicine*, v.15, p.410-424, 2013.

CONSELHO FEDERAL DE FARMÁCIA. CFF. Serviços farmacêuticos diretamente destinados ao paciente, à família e à comunidade: contextualização e arcabouço conceitual. Brasília Conselho Federal de Farmácia, 200 p.:il, 2016 ISBN 978-85-89924-20-7.

COUNCIL FOR INTERNATIONAL ORGANIZATIONS OF MEDICAL SCIENCES - CIOMS. Current Challenges in Pharmacovigilance: Pragmatic Approachs. Report of CIOMS Working Group V. Geneva, 2001. Disponível em:

<https://cioms.ch/wp-content/uploads/2017/01/Group5_Pharmacovigilance.pdf>

Acesso em: 20 dez 2017.

CORRER, C.J.; OTUKI, M.F. Método clínico de atenção farmacêutica. Departamento de farmácia – Universidade Federal do Paraná, 2011. Disponível em:

<<http://www.saude.sp.gov.br/resources/ipgg/assistencia-farmaceutica/otuki-metodoclinicoparaatencaofarmaceutica.pdf>> Acesso em: 25 out 2016.

CRESPO, A.; TYSZKA, M. Evaluating the patient-perceived impact of clinical pharmacy services and proactive follow-up care in an ambulatory chemotherapy unit. *J Oncol Pharm Pract*, v. 23, n. 4, p. 243-248, Jun 2017. ISSN 1078-1552.

DI MAIO, M. et al. Patient-reported outcomes in the evaluation of toxicity of anticancer treatments. *Nat Rev Clin Oncol*, v. 13, n. 5, p. 319-25, 2016. ISSN 1759-4774.

DIMOPOULOU, I. et al. Pulmonary toxicity from novel antineoplastic agents. *Ann Oncol.*, v.17, n. 3, p.372-81, 2006.

DONEGAN, W.L., SPRATT, JS: *Cancer of the Breast 5th Edition*. London, UK: Elsevier Science Ltd.; 2002. 1050pp. **Breast Cancer Research**, v. 6, n. 2, p. 88, February 10 2004. ISSN 1465-542X.

EDWARDS, I. R.; ARONSON, J. K. Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management. *The Lancet*, v. 356, n. 9237, p. 1255-1259, 2000. ISSN 0140-6736.

ESOP. EUROPEAN SOCIETY OF ONCOLOGY PHARMACY. QuapoS4. Quality Standard for the Oncology Pharmacy Service. Hamburgo, Alemanha. Onkopress, Oldenburg 4^a ed. 448p, 2009. Disponível em: < <http://www.esop.eu> > Acesso em: 16 fev 2018.

FERREIRA, H. et al. Como Elaborar Modelo Lógico de Programa: um roteiro básico. Nota Técnica n.2 Brasília: IPEA, 2007.

FERREIRA NETO, C.J.B. Farmácia Clínica em Oncologia. In: *Farmacêuticos em Oncologia: uma nova realidade*. Alemida, J.R.C (org). 3 ed. Rio de Janeiro: Atheneu, p.549-560, 2018.

FERLAY, J. et al. GLOBOCAN 2012 v 1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase n. 11, International Agency for Research on Cancer, 2013. Disponível em: <<http://globocan.iarc.fr>> Acesso em: 01 mar 2016.

_____. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. International journal of cancer, v. 136, n. 5, 2015. ISSN 1097-0215.

FRIESE, C. R. et al. Treatment-associated toxicities reported by patients with early-stage invasive breast cancer. Cancer, v. 123, n. 11, p. 1925-1934, 2017. ISSN 0008-543x.

GADELHA, M.I.P. Planejamento da assistência oncológica: um exercício de estimativas. Rev Bras Cancerol, v.48, n.4, p.533-543, 2002.

GADELHA, M.I.P. A Assistência Oncológica no SUS. Revista de Doutrina da 4ª Região. Porto Alegre n.46, 2012. Disponível em: <http://www.revistadoutrina.trf4.jus.br/artigos/edicao047/Maria_Gadelha.html> Acesso em: 13 set 2017.

GANDHI, T.K. et al. Medication safety in ambulatory chemotherapy setting. Cancer, v.104, n.11, p.2477-2483, 2005.

GARCIA-SAENZ, J. A. et al. SEOM clinical guidelines in early-stage breast cancer 2015. Clin Transl Oncol, v. 17, n. 12, p. 939-45, 2015. ISSN 1699-048x.

GATWOOD, J. et al. Impact of clinical pharmacists in outpatient oncology practices: A review. Am J Health Syst Pharm, v. 74, n. 19, p. 1549-1557, 2017. ISSN 1079-2082.

GONÇALVES, I.C.C.R. Farmacovigilância orientada a um hospital pediátrico por meio da análise de notificações de eventos adversos a medicamentos no Brasil. Dissertação de Mestrado Profissional em ciência e Tecnologia Farmacêutica. Faculdade de Farmácia/Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2016.

GONZALEZ-GONZALEZ, C. et al. Strategies to improve adverse drug reaction reporting: a clinical and systematic review. Drug safety, v.36, n.5, p.317-328, 2013.

GROOPMAN, J.E.; ITRI, L.M. Chemotherapy -induced anemia in adults: incidence and treatment. J Natl Cancer Inst. v. 91., p.1616-34, 1999.

GUASTALLA, J.P.III; DIÉRAS, V. The taxanes: toxicity and quality of life considerations in advanced ovarian cancer. British Journal of Cancer, v.89, n3, p.S16-S22, 2003.

HARPE, E.S. Using secondary data sources for pharmacoepidemiology and outcomes research. Pharmacotherapy, v.19, n.2, p.138-153, 2009.

HOLLE, L.M. et al.. Physician-pharmacist collaboration for oral chemotherapy monitoring: insights from an academic genitourinary oncology practice. J Oncol Pharm Pract, v.22,n.3,p.511-516, 2016.

HOLLE, L.M., BOEHNKE, M.L. Oncology pharmacists in healthcare delivery: vital members of the cancer team. *J Oncol Pract*, v.10, p.142-145, 2014.

IARC. INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER. *World Cancer Report 2014*. Lyon:IARC, 2014. Disponível em: <<http://publications.iarc.fr/Non-Series-Publications/World-Cancer-Reports/World-Cancer-Report-2014>>. Acesso em: 16 nov 2017.

IBRAHIM, N. A. et al. Insights about health-related quality of life in cancer patients indicate demands for better pharmaceutical care. *Journal of Oncology Pharmacy Practice*, v. 20, n. 4, p. 270-277, 2014.

INCA. INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA. *Classificação de tumores malignos (TNM)*. Rio de Janeiro, 6ª ed, p. 137-148, 2004 (a)

INCA. INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA. *Controle do Câncer de Mama – Documento de Consenso*. Rio de Janeiro, 2004 (b).

Disponível em: <<http://www1.inca.gov.br/publicacoes/ConsensoIntegra.pdf>> Acesso em: 13 dez 2015.

INCA. INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA. *Tipos de Câncer*. Disponível em:

<http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/tiposdecancer/site/home/cancer_mama>

Acesso em: 01 dez 2015.

INCA. INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA. *Diretrizes para a detecção precoce do câncer de mama no Brasil*. Rio de Janeiro, 2015.

Disponível em: <http://www1.inca.gov.br/inca/Arquivos/livro_deteccao_precoce_final.pdf>.

Acesso em: 24 out 2016.

INCA. INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA.

Disponível em: <<http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/sobreinca/site/oinstituto>>. Acesso em: 15 nov 2016 (a).

INCA. INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA. *Tratamento de câncer de mama-rotinas internas do INCA*. Rio de Janeiro, 281 p., 2016 (b).

INCA. INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA. *Coordenação de Prevenção e Vigilância. Estimativa 2018: incidência de câncer no Brasil / Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Coordenação de Prevenção e Vigilância. – Rio de Janeiro: INCA, 128 p.: il. color., 2017 (a).*

INCA. INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA. 2017(b) Disponível em:

<<http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/cancer/site/tratamento/ondetratarsus>> Acesso em: 21 dez 2017.

ISMP. INSTITUTO PARA PRÁTICAS SEGURAS NO USO DE MEDICAMENTOS. *Medicamentos potencialmente perigosos*, Boletim ISMP Brasil, 2015; v.4, n3, p. 1-8. Disponível

em: <<http://www.ismp-brasil.org/site/wp-content/uploads/2015/12/V4N3.pdf>> Acesso em: 02 nov 2016.

IVAMA, A.M. et al. Consenso Brasileiro de Atenção Farmacêutica:: Proposta. Brasília: Organização Pan-Americana de Saúde. 24p, 2002. Disponível em: <<http://bvsm.sau.gov.br/bvs/publicacoes/PropostaConsensoAtenfar.pdf>> Acesso em: 08 ago 2016.

JEMAL, A. et al. Global cancer statistics. CA: A Cancer Journal for Clinicians, v. 61, n. 2, p. 69-90, 2011. ISSN 1542-4863.

KELLOG, W.K. Logic Model Development Guide: Using Logic Models to bring Together Planning, Evaluation and Action. 2004
Disponível em: <https://www.wkcf.org/resource-directory/resource/2006/02/wk-kellogg-foundation-logic-model-development-guide> Acesso em: 27 nov 2017.

KLOOVER, J.S et al. Fatal outcome of a hypersensitivity reaction to paclitaxel: a critical review of premedication regimens. British Journal of Cancer, v.90, n.2, p.304-305, 2004.

KNEZ, L. et al. Evaluation of clinical interventions made by pharmacists in chemotherapy preparation. Radiol Oncol, v.44, n.4, p.249-256, 2010 .

LAU, P.M; STEWART, K; DOOLEY, M. The ten most common adverse drug reactions (ADRs) in oncology patients; do they matter to you? Support. Care Cancer, v.12, n.9, p.626-633, 2004.

LEE, B. L. et al. Breast cancer in Brazil: present status and future goals. Lancet Oncol, v.13, p.95-102, 2012.

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

LIEKWEG, A. et al. Pharmaceutical care for patients with breast and ovarian cancer. Supportive Care in Cancer, v. 20, n. 11, p. 2669-2677, 2012. ISSN 1433-7339.

LIEKWEG, A. et al. From oncology pharmacy to pharmaceutical care: new contributions to multidisciplinary cancer care. Support Care Cancer, v. 12, n. 2, p. 73-79, 2004. ISSN 0941-4355.

LIMA, V.S. Taxanos: da descoberta ao uso clínico. 1 ed - Rio de Janeiro: Elsevier, 2014.

LIN, Q. et al. The role of pharmaceutical care in the oncology department. European Journal of Hospital Pharmacy, v. 22, n. 3, p. 128, 2015.

LINDQUIST, M. VigiBase, the WHO global ICSR database system: Basic facts. Drug Inf J, v.42, p.409-419, 2008.

LIVINALLI, A.; LOPES, L.C. Segurança do Paciente em Oncologia – Prevenindo Erros de Medicação. In: Farmacêuticos em Oncologia: uma nova realidade. Almeida, José Ricardo Chamhum de (org).3 ed. Rio de Janeiro: Atheneu, 648p, 2018.

LYMAN, G.H.; LYMAN, C.H.; AGBOOLA, O. Risk models for predicting chemotherapy-induced neutropenia. *Oncologist*, v.10, p.427-437, 2005.

LOPEZ-GONZALEZ, E.; HERDEIRO, M. T.; FIGUEIRAS, A. Determinants of under-reporting of adverse drug reactions: a systematic review. *Drug Saf*, v. 32, n. 1, p. 19-31, 2009. ISSN 0114-5916.

MA, C.S. J. Role of pharmacist in optimizing the use of anticancerdrugs in the clinical setting. *Integr Pharm Res Pract*, v.3, p.11-24, 2014.

MARTINBIANCHO, J.K, et al. Farmácia Clínica. In: Medicamentos na Prática Clínica. Santos, L.; Torriani, M.S.; Barros. E. (org). Porto Alegre: Artmed, p.82-99, 2013.

MAISTROIANNI, P., VARALLO, F.R. Farmacovigilância para promoção do uso correto de medicamentos. Porto Alegre: Artmed, 184 p., 2013.

McKEE, M. et al. Impacto f clinical pharmacy services on pacientes in na outpatient chemotherapy academic clinic. *J Oncol Pharm Practice*, v.17,n.4, p.387-394, 2010.

MOSCOU, K.; KOHLER, J. C.; MAGAHAN, A. Governance and pharmacovigilance in Brazil: a scoping review. *Journal of pharmaceutical policy and practice*, v. 9, n. 1, p. 1, 2016.

MOTA, D.M. Evolução e Resultados do Sistema de Farmacovigilância no Brasil. Tese de doutorado. Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2017.

NCI. NATIONAL CANCER INSTITUTE. National Institute of Health Publication. Department of Health and Human Services, EUA. Common Toxicity Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 5.0, 2018. Disponível em: https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/ctc.htm#ctc_40
Acesso em: 21 abr 2018.

NCI. NATIONAL CANCER INSTITUTE. Dictionary of Cancer Terms. Disponível em: <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms?expand=M> Acesso em: 10 set 2017.

NCCN. NATIONAL COMPREHENSIVE CANCER NETWORK. NCCN Guidelines. Evidence Blocks. Disponível em: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp
Acesso em: 18 set 2017.

NCCN. NATIONAL COMPREHENSIVE CANCER NETWORK. Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Myeloid Growth Factors. Version 01.2018, March 2, 2018. Disponível em: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/myeloid_growth.pdf
Acesso em: 08 jun 2018.

NIGHTINGALE, G. et al. Implementing a pharmacist-led, individualized medication assessment and planning (iMAP) intervention to reduce medication related problems among older adults with cancer. *Journal of Geriatric Oncology*, v. 8, n. 4, p. 296-302, 2017.

OLIVEIRA, C. M. et al. Avaliabilidade do Programa de Valorização do Profissional da Atenção Básica (PROVAB): desafios para gestão do trabalho. *Ciência & Saúde Coletiva*, v. 20, p. 2999-3010, 2015. ISSN 1413-8123.

OLIVEIRA, J.R. et al. Eventos adversos notificados ao Sistema Nacional de Notificações para a Vigilância Sanitária (Notivisa): Brasil, estudo descritivo no período de 2006 a 2011. *Epidemiol Serv Saúde*, v.22, n.44, p.671-678, 2013.

OLIVEIRA, E. X. G. D. et al. Acesso à assistência oncológica: mapeamento dos fluxos origem-destino das internações e dos atendimentos ambulatoriais. O caso do câncer de mama. *Cadernos de Saúde Pública*, v. 27, p. 317-326, 2011. ISSN 0102-311X.

OLVER, I.N. Cancer Symptoms and Side Effects of Treatment. In: *The MASCC Textbook of Cancer Supportive Care and Survivorship*. Multinational Association for Supportive Care in Cancer Society. Australia: Ed. Springer, 2011. DOI 10.10007/978-1-4419-1225-1.

OMS. ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. Departamento de Medicamentos Essenciais e Outros Medicamentos. *A Importância da Farmacovigilância: Monitorização da Segurança dos Medicamentos*, Brasília: Organização Pan-Americana de Saúde, 48p, 2005.

OMS. ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE.. Guidelines for Management of Breast Cancer. 2006. Disponível em: <<http://www.emro.who.int/dsaf/dsa697.pdf>> Acesso em: 07 jan 2016.

OMS. ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. Conceptual Framework for the International Classification for Patient Aafety. Final Technical Report January 2009. Disponível em: <http://www.who.int/patientsafety/taxonomy/icps_full_report.pdf> Acesso em: 15 set 2017.

OMS. ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. WHO Collaborating Centre for International Drug Monitoring. Uppsala Monitoring Centre. Disponível em: <<http://www.who-umc.org>> Acesso em: 06 set 2016 (a).

OMS. ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. The WHO Adverse Reaction Terminology-WHO-ART Terminology for coding clinical information in relation to drug therapy. Disponível em: <<https://www.umc-products.com/graphics/28010.pdf>> Acesso em: 14 nov 2016 (b).

OMS. ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. WHO Collaborating Centre for International Drug Monitoring. Uppsala Monitoring Centre. *VigiAcces*. Disponível em: <http://www.vigiaccess.org/> Acesso: em 19 setembro 2017 (a).

OMS. ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE e. WHO Collaborating Centre for International Drug Monitoring. Uppsala Monitoring Centre. Disponível em: <<https://www.who-umc.org/vigibase/vigibase/>> Acesso em: 15 dez 2017 (b).

PIERCE, L. J. et al. Postmastectomy radiotherapy of the chest wall: dosimetric comparison of common techniques. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, v. 52, n.5, p.1220-30, 2002. ISSN 0360-3016.

PIRMOHAMED, M.; PARK, B. K. Mechanisms of Adverse Drug Reactions. In: (Ed.). *Pharmacovigilance: John Wiley & Sons, Ltd*, 2007. p.85-103. ISBN 9780470059210.

PRESCOTT, L. S. et al. Fighting cancer together: Development and implementation of shared medical appointments to standardize and improve chemotherapy education. *Gynecologic Oncology*, v. 140, n. 1, p. 114-119, 2016. ISSN 0090-8258.

RADEMAKER, M. Do women have more adverse drug reactions? *Am J Clin Dermatol*, v.2,n.6, p.349-351, 2001.

RAMALHO DE OLIVEIRA, D. Atenção Farmacêutica: da filosofia ao gerenciamento da farmacoterapia. São Paulo: RCN Editora, 344 p, 2011.

RAWLINS, M.D.; THOMPSON, J.W. Pathogenesis of adverse drug reactions. In: Davies (ed). *Textbook of adverse drug reactions*. Oxford: Oxford University Press. P. 18-45, 1991.

ROSA, G.M. et al. Uptade on cardiotoxicity of anti-cancer treatments. *Eur J Clin Invest*, v.46, n.3, p.264-284, 2016.

RUDER, A. D. et al. Is there a benefit to having a clinical oncology pharmacist on staff at a community oncology clinic? *J Oncol Pharm Pract*, v. 17, n. 4, p. 425-32, Dec 2011. ISSN 1078-1552.

SASSI, G. et al. A reporting system for the assessment of chemotherapy toxicity. *J Oncol Pharm Practice*, v.11, p.63-67, 2005.

SHAH, S.; DOWELL, J.; GREENE, S. Evaluation of Clinical Pharmacy Services in a Hematology/Oncology Outpatient Setting. *Annals of Pharmacotherapy*, v. 40, n. 9, p. 1527-1533, 2006.

SHANKAR, P.R. VigiAccess: Promoting public access to VigiBase. *Indian Journal of Pharmacology*, v.48, n.5, p.606-607, 2016. DOI: 10.4103/0253-7613.190766

SHANK, B. R. et al. Advances in oncology pharmacy practice. *American Journal of Health-System Pharmacy*, v. 72, n. 23, p. 2098-2100, 2015.

SKEEL, R.T. Systematic assessment of the patient with cancer and consequences of treatment. In: *Skeel's Handbook of Cancer Therapy*, 9ª ed. Philadelphia: Wolters Kluwer Health, 2016.

SILVA, L.M; ROSELINO, A.M.F. Reações de hipersensibilidade a drogas (farmacodermia). *Revista Medicina*, v.26, p.460-471, 2003.

SILVA, J.C. Da et al. Reações Adversas a Medicamentos – Análise da Base de Dados do Sistema Nacional de Farmacovigilância (SVIG). Relatório Final. Lisboa, 2012. Disponível em:

<http://www.ff.ul.pt/ufs/files/2015/09/Relatorio_analise_dados_SVIG_2009_2011.pdf> Acesso em: 19 abr 2017.

SOBRAFO. Sociedade Brasileira de Farmacêuticos em Oncologia.; Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA. Guia para Notificação de Reações Adversas em Oncologia 2ª ed. São Paulo: Conectfarma Publicações Científicas, 2011.

SOUSA, L.A.O. et al. Prevalência e características dos eventos adversos a medicamentos no Brasil. Cad. Saúde Pública, v.34 .n.4, p. 1-14, 2018.

SPENCER, E.H. Utilização dos dados secundários na farmacoepidemiologia. In: Yang, Y. (Ed.) Compreendendo a Farmacoepidemiologia. Porto Alegre: AMGH, 2013.198 p

TESTA, L.; MANO, M.S. Quimioterapia em Câncer de Mama. Rev Bras Mastologia, v.20, n.4, p.190-198, 2011. Disponível em: <http://www.rbmastologia.com.br/wp-content/uploads/2015/06/Mas_v20n4_190-198.pdf> Acesso em: 12 set 2017.

TIEZZI, D. G. Cirurgia conservadora no câncer de mama. Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia, v. 29, p. 428-434, 2007. ISSN 0100-7203.

TORRE, L. A. et al. Global cancer statistics, 2012. CA Cancer J Clin, v. 65, n. 2, p. 87-108, Mar 2015. ISSN 0007-9235.

VASHISTH, S.; SINGH, G.; NANDA,A. A comparative study of regulatory trends of pharmaceuticals in Brazil, Russia, India and China (BRIC) countries. J Generic Medicines, v.9, n.3, P.128-143, 2012.

VERMA, S.; EWER, M. S. Is cardiotoxicity being adequately assessed in current trials of cytotoxic and targeted agents in breast cancer? Ann Oncol, v. 22, n. 5, p. 1011-8, May 2011. ISSN 0923-7534.

VISACRI, M.B . et al. Pharmacovigilance in oncology: pattern of spontaneous notifications, incidence of adverse drug reactions and under-reporting. Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences, v.50, n.2, p.411-422, 2014.

WEED, L.L. Medical records thar guide and teach. N Engl Med, v.278,n.11, p.593-600, 1968.

WEISS, R.B.; et al. Hypersensitivity Reactions from Taxol. J Clin Oncol. v.8, n.7, p.1263-8, 1990.

WICKHAM, R. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: a review and implications for oncology nursing practice. Clin J Oncol Nurs, v.11, p.361-376, 2007.

XIANGLIN, L. et al. Population-based assessment of hospitalization for toxicity from chemotherapy in older women with breast cancer. J Clin Oncol, v.20, p.4636-4642, 2002.

ZANCAN, A. et al. A new model of pharmacovigilance? A pilot study. Biomed Pharmacother, v.63, n.6, p.451-455, 2009.

11. APÊNDICE I - PROCEDIMENTO OPERACIONAL PADRÃO - ACOMPANHAMENTO FARMACOTERAPÊUTICO DE PACIENTES EM QUIMIOTERAPIA

	HOSPITAL DO CÂNCER III	Nº XXXXXXXX	APROVAÇÃO DA 1ª VERSÃO DATA: xxxxxx
	PROCEDIMENTO OPERACIONAL PADRÃO	FOLHA XX de XX	VERSÃO DESTA DOCUMENTO NÚMERO: 01
	ACOMPANHAMENTO FARMACOTERAPÊUTICO DE PACIENTES EM QUIMIOTERAPIA		

1. OBJETIVO

Descrever as etapas para a realização da atividade clínica de acompanhamento farmacoterapêutico de pacientes em quimioterapia adjuvante para o câncer de mama, por meio do monitoramento ativo de toxicidades, visando à otimização da terapia, maior segurança e qualidade de vida.

2. ÁREAS ENVOLVIDAS

Equipe de farmacêuticos e enfermeiros que atuam na Central de Quimioterapia do HC III; médicos que atuam no Ambulatório de Oncologia do HC III.

3. CONSIDERAÇÕES GERAIS

3.1. Todas as pacientes em quimioterapia adjuvante devem ser avaliadas, através de consulta farmacêutica e de enfermagem, no dia de sua primeira sessão de quimioterapia.

3.2 A agenda de pacientes deve ser previamente estabelecida, para separação dos respectivos prontuários pelo arquivo médico em tempo hábil.

3.3 O farmacêutico deve analisar antecipadamente os prontuários (antes da consulta) a fim de coletar informações pertinentes e iniciar o preenchimento de formulários e impressos próprios para documentação da atividade.

3.4 Todas as pacientes em início de tratamento adjuvante, independentemente do protocolo, devem ser acompanhadas por meio de duas consultas presenciais com o farmacêutico (1º e 2º ciclos de

quimioterapia) para avaliação inicial e avaliação de efeitos adversos, orientação sobre sua prevenção e/ou manejo e esclarecimento de eventuais dúvidas. Ligações farmacêuticas podem ser realizadas em casos de maior risco, ou conforme demanda da paciente.

3.5 Para pacientes em tratamento com taxanos (após finalização dos 4 ciclos de AC), devem ser realizadas quatro consultas farmacêuticas presenciais, uma inicial no dia do 1º ciclo e as demais nos próximos dias de quimioterapia (total de quatro ciclos).

3.6 Uma ligação telefônica será realizada entre 7-10 dias após o 1º ciclo de taxano para checagem do estado geral da paciente.

3.4 Os formulários a serem utilizados para registro e compilação de dados devem ser mantidos no prontuário, em local específico (aba própria da Farmácia).

3.5 Diante da identificação de problemas relacionados à farmacoterapia, intervenções farmacêuticas devem ser realizadas junto ao médico, à paciente ou à equipe de saúde.

3.6 O plano de cuidados estabelecido deve ser reavaliado de forma contínua e individualizada a cada contato farmacêutico.

3.7 O atendimento e a conduta farmacêutica adotada a cada consulta devem ser sistematicamente registrados no prontuário da paciente.

4. RESPONSABILIDADES

Farmacêuticos clínicos e residentes farmacêuticos.

5. DESCRIÇÃO OPERACIONAL

5.1. Primeira consulta de Orientação Farmacêutica – Avaliação inicial

- Receber a paciente, apresentar-se e informar sobre o objetivo do serviço clínico de acompanhamento farmacoterapêutico de pacientes em quimioterapia, disponibilizado sob a forma de consultas presenciais e ligações telefônicas.
- Checar o conhecimento da paciente sobre seus medicamentos. Aplicar Formulário F00 - Avaliação do Grau de Entendimento da Farmacoterapia (Anexo A).

- Preencher seção I do Formulário F01- Orientação Farmacêutica/ Avaliação Inicial (Anexo B).
- Fornecer Folheto de Orientações Gerais sobre a Quimioterapia (Anexo F).
- Orientar sobre o tratamento quimioterápico, seus efeitos adversos e sobre a terapia de suporte para controle de sintomas.
- Solicitar a observação de efeitos adversos para posterior relato aos profissionais de saúde.
- Esclarecer eventuais dúvidas relacionadas ao tratamento e uso de medicamentos.
- Em caso de baixo grau de entendimento, fornecer receita facilitada par orientação dos sintomáticos (terapia de suporte para uso após QT).
- Agendar retorno para próxima consulta presencial no dia do segundo ciclo de QT.
- Preencher Check List da 1ª Consulta de Orientação Farmacêutica (Anexo I).
- Registrar atendimento em prontuário.

5.2 Segunda consulta de Orientação Farmacêutica – Revisão da Farmacoterapia

- Preencher a Seção II do Formulário F01 – Orientação Farmacêutica/Revisão da Farmacoterapia (Anexo B).
- Reforçar a orientação quanto ao uso correto de medicamentos sintomáticos.
- Rever a paciente e indagar sobre os efeitos adversos manifestados mais tardiamente, suas condições de saúde, queixas e eventuais dúvidas.
- Avaliar o paciente, identificar e resolver problemas relacionados a medicamentos (PRM), intervindo, quando necessário junto à paciente ou ao médico para definir o plano de cuidado.
- Monitorar toxicidades, com foco especial na busca por RAM graves para identificação e manejo precoces.
- Preencher Check List da 2ª Consulta de Orientação Farmacêutica (Anexo J).
- Registrar o atendimento e a conduta adotada no prontuário.
- Anexar o Formulário 01 – Orientação Farmacêutica (Anexo B) totalmente preenchido (Seções I e II) no prontuário (aba da Farmácia).
- Informar à paciente que o farmacêutico ficará a disposição para dirimir eventuais dúvidas relacionadas a medicamentos e que o próximo contato será realizado por via telefônica, caso necessário.
- Pacientes em protocolos de AC devem ser informadas de que na fase de tratamento com taxanos, todos os encontros serão presenciais.

5.3 Acompanhamento farmacoterapêutico de pacientes em uso de taxanos – 1ª consulta pós AC

- Receber a paciente (já acompanhada anteriormente na fase AC) e informar sobre o a nova dinâmica de acompanhamento farmacoterapêutico, sob a forma de quatro consultas farmacêuticas e uma ligação telefônica (após o 1º ciclo) para monitoramento dos efeitos adversos no tratamento com taxanos.
- Preencher Formulário F02- Acompanhamento farmacoterapêutico de pacientes em uso de taxanos: 1ª consulta pós AC (Anexo C).
- Fornecer folheto explicativo sobre o paclitaxel ou docetaxel (Anexos G ou H).
- Orientar sobre seu perfil diferenciado de efeitos adversos em relação ao AC e necessidade de observação e comunicação aos profissionais de saúde.
- Orientar sobre o uso correto da terapia de suporte, sobretudo a necessidade de dexametasona antes e após a infusão.
- Registrar efeitos adversos manifestados durante etapa AC.
- Realizar a revisão da farmacoterapia e pontos de intervenção para identificação, prevenção e/ou resolução de PRM.
- Estabelecer plano de cuidado para monitoramento de toxicidades, a ser reavaliado a cada consulta.
- Avisar que uma ligação telefônica será recebida entre 7-10 dias para avaliação farmacêutica dos efeitos adversos pós 1º ciclo taxano.
- Agendar retorno no dia do 2º ciclo de QT.
- Preencher Check List Acompanhamento Farmacoterapêutico de pacientes em uso de taxanos: 1ª consulta pós-AC (Anexo K).
- Registrar o atendimento, as intervenções realizadas e as condutas tomadas no prontuário médico da paciente. Anexar Formulário correspondente ao prontuário (aba da Farmácia).

5.4 Ligação Farmacêutica após 1º ciclo taxano

- Preencher Formulário F03- Ligação Farmacêutica após 1º ciclo taxano (Anexo D).
- Verificar se a paciente tomou ou ainda está tomando seus medicamentos de suporte corretamente.
- Perguntar se a paciente apresenta alguma dúvida, queixa ou apresenta algum efeito adverso à quimioterapia.

- Reforçar orientações sobre a necessidade de monitoramento de RAM e seus agravos, para intervenção precoce diante de qualquer novo sintoma.
- Registrar atendimento e conduta farmacêutica adotada no prontuário da paciente, anexando o formulário correspondente.

5.5 Acompanhamento Farmacoterapêutico de pacientes em uso de taxanos: consultas subsequentes

- A cada nova consulta, a ser realizada no dia da infusão do medicamento, a cada novo ciclo, preencher o Formulário F04- Acompanhamento Farmacoterapêutico de pacientes em uso de taxanos: consultas subsequentes (Anexo E).
- Realizar a investigação de RAM infusionais e tardias manifestadas no ciclo anterior, graduando-as de acordo com os critérios comuns (CTCAE v 4.03).
- Reforçar a necessidade de observação de novos sintomas e monitoramento de agravos para informação aos profissionais de saúde a cada novo encontro.
- Realizar a revisão da farmacoterapia e checar o uso correto de medicamentos a fim de identificar, prevenir e resolver problemas relacionados à terapia de suporte para controle de sintomas.
- Estabelecer novo plano de cuidado junto da paciente, a ser revisto e reavaliado continuamente, visando à obtenção dos melhores resultados terapêuticos e maior controle de toxicidades a cada ciclo de QT.
- Preencher Check List de Acompanhamento Farmacoterapêutico de pacientes em uso de taxanos: consultas subsequentes (Anexo L).
- Agendar consulta farmacêutica de retorno para data do próximo ciclo de QT.
- Registrar o atendimento, as intervenções realizadas e as condutas tomadas no prontuário médico da paciente. Anexar formulário correspondente à aba da Farmácia.

6. FORMULÁRIOS

F 00 - Avaliação do grau de entendimento da farmacoterapia (**Anexo A**)

F 01 - Orientação Farmacêutica Seção I- Avaliação Inicial e Seção II- Revisão da Farmacoterapia (**Anexo B**)

F 02- Acompanhamento Farmacoterapêutico de paciente em uso de taxanos: 1ª consulta pós-AC (**Anexo C**)

F 03 - Ligação Farmacêutica após 1º ciclo taxano (**Anexo D**)

F 04- Acompanhamento Farmacoterapêutico de pacientes em uso de Taxanos: consultas subsequentes (**Anexo E**)

7. ANEXOS

Folhetos explicativos

Anexo F: Folheto de Orientações Gerais sobre a Quimioterapia

Anexo G: Folheto de Orientação sobre o uso de Docetaxel Adjuvante

Anexo H: Folheto de Orientação sobre o uso de Paclitaxel Adjuvante

Check Lists

Anexo I: Check List 1ª consulta Orientação Farmacêutica : Avaliação Inicial

Anexo J: Check List 2ª consulta Orientação Farmacêutica: Revisão da Farmacoterapia

Anexo K: Check List 1ª consulta Acompanhamento Farmacoterapêutico de pacientes em uso de taxanos pós AC

Anexo L: Check List Acompanhamento Farmacoterapêutico de pacientes em uso de taxanos: consultas subsequentes

Elaborado por: Flávia Campos Barcelos

Revisado por:

Aprovado por:

ANEXO A

FORMULÁRIO F 00 - AVALIAÇÃO DO GRAU DE ENTENDIMENTO DA FARMACOTERAPIA

1) A Sra saberia dizer o nome, a indicação e a posologia dos seus medicamentos em uso?			
% Respostas corretas	a) Quais remédios a Sra está tomando?	b) Sabe para que servem?	c) Sabe como tomá-los corretamente?
81-100%=5			
61-80% = 4			
41-90%=3			
21-40%= 1			
0-20% = 0			
	Pontuação obtida x 2	Pontuação obtida x 1	Pontuação obtida x 2
Subtotal			
TOTAL 1:			

2) Onde a senhora guarda esses medicamentos? () Local adequado = 2,5 () Local Inadequado = 0	TOTAL 2:
3) A senhora tem dificuldade de entender o que o médico e a equipe de saúde falam? () Sempre =0 () Quase sempre =1 () Às vezes =2 () Quase nunca =3 () Nunca=5	TOTAL 3:
<i>*O que a senhora não entendeu sobre sua doença e/ou tratamento? Esclarecer.</i>	
4) A senhora costuma se esquecer de tomar seus medicamentos? () Sempre= 0 () Quase sempre =1 () Às vezes=2 () Quase nunca =3 () Nunca=5	TOTAL 4:
5) Quando esquece, o que faz? () Toma sempre que lembra = 5 () Não toma aquela dose = 5 () Não esquece= 5 () Espera o próximo horário e toma dois =0	TOTAL 5:
6) A senhora toma algum medicamento não prescrito pelo médico (alopatia, homeopatia, fitoterapia)? Explicar ao paciente. () Sim = 0 () Não = 2,5	TOTAL 6:
7) Quando a senhora tem dúvida sobre o uso do medicamento, o que faz? () leio a bula = 2 () pergunto ao médico/farmacêutico =2,5 () consulto internet =2 () pergunto a um parente ou amigo =1 () não tiro dúvidas =0	TOTAL 7:
8) Sabe ler e escrever? () Sim = 2,5 () Não =0	TOTAL 8:
() BAIXO = escore ≤ 3 () MODERADO= escore 3-4 () ALTO= escore >4	TOTAL FINAL/10:

Receita facilitada? () Sim ()

Farmacêutico responsável: _____

ANEXO B

FORMULÁRIO F 01- ORIENTAÇÃO FARMACÊUTICA

SEÇÃO 1- AVALIAÇÃO INICIAL (para preenchimento na consulta de 1ª vez na QT)

Data da 1ª consulta :	Protocolo adjuvante: AC () CT () TCH ()
-----------------------	--

Identificação do paciente			
Nome:			Matrícula:
Idade:	Sexo: F () M ()	Profissão:	Escolaridade: () Fundamental () Médio () Superior () Outro
Acompanhante na consulta: () Não () Sim _____			
Telefones para contato:			
Histórico de saúde e uso de medicamentos			
Diagnóstico (ver prontuário):		Estadiamento (ver prontuário):	
Comorbidades: () HAS () DM () Cardiopatia () Asma/bronquite Outras: _____			
Faz uso regular de medicamentos? () Sim () Não			
Medicamentos em uso com prescrição médica			
Nome	Dose	Posologia	Comentários
Prescritos pelo médico INCA () Extra INCA () Comentários:			
Medicamentos sem prescrição médica?			
Nome/Dose	Instrução de uso	Finalidade	Frequência de uso
Faz uso de chás, plantas medicinais (fitoterapia) ou homeopatia? () Sim () Não Qual(is)? _____			
Alguma vez já apresentou alergia/reação a algum medicamento? () Sim () Não Qual? _____			
Avaliação Farmacêutica			
Receita ambulatorial para uso pós-QT (terapia de suporte)			
Medicamento/Dose	Posologia/ tempo trat.	Está adequada? (S/N)	O paciente sabe sua finalidade? (S/N)
Informações adicionais			

Definição de conduta para a 2ª consulta farmacêutica	
<input type="checkbox"/> Grau de entendimento moderado a alto Conduta: Orientar sobre a ligação farmacêutica a ser recebida 7-10 dias após QT.	<input type="checkbox"/> Grau de entendimento baixo Conduta: Orientar sobre a ligação farmacêutica a ser recebida 7-10 dias após QT Fornecer receita facilitada de terapia de suporte pós-QT (receita especial)
Comentários:	
Farmacêutico responsável pelo primeiro atendimento:	

SEÇÃO 2- REVISÃO DA FARMACOTERAPIA (para preenchimento na segunda consulta farmacêutica)

Data da 2ª consulta :	Protocolo adjuvante: AC () CT () TCH ()
-----------------------	--

Avaliação Farmacêutica na segunda consulta
Tem novas dúvidas sobre seu tratamento? () Sim () Não Qual(is)? _____
Apresenta nova queixa/problema de saúde? () Sim () Não Qual(is)? _____
Exames laboratoriais: () Ok () com alteração Qual(is)? _____
Sentiu ou vem sentindo alguns desses sintomas após a realização da primeira QT? 1 <input type="checkbox"/> Náuseas 2 <input type="checkbox"/> Vômitos 3 <input type="checkbox"/> Diarreia 4 <input type="checkbox"/> Constipação 5 <input type="checkbox"/> Mucosite 6 <input type="checkbox"/> Cansaço 7 <input type="checkbox"/> Dor de cabeça 8 <input type="checkbox"/> Dor no corpo 9 <input type="checkbox"/> Febre 10 <input type="checkbox"/> Outro _____ Registrar intensidade e duração (CTCAE): _____ _____
Houve melhora? () Sim () Não () Com o uso de medicamentos? Qual? _____ () Sem medicamentos Como? _____
Houve alguma RAM que levou à internação ou ida ao SPA? Considerar CTCAE (graus 3 e 4) _____
Foi feita notificação à farmacovigilância? () Sim () Não () Não se aplica.

Receita ambulatorial de sintomáticos (terapia de suporte pós-QT)			
Medicamento	Dose	Posologia	Comentários
Check list - Revisão da Farmacoterapia			
Intervenção diante de um PRM	Identificação - Assinalar (S/N)		Descrição
1-Indicação/ necessidade de sintomáticos	1.1- A terapia é necessária? 1.2- Esta sendo efetiva? 1.3- Existe indicação não tratada? 1.4- Existe relação de indicação com protocolos clínicos? 1.5- Existe duplicidade de fármacos?		
Plano de cuidado: <input type="checkbox"/> Recomendar suspensão do medicamento _____ <input type="checkbox"/> Recomendar inclusão do medicamento _____			
2- Posologia sintomáticos	2.1- A dose está correta? 2.2- O intervalo entre as doses está correto? 2.3- A dose está ajustada à função renal/hepática? 2.4- A duração do tratamento está correta?		
Plano de cuidado: <input type="checkbox"/> Solicitar adequação de dose do medicamento _____ <input type="checkbox"/> Recomendar alteração da posologia / tempo de tratamento _____			
3- Efeitos adversos à QT	3.1- A paciente relata efeitos adversos à QT? 3.2 - Medidas de prevenção estão sendo tomadas (terapia de suporte)? 3.3- Há necessidade de monitoramento do risco para aumento da segurança?		
Plano de cuidado: <input type="checkbox"/> Solicitar inclusão do medicamento _____ para prevenção/ tratamento do efeito adverso "X" <input type="checkbox"/> Realizar acompanhamento por meio de exames, evolução de queixas e agravos para monitoramento do risco de _____. <input type="checkbox"/> Orientar sobre a importância da observação dos efeitos adversos pelo monitoramento dos seguintes sinais e sintomas:			
4- Interações	4.1- Existem interações fármaco-fármaco graves e contraindicadas?		
Plano de cuidado: <input type="checkbox"/> Recomendar monitoramento ou solicitar suspensão do medicamento _____			
5- Grau de entendimento terapia de suporte	5.1 - A paciente entende por que deve tomar seus medicamentos? 2.2- A paciente entende como tomar seus medicamentos		
Plano de cuidado: <input type="checkbox"/> Promover ações de educação para conscientização de riscos em QT.			
6- Adesão terapia suporte	6.1- A paciente cumpre o tratamento prescrito?		
Plano de cuidado: <input type="checkbox"/> Elaborar receita facilitada para a terapia de suporte			
7- Outros			
Plano de cuidado:			
Intervenção para definição do Plano de Cuidado			
Tipo de intervenção: () Junto à paciente () Junto ao médico			
Descreva: _____ _____			

Aceita? () Sim () Não Por quê? _____
Comentários: <ul style="list-style-type: none">• <i>reforçar orientações, monitorar por telefone e informar sobre o surgimento de novas RAM tardias.</i>• <i>Caso tenha apresentado queixas/ RAM = desenvolver estratégias para monitoramento e controle por meio de ações que objetivam identificar, resolver e /ou prevenir PRM alcançando o objetivo terapêutico esperado, que é o devido controle das toxicidades em QT.</i>
Farmacêutico responsável pela segunda consulta:

ANEXO C

**FORMULÁRIO F 02 - ACOMPANHAMENTO FARMACOTERAPÊUTICO DE
PACIENTES EM USO DE TAXANOS: 1ª CONSULTA PÓS AC**

Nome:	Matrícula:
Data do último ciclo de AC:	Comentários:
HER2 Positiva? () Sim () Não	Protocolo: () Paclitaxel semanal – 12 semanas () Docetaxel 4 ciclos 21/21 dias

Histórico de saúde e uso de medicamentos			
Comorbidades: () HAS () DM () Cardiopatia () Asma/bronquite () Gastrite () Artrite () Insuf. Renal () Insuf. Hepática () Outra: _____			
Houve alteração de comorbidades após AC? () Sim () Não Qual(is)?			
Faz uso regular de medicamentos? () Sim () Não			
Medicamentos em uso com prescrição médica			
Nome	Dose	Posologia	Comentários
A Sra é acompanhada por outros médicos fora do INCA? () Sim () Não Qual especialidade?			
Medicamentos sem prescrição médica			
Nome/Dose	Instrução de uso	Finalidade	Frequência de uso
Faz uso de chás, plantas medicinais (fitoterapia) ou homeopatia? () Sim () Não Qual(is)?			
Avaliação Farmacêutica			
Últimos exames laboratoriais:		Data: _____	
() Ok () Com alteração Qual(ais)? _____			
Receita ambulatorial de medicamentos de suporte (sintomáticos)			
Medicamento	Dose	Posologia	Comentários
Entende como usar seus medicamentos corretamente? () Sim () Não			
<p>Após a realização dos ciclos de AC, a senhora sentiu/ ou ainda sente alguns desses sintomas? OBS: Registrar intensidade e duração, se possível.</p> <p> <input type="checkbox"/> Náuseas <input type="checkbox"/> Vômitos <input type="checkbox"/> Diarreia <input type="checkbox"/> Constipação <input type="checkbox"/> Mucosite <input type="checkbox"/> Cansaço <input type="checkbox"/> Dor de cabeça <input type="checkbox"/> Dor no corpo <input type="checkbox"/> Febre <input type="checkbox"/> Outros _____ </p>			
Comentários: _____			
Houve melhora com o uso de medicamentos? () Sim () Não Qual? _____ Comentários: _____			

Durante o tratamento com AC, precisou vir ao SPA? () Sim () Não		
Motivo: _____		
Apresentou alguma RAM considerada grave? Considerar CTCAE (graus 3 e 4) () Sim () Não		
Foi feita notificação à farmacovigilância? () Sim () Não () Não se aplica.		
Apresenta alguma queixa/problema de saúde atual? () Sim () Não		
Qual(is)? _____		
Check List Revisão da Farmacoterapia		
Classificação	Identificação (códigos)- Assinalar	Descrição
1. Indicação dos sintomáticos	1.1 A terapia é necessária? 1.2 Está sendo efetiva? 1.3 Existe alguma indicação não tratada? 1.4 Está de acordo com as recomendações dos protocolos clínicos? 1.5 Existe duplicidade de fármacos?	
Plano de cuidado: <input type="checkbox"/> Recomendar suspensão de medicamento _____ <input type="checkbox"/> Recomendar inclusão de medicamento _____		
2. Posologia dos sintomáticos	2.1 A dose está correta? 2.2 O intervalo entre as doses está correto? 2.3 A dose está ajustada à função renal/hepática? 2.4 A duração do tratamento está correta?	
Plano de cuidado: <input type="checkbox"/> Solicitar adequação de dose _____ <input type="checkbox"/> Recomendar alteração posologia _____ <input type="checkbox"/> Recomendar alteração do tempo de tratamento _____		
3. Efeitos adversos à QT	3.1 Os efeitos adversos relatados estão sendo tratados com sintomáticos? 3.2 Podem ser evitados ou manejados ? 3.3 Há um monitoramento específico que possa ser realizado para aumentar a segurança da farmacoterapia?	
Plano de cuidado: <input type="checkbox"/> Solicitar inclusão do medicamento _____ para prevenção/tratamento do efeito adverso "X". <input type="checkbox"/> Realizar ações de educação para fornecer orientação sobre formas não medicamentosas de atenuação de efeitos indesejados à QT. <input type="checkbox"/> Realizar ações de monitoramento do risco (checagem de exames, atenção a queixas e agravos) voltadas para a identificação precoce de sinais e evolução de sintomas relatados pela paciente.		
4. Adesão terapia suporte	4.1 O paciente cumpre o tratamento prescrito?	
Plano de cuidado: <input type="checkbox"/> Elaborar receita facilitada		
5. Interações	5.1 Interação fármaco-fármaco?	
Plano de cuidado: <input type="checkbox"/> Recomendar monitoramento no caso de interações não graves <input type="checkbox"/> Solicitar suspensão do medicamento "X" no caso de interações graves e contraindicadas		
6. Grau de entendimento terapia de suporte	6.1 O paciente entende por que toma seus medicamentos?	
Plano de cuidado: <input type="checkbox"/> Promover ações de educação para conscientização de riscos em QT.		
Intervenção farmacêutica para Plano de Cuidado (*)		
Tipo de intervenção: () junto à paciente () junto ao médico		
Descreva: _____		
(*) Podem ser recomendações voltadas ao paciente e/ou ao médico com o objetivo de resolver PRM identificados e alcançar os objetivos terapêutico (controle de toxicidade pós-QT), estabelecendo um retorno para a avaliação dos resultados.		
Intervenção Aceita? () Sim () Não Motivo: _____		
Comentários adicionais:		
Farmacêutico responsável:	Data:	

ANEXO D

FORMULÁRIO F03 – LIGAÇÃO FARMACÊUTICA APÓS 1º CICLO TAXANO

Paciente:	Matrícula:
Data da 1º ciclo taxano:	Protocolo: Docetaxel () Paclitaxel semanal ()

Avaliação Farmacêutica			
Receita ambulatorial de sintomáticos (terapia de suporte pós-QT)			
Medicamento	Dose	Posologia	Comentários
Tomou ou vem tomando seus medicamentos corretamente? () Sim () Não Comentários: _____			
Tem novas dúvidas sobre seu tratamento? () Sim () Não Qual(is)? _____ _____			
Apresenta alguma queixa/problema de saúde? () Sim () Não Qual(is)? _____			
Após a realização do 1º ciclo de taxano, sentiu ou vem sentindo alguns desses sintomas? 1 <input type="checkbox"/> Náuseas 2 <input type="checkbox"/> Vômitos 3 <input type="checkbox"/> Diarreia 4 <input type="checkbox"/> Constipação 5 <input type="checkbox"/> Mucosite 6 <input type="checkbox"/> Cansaço 7 <input type="checkbox"/> Dor de cabeça 8 <input type="checkbox"/> Dor no corpo 9 <input type="checkbox"/> Febre 10 <input type="checkbox"/> Outro _____			
Comentários (Registrar intensidade e duração): _____ _____			
Houve melhora com o uso de medicamentos ou outra ação não medicamentosa? () Sim () Não Qual(is)? _____			
Sentiu algo durante a administração da QT? () Sim () Não O quê? _____			
Conduta farmacêutica adotada			
Requer intervenção ou ação imediata? () Sim () Não Descreva: _____ _____			
Comentários adicionais			
Farmacêutico:		Data da ligação farmacêutica:	

ANEXO E

**FORMULÁRIO F 04- ACOMPANHAMENTO FARMACOTERAPÊUTICO DE
PACIENTES EM USO DE TAXANOS: CONSULTAS SUBSEQUENTES**

Nome:		Matricula:
Data do último ciclo de taxano:	() Docetaxel () Paclitaxel	Ciclo ATUAL : ___/4 Ciclo ATUAL: ___/12
Faz uso de Trastuzumabe? () Não	() Sim	Ciclo: ___/17

Avaliação Farmacêutica					
Últimos exames laboratoriais:		Data: _____			
() Ok () Com alteração Qual(ais)? _____					
Houve alguma alteração na receita ambulatorial de sintomáticos, comparada à anterior? () Sim () Não Qual? _____					
Investigação de RAM infusionais					
No momento da aplicação do medicamento, sentiu algum desconforto?					
<input type="checkbox"/> Nada <input type="checkbox"/> Falta de ar <input type="checkbox"/> Rubor facial <input type="checkbox"/> Sensação de calor <input type="checkbox"/> Calafrios/arrepios <input type="checkbox"/> Tremores <input type="checkbox"/> Aperto no peito <input type="checkbox"/> Dor nas costas <input type="checkbox"/> Dor inespecífica <input type="checkbox"/> Prurido <input type="checkbox"/> Erupção cutânea <input type="checkbox"/> Aumento PA <input type="checkbox"/> Diminuição PA <input type="checkbox"/> Outro _____					
Graduação CTCAE (ver tabela): _____					
RAM graves de acordo com bula: () Hipotensão () Broncoespamo () erupção/eritema generalizado					
Houve interrupção da infusão? () Sim () Não Comentários: _____					
Investigação de RAM tardias					
Alterações	RAM	Tratamento		CTCAE	Gerenciamento do risco
		Medic	Não medic		
Cardiovasculares	Hipertensão				- Monitorar cardiotox. (ICC,IAM, dor precordial, derrame pericárdico, elevação enzimas cardíacas, alteração do ecocardiograma). - Monitorar eventos trombo-embólicos e distúrbios da coagulação.
	Hipotensão				
	Arritmia				
	Taquicardia				
	Outro				
Sanguíneas	Hemoglobinemia				- Orientar quanto à apresentação de febre e necessidade de ir ao SPA. Monitorar Hg. - Risco de neutropenia febril, requer internação
	Leucopenia				
	Neutropenia				
	Outro				
Gastrointestinais	Náuseas e vômitos				- Orientar medicamentos de suporte e dicas de alimentação leve. - Risco de desidratação ou má nutrição, requer intervenção em caso de agravamento. - Impacto significativo na qualidade de vida.
	Mucosite oral				
	Diarreia				
	Constipação				
	Dor abdominal				
	Outro				

Investigação de RAM tardias (continuação)					
Alterações	RAM	Tratamento		CTCAE	Gerenciamento do risco
		Medic	Não Medic		
Respiratórias	Dispneia				- Monitorar evolução e tratamento da dispneia. - Risco da evolução para edema pulmonar, derrame pleural, fibrose e pneumonite.
	Chiado				
	Outro				
Músculo-esqueléticas	Dor ossos e articul.				- Monitorar e tratar a dor com analgésicos e relaxantes musculares. - Impacto na qualidade de vida.
	Mialgia				
	Outro				
Neurológicas	Neuralgia				- Monitorar e evolução para intervenção precoce com anticonvulsivantes (gabapentina, pregabalina) e analgésicos (AINES e/ou opioides). - Sintomas que interferem no autocuidado e nas atividades do dia a dia - Ligados à autonomia e qualidade de vida.
	Neuropatia motora periférica				
	Neuropatia sensorial periférica				
	Parestesia				
	Convulsão				
	Tontura				
	Dor de cabeça				
Outro					
Cutâneas	Erupções				- Monitorar a evolução para intervenção precoce com corticoides, anti-histamínicos ou imunossupressores. - RAM cutâneas graves relatadas na pós-comercialização dos taxanos.
	Prurido				
	Urticária				
	Outro				
Psiquiátricas	Ansiedade				- Monitorar e tratar precocemente. - Impacto na qualidade de vida.
	Confusão				
	Depressão				
	Outro				
Diversas					
Alguma RAM exigiu internação ou ida ao SPA? - Considerar CTCAE (graus 3 e 4)					

Foi feita notificação à farmacovigilância? () Sim () Não () Não se aplica					

Revisão da Farmacoterapia com foco nas toxicidades		
Classificação	Identificação (códigos)- Assinalar	Descrição
1. Indicação da terapia de suporte	1.1 A terapia é necessária? 1.4 Está sendo efetiva? 1.5 Existe alguma indicação não tratada? 1.4 Está de acordo com as recomendações dos protocolos clínicos? 1.6 Existe duplicidade de fármacos?	
Plano de cuidado: <input type="checkbox"/> Recomendar suspensão de medicamento _____ <input type="checkbox"/> Recomendar inclusão de medicamento _____		
2. Efeitos adversos à QT	2.1 Os efeitos adversos relatados estão sendo tratados com sintomáticos? 3.2 Podem ser evitados ou manejados de forma não farmacológica? 3.3 Há um monitoramento específico que possa ser realizado para aumentar a segurança da farmacoterapia?	
Plano de cuidado: <input type="checkbox"/> Solicitar inclusão do medicamento "X" para prevenção/tratamento do efeito adverso "Y". <input type="checkbox"/> Realizar ações de educação para fornecer orientação sobre formas não medicamentosas de atenuação de efeitos indesejados à QT. <input type="checkbox"/> Realizar ações de monitoramento do risco (checagem de exames, atenção a queixas e agravos) voltadas para a identificação precoce de sinais e evolução de sintomas relatados pela paciente. <input type="checkbox"/> Orientar o paciente sobre os sinais e sintomas que conferem maior risco na terapia com taxanos.		

Intervenções farmacêuticas para Plano de Cuidado (*)	
Tipo de intervenção: <input type="checkbox"/> junto à paciente <input type="checkbox"/> junto ao médico	
Descreva: _____ _____ _____	
<i>(*)Podem ser recomendações diretamente voltadas ao paciente e/ou ao médico com o objetivo de resolver PRM identificados e alcançar os objetivos terapêutico (controle de toxicidade pós-QT), estabelecendo um retorno para a avaliação dos resultados.</i>	
Aceita? <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não Motivo: _____	
Comentários adicionais:	
Farmacêutico responsável:	Data:

ANEXO F

FOLHETO DE ORIENTAÇÕES GERAIS SOBRE A QUIMIOTERAPIA

1) Entendendo o que é o câncer

Nosso corpo é formado por milhões de células e tecidos programados para crescer e morrer, de maneira regular e ordenada, ao longo de toda a vida. Contudo, quando tais células adoeçam, passando a crescer de uma forma descontrolada e desorganizada, dá-se a esse desequilíbrio fisiológico o nome de “câncer”.

Comparativamente, nossas células saudáveis seriam como uma espécie de “tijolos uniformes” essenciais para a construção firme de uma “casa”, mas que em determinado momento passam a apresentar “tijolos” de formato e tamanho diferentes, comprometendo sua estrutura e exigindo medidas de “contenção”.

2) O que é quimioterapia? Como ela funciona?

Entende-se por quimioterapia o tratamento que, ao utilizar medicamentos capazes de interferir diretamente nos processos de crescimento das células tumorais, permite o controle da doença ao impedir sua disseminação.

A maioria dos medicamentos utilizados no tratamento quimioterápico do câncer de mama é administrada por via venosa (diluída em soro e aplicada na veia), mas as vias oral (pela boca) e subcutânea (pela pele) também podem ser utilizadas.

3) Como é feito o tratamento?

Após consulta médica para avaliação de exames necessários, a quimioterapia será realizada de forma ambulatorial na Central de Quimioterapia.

A um grupo de profissionais especializados e altamente capacitados cabe a responsabilidade de garantir a segurança ao longo de todo esse processo - farmacêuticos se ocupam da análise da prescrição médica e checagem de parâmetros necessários à manipulação (produção) dos medicamentos, enquanto a enfermagem se concentra na prestação de cuidados diretos ao paciente e na administração/ monitoramento da quimioterapia.

4) Por que a quimioterapia causa tantos efeitos colaterais?

Como os medicamentos utilizados não são 100% específicos no combate às células tumorais, células saudáveis também podem ser afetadas. É por isso que acontecem os tradicionais efeitos desagradáveis no decorrer do tratamento quimioterápico - alterações sanguíneas (anemia, diminuição das células de defesa (imunidade), sangramentos pela redução de plaquetas), alterações gastrointestinais (náusea, vômito, diarreia, prisão de ventre), queda de cabelo, alterações na pele e unhas, entre outros.

No entanto, tais efeitos costumam variar dependendo do medicamento utilizado e da resposta individual de cada paciente, o que faz com que alguns pacientes possam apresentar efeitos colaterais considerados graves, enquanto outros manifestam efeitos leves ou mesmo nenhum tipo de desconforto ou reação. É por isso que é necessário o acompanhamento de toda uma equipe de profissionais durante seu tratamento: médicos, farmacêuticos e enfermeiros.

Prevenir, manejar, identificar e tratar as reações adversas que se manifestam do decorrer da quimioterapia, garantindo a segurança e bem estar durante esse período, são objetivos comuns da equipe de cuidado ao paciente oncológico.

Contudo, sua participação nesse processo também é muito importante! Relate seus sintomas aos profissionais da equipe, sempre que necessário.

5) Quanto tempo demora o tratamento?

Cada paciente tem uma programação de tratamento diferente, de acordo com o foi determinado pelo médico.

O tratamento quimioterápico se dá em ciclos, com intervalos de tempo que são essenciais para que ocorra a devida renovação das células sanguíneas afetadas.

Assim, diante de resultados de exames que se apresentem fora dos padrões, pode se fazer necessário um maior intervalo de tempo entre a aplicação de uma quimioterapia e outra, para que o tratamento continue em segurança, somente após a plena recuperação da paciente.

Lembre-se de que em quimioterapia a sua segurança deve estar sempre em primeiro lugar!

6) Quais são os principais efeitos colaterais em quimioterapia?

A seguir, você encontrará orientações que podem auxiliar nas informações eventualmente já recebidas pelo seu médico. Em caso de dúvidas, a equipe da Central de Quimioterapia está sempre disposta e esclarecê-las.

Náuseas (enjôos) e vômitos

Representam uma reação do organismo aos medicamentos, que promovem uma irritação nas paredes do intestino e estômago ou exercem ação direta do Sistema Nervoso Central.

Costumam se apresentar com maior intensidade nos primeiros dias após a quimioterapia, com possibilidade de prevenção e/ou manejo efetivos por meio de medidas farmacêuticas e alimentares.

Não se esqueça de tomar seus medicamentos contra enjôo (ondansetrona, dexametasona, bromoprida e/ou metoclopramida) conforme orientação médica, ou seja, de forma regular (ex: 8/8 horas, 12/12 horas por 3 dias) ou de acordo com a necessidade (SOS), e não somente quando os sintomas se apresentarem.

Evite alimentos gordurosos, fritos, condimentados e picantes, açucarados, muito quentes, ácidos ou com odores muito fortes.

Prefira alimentos frescos, em temperatura ambiente ou gelados

Faça pequenas refeições ao longo do dia, alimentando-se de tempos em tempos, a fim de evitar ficar com muita fome.

Mucosite (feridas na boca)

As células da mucosa são sensíveis ao tratamento quimioterápico por se multiplicarem muito rápido. As inflamações ou lesões (aftas) na mucosa da boca, língua e garganta recebem o nome de mucosite.

Em caso de aftas e ferimentos na boca, deve-se lançar mão do medicamento Nistatina, sob a forma de bochechos.

Para a higiene oral adequada, escove os s com cuidado, utilizando uma escova bem macia, após todas as refeições, ao levantar e antes de dormir.

Se o uso de escova de dente causar dor, substitua-a por gaze ou algodão úmido. Em caso de sangramentos, utilize apenas bochechos com antissépticos orais sem álcool ou soro fisiológico.

Prefira alimentos de consistência mais pastosa e líquida como sucos, sopas, vitaminas, sorvetes e gelatina, caso apresente dificuldades para engolir.

Evite alimentos muito quentes, temperados, muito salgados, doces, e ácidas.

Diarreia e constipação

Alguns medicamentos podem alterar o hábito intestinal, causando aumento/diminuição na frequência das evacuações ou alteração na consistência das fezes, a depender de cada organismo.

- **Diarreia**

Atenção! Diarreia com febre persistente por mais de 24 horas requer ação médica de urgência.

Nos casos mais leves, o medicamento Loperamida pode ser recomendado, assim como as seguintes medidas:

- Evitar o consumo de leite e derivados, alimentos gordurosos e frituras.
- Ingerir pelo menos dois litros de líquido (água, água de coco, sucos, chás e refrescos) por dia.

- **Constipação (Prisão de ventre)**

Os medicamentos óleo mineral, lactulose, bisacodil e glicerina supositório podem ser utilizados caso da paciente fique mais de três dias sem evacuar.

Recomenda-se o aumento o consumo de alimentos laxativos (mamão, laranja, ameixa), vegetais fibrosos e cereais integrais.

A alimentação com frituras, enlatados, alimentos condimentados, refrigerantes, excesso de arroz e massas deve ser evitada.

Tente ingerir mais líquidos (água, sucos, refrescos) e realizar exercícios físicos leves (caminhada).

Alopécia (queda de cabelo e pelos do corpo)

A maioria dos medicamentos quimioterápicos promove a queda ou enfraquecimento dos cabelos de forma variada (total ou parcial) de acordo com o tipo de medicamento e características individuais de cada paciente.

Contudo, tal efeito é temporário e novo cabelo, muitas vezes diferente do cabelo original, costuma surgir logo após o fim do tratamento.

Como a pele do couro cabeludo é bastante sensível, evite exposição solar direta e use sempre bloqueadores solares, chapéus e adereços.

Seu cabelo voltará ao normal com o tempo. Não se preocupe.

Unhas e pele

A quimioterapia pode causar alterações e escurecimento da pele e das unhas, reversíveis ao final do tratamento.

A pele pode apresentar reações como vermelhidão, coceiras e maior sensibilidade ao sol.

A queda da imunidade favorece o surgimento de fungos nas unhas (onicomicose), deixando-as mais grossas e duras e descolando a borda próxima à ponta dos dedos. Deve ser tratada por um dermatologista.

Evite exposição ao sol entre 9h e 16h e use sempre bloqueador solar fator 30 ou mais forte, pois a pele pode manchar com o tratamento quimioterápico.

Evite tomar banhos muito quentes, pois a pele se torna muito ressecada com a quimioterapia. Procure usar hidratantes diariamente e ingerir bastante líquido.

Febre

A temperatura igual ou superior a 37,8°C pode ser sinal de infecção causada pela diminuição das células de defesa ou uma reação do organismo ao agente quimioterápico.

Os medicamentos dipirona e paracetamol costumam ser prescritos em SOS, com a observação de que se tiver febre, é necessário vir à emergência do hospital para avaliação.

7) Orientações quanto ao uso de medicamentos

Informe ao médico e ao farmacêutico sobre todos os seus medicamentos que faz uso. A princípio, não interrompa nenhum tratamento nem faça uso de novos medicamentos sem orientação médica.

Certos medicamentos são receitados para uso após a quimioterapia com o objetivo de prevenir e/ou reduzir os efeitos colaterais e facilitar a forma como o organismo vai metabolizar a quimioterapia.

Se você faz uso de medicamentos para pressão alta ou diabetes, tenha especial cuidado, pois é comum o aumento ou diminuição da pressão arterial e glicemia sanguínea durante o tratamento.

Meça com maior frequência sua pressão e níveis de glicose sanguínea e, em casos de alteração, peça orientação ao médico.

8) Orientações gerais

Algumas situações pós-quimioterapia representam urgência e requerem atendimento via SPA. Esteja atenta, em especial, quanto aos seguintes sintomas:

- Febre (temperatura maior que 37,8 °C), que não cessa após o uso de antitérmico.
- Tremores, calafrios, palpitação.
- Tosse persistente; falta de ar ou dificuldade de respirar.
- Dificuldade visual (visão dupla ou borrada).
- Dificuldade para urinar.
- Pintas ou manchas avermelhadas na pele
- Sangramento (em qualquer região), por tempo prolongado.
- Diarreia ou vômitos que não melhoram, acompanhados de sangue e pressão baixa.
- Palidez e cansaço aos pequenos esforços.



Durante o tratamento de quimioterapia, é importante tomar alguns cuidados contra infecções, tais como:

- Evitar aglomerações (locais muito cheios e pouco ventilados) e o contato com pessoas que estejam com doenças infecciosas,
- Beber somente água filtrada e tratada,
- Manter alimentação adequada
- Evitar o uso de lâminas de barbear e alicates de unha para prevenir cortes na pele.

- Lembre-se que as melhores atitudes para recuperar sua imunidade são: alimentar-se dentro do mais saudável possível, descansar o suficiente e procurar praticar uma atividade física leve, caso esteja se sentindo bem.
- Manter-se ativa, realizando suas atividades diárias é importante, assim como manter o repouso, sempre que seu corpo pedir.
- Seja paciente com você mesma nessa fase, não se esquecendo de “ouvir as mensagens” que seu organismo lhe envia a cada etapa do tratamento.

A equipe de Farmácia e Enfermagem da Central de Quimioterapia do HCIII se encontra à disposição para o que for necessário. Conserve este folheto durante todo o tratamento.

Telefones: Central de Quimioterapia HCIII: 3207-3765/4074

Avaliação Farmacêutica QT: 3207-3887/3898

ANEXO G

FOLHETO DE ORIENTAÇÃO SOBRE O USO DE DOCETAXEL ADJUVANTE

1) O que é exatamente o docetaxel e para que ele é utilizado?

O docetaxel é um medicamento quimioterápico pertencente à classe dos taxanos.

Ele foi prescrito de forma complementar aos quatro ciclos do Protocolo AC (medicamentos doxorubicina e ciclofosfamida), previamente realizados, para o tratamento pós-cirúrgico (adjuvante) do câncer de mama.

2) Como ocorre o tratamento?

O tratamento com docetaxel consiste na sua administração em 4 doses (ciclos), a cada 21 dias.

Antes de cada aplicação de cada dose do medicamento, um novo exame de sangue se faz necessário para assegurar que você esteja em condições de receber e metabolizar sua quimioterapia.

O uso do medicamento Filgrastima (fator de estimulação à produção de glóbulos brancos) pode ser necessário durante o tratamento com o docetaxel, a fim de promover aumento da imunidade.

3) Quanto tempo dura a infusão (administração) do docetaxel?

A administração do docetaxel, propriamente dita, costuma levar aproximadamente uma hora.

Contudo, faz-se necessária a infusão prévia de medicamentos denominados “Pré-QT” para prevenção de náuseas e vômitos (ondansetrona, dexametasona e ranitidina) e reações de hipersensibilidade (hidrocortisona e difenidramina).

A infusão dos cinco medicamentos que compõem a pré-QT do docetaxel também leva em média uma hora.

4) Por que existe a necessidade de “fazer o preparo”, tomando dois comprimidos de dexametasona na noite da véspera e na manhã do dia da quimioterapia?

Reações alérgicas apresentadas no momento da administração do docetaxel (reação de hipersensibilidade do tipo infusional) são manifestações bastante comum com o uso de medicamentos da classe dos taxanos.

Portanto, o uso do corticoide dexametasona por via oral representa mais uma medida que visa à sua minimização, em ação conjunta com os medicamentos que constam na sua pré-QT por via venosa.

Cabe ressaltar que a não realização do preparo em domicílio impede a administração do docetaxel.

5) Quais são os principais efeitos colaterais ao docetaxel?

Os efeitos indesejados causados pela quimioterapia com o docetaxel podem se subdividir em duas categorias:

- Reações de hipersensibilidade, ou seja, reações que se assemelham à alergia (apresentadas durante a administração venosa do medicamento).
- Reações tardias (manifestadas em casa, dias após a realização da quimioterapia).

Os principais efeitos adversos observados **durante a infusão** do docetaxel consistem em:

- alterações na pele (rubor facial, reações cutâneas, prurido);
- diminuição da pressão arterial;
- taquicardia;
- dificuldades respiratórias (disneia, tosse, coceira na garganta).
- arrepios, calafrios
- dor nas costas
- sensação de aperto do peito



IMPORTANTE:

Pacientes em uso de docetaxel têm suas funções vitais constantemente monitoradas na Central de Quimioterapia. Contudo, caso você venha a sentir um dos efeitos acima ou **qualquer outro tipo de desconforto ou sensação desagradável** durante a administração do docetaxel, é importante chamar imediatamente a enfermagem para que medidas de controle sejam tomadas o mais breve possível. Tais medidas incluem a interrupção imediata do medicamento e o uso de medicamentos como a hidrocortisona, difenidramina e prometazina (anti-alérgicos e imunossupressores).). Ao cessarem os sintomas, a quimioterapia pode ser retomada.

Reações de hipersensibilidade graves têm sido relatadas! É preciso muita atenção!

Em relação às **reações tardias**, destacam-se como mais frequentes:

- Distúrbios sanguíneos: diminuição dos glóbulos brancos (leucopenia, neutropenia), vermelhos (anemia) e plaquetas (trombocitopenia).
- Distúrbios gastrointestinais: náuseas e vômitos, mucosite, diarreia constipação, dor abdominal, falta de apetite, alteração do paladar.
- Distúrbios nervosos: Sensação de formigamento ou adormecimento das extremidades (mãos e pés).
- Distúrbios musculares: dores e câimbras musculares, dores ósseas, dores nas costas.
- Distúrbios cutâneos: queda de cabelo, alteração das unhas, vermelhidão, descamação e inchaço da palma das mãos e planta dos pés (podendo ocorrer também nos braços, face ou corpo todo).
- Distúrbios nos olhos e nariz: inflamação ocular e lacrimejamento, inflamação no nariz e corrimento nasal.
- Distúrbios gerais: cansaço, sintomas parecidos com uma gripe (dor de cabeça, dor no corpo).

6) Por que o monitoramento das reações ao docetaxel é tão importante?

Porque apesar da grande possibilidade de ocorrência de hipersensibilidade do tipo infusional (durante sua administração) e da diversidade de efeitos adversos, muitos podem ser prevenidos e/ou contornados pela rápida intervenção da equipe multiprofissional (médicos, enfermeiros e farmacêuticos), evitando agravos e prejuízos ao seu tratamento.

Por conta disso, durante a quimioterapia você será acompanhada por um grupo de profissionais capacitados para o reconhecimento e monitoramento de problemas que podem surgir durante a tratamento, com foco constante na sua segurança e qualidade de vida.

7) Nesse cenário, seu papel é essencial !

Observe atentamente os sintomas apresentados após cada sessão de quimioterapia e relate-os durante os diversos encontros com a equipe. Envolver-se efetivamente com a sua terapia!

Não menospreze nenhum sintoma, achando que ele não tem importância e faz parte do tratamento. Lembre-se de que os profissionais treinados são capazes de identificar problemas em seus estágios iniciais de apresentação, evitando que estes se tornem mais graves!

Diante de algum problema, pode ser necessário incluir novos medicamentos em sua receita para o controle de sintomas, reduzir a dose da quimioterapia, interrompê-la temporariamente ou substituí-la por outro tipo de medicamento (protocolo). Por isso, sua comunicação, atenção e vigilância são fundamentais para o sucesso e segurança do seu tratamento.

Lembre-se! Em se tratando de quimioterapia, as seguintes situações, requerem urgência e vinda imediata ao SPA:

- Febre (temperatura maior que 37,8 °C) que não cessa após o uso de antitérmico (dipirona).
- Tremores, calafrios, palpitação.
- Tosse persistente.
- Falta de ar ou dificuldade de respirar.
- Dificuldade visual (visão dupla ou borrada).
- Pintas, manchas avermelhadas na pele.
- Sangramento (em qualquer região), por tempo prolongado.
- Dor abdominal forte.
- Dores, em geral, que não cessam.
- Diarreia ou vômitos que não melhoram, acompanhados de sangue e pressão baixa.
- Palidez e cansaço aos pequenos esforços.

- ✓ Além das consultas de enfermagem e farmácia, que serão programadas e agendadas, as equipes se encontram à disposição.

Telefones: Central de Quimioterapia HCIII: 3207-3765/4074
Avaliação Farmacêutica QT: 3207-3887/3898

ANEXO H

FOLHETO DE ORIENTAÇÃO SOBRE O USO DE PACLITAXEL ADJUVANTE

1) O que é exatamente o paclitaxel e para que ele é utilizado?

O paclitaxel é um medicamento quimioterápico que pertence à classe dos taxanos.

Ele foi prescrito de forma complementar aos quatro ciclos do Protocolo AC (medicamentos doxorubicina e ciclofosfamida), previamente realizados, para o tratamento pós-cirúrgico (adjuvante) do câncer de mama.

2) Como ocorre o tratamento com paclitaxel?

O tratamento consiste na administração do medicamento por 12 semanas seguidas, isto é, 12 aplicações (ou doses) divididas em 4 ciclos (D1, D8 e D15).

Contudo, como as consultas médicas costumam ocorrer em um intervalo médio de 20 dias, uma única consulta pode liberar até 3 doses de paclitaxel, a depender do resultado do exame de sangue.

Tal exame se revela extremamente importante para assegurar que você esteja em condições de receber sua quimioterapia. No entanto, as doses semanais podem ser realizadas em intervalos maiores, sempre o que o médico julgar necessário, condicionando a nova liberação do medicamento a um novo hemograma.

O uso do medicamento Filgrastima (fator de estimulação à produção de glóbulos brancos) pode ser necessário, a fim de melhorar a imunidade durante o tratamento com paclitaxel.

3) Quanto tempo dura a infusão do paclitaxel?

A administração do paclitaxel, propriamente dita, costuma levar aproximadamente uma hora.

Contudo, faz-se necessária a infusão prévia de medicamentos chamados “pré-QT” - ondansetrone, dexametasona, ranitidina e difenidramina - para prevenção de náuseas e vômitos e reações de hipersensibilidade (manifestações alérgicas), respectivamente.

A infusão dos medicamentos que compõem a pré-QT leva em média 40 minutos.

4) Por que existe a necessidade de “fazer o preparo”, tomando 1 comprimido de dexametasona na noite da véspera e 1 comprimido na manhã do dia da quimioterapia com paclitaxel?

Reações alérgicas apresentadas no momento da administração do paclitaxel (reação de hipersensibilidade imediata é uma manifestação bastante comum com o uso dos medicamentos da classe dos taxanos, tanto que medicamentos como a dexametasona (corticoide) e difenidramina (antialérgicos) são incluídas em suas pré-QT.

No entanto, o uso dos dois comprimidos de dexametasona pela paciente, em sua casa, representa uma medida adicional e extremamente importante para sua prevenção.

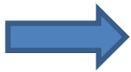
5) Quais são os principais efeitos colaterais ao paclitaxel?

Os efeitos indesejados causados pela quimioterapia com o paclitaxel podem se subdividir em duas categorias:

- Reações de hipersensibilidade, ou seja, reações que se assemelham à alergia (manifestadas durante a administração venosa do medicamento – reações infusionais).
- Reações tardias (manifestadas em casa, dias após a realização da quimioterapia).

Os principais efeitos adversos observados **durante a infusão** do paclitaxel consistem em:

- alterações na pele (rubor facial, reações cutâneas, prurido);
- falta de ar, dificuldade de respirar;
- coceira na garganta, tosse;
- sensação de aperto no peito;
- taquicardia (coração acelerado);
- arrepios, calafrios.



IMPORTANTE: Pacientes em uso de paclitaxel têm suas funções vitais constantemente monitoradas na Central de Quimioterapia. Contudo, caso você venha a sentir um dos efeitos acima ou **qualquer outro tipo de desconforto ou sensação desagradável** durante a administração do paclitaxel, é importante chamar imediatamente a enfermagem para que medidas de controle sejam tomadas o mais breve possível.

Tais medidas incluem a interrupção imediata do medicamento e o uso de medicamentos como a hidrocortisona, difenidramina e prometazina (anti-alérgicos e imunossupressores). Ao cessarem os sintomas, a quimioterapia pode ser retomada.

Reações de hipersensibilidade graves têm sido relatadas! É preciso muita atenção!

Em relação às **reações consideradas tardias**, destacam-se como mais frequentes:

- Distúrbios sanguíneos: diminuição dos glóbulos brancos (leucopenia, neutropenia), glóbulos vermelhos (anemia) e plaquetas (trombocitopenia);
- Distúrbios gastrointestinais: náuseas e vômitos, diarreia e mucosite;
- Distúrbios nervosos: lesões nos nervos periféricos que podem se manifestar como dormência, enfraquecimento e/ou dores nos braços, pernas e pés;
- Distúrbios musculoesqueléticos: dores nos ossos, articulações e músculos;
- Distúrbios cutâneos: queda de cabelo, alteração das unhas;
- Distúrbios hepáticos: elevação das enzimas hepáticas;
- Distúrbios cardiovasculares: diminuição da pressão arterial;
- Distúrbios gerais: febre, cansaço, inchaço (edema).

6) Por que o monitoramento das reações adversas ao paclitaxel é tão importante?

Porque apesar da grande possibilidade de ocorrência de hipersensibilidade do tipo infusional (durante sua administração) e da diversidade de efeitos adversos, muitos podem ser prevenidos e/ou contornados pela rápida intervenção da equipe multiprofissional (médicos, enfermeiros e farmacêuticos), evitando agravos e prejuízo ao seu tratamento.

Por conta disso, durante a quimioterapia você será acompanhada por um grupo de profissionais capacitados para o reconhecimento e monitoramento de problemas que podem surgir durante a tratamento, com foco constante na sua segurança e qualidade de vida.

7) Nesse cenário, seu papel também é muito importante!

Observe atentamente os sintomas apresentados após cada sessão de quimioterapia e relate-os durante os encontros com a equipe. Envolver-se efetivamente com a sua terapia!

Não menospreze nenhum sintoma, achando que ele não tem importância e faz parte do tratamento. Lembre-se de que os profissionais treinados são capazes de identificar problemas em seus estágios iniciais de apresentação, evitando que estes se tornem mais graves!

Diante de algum problema, pode ser necessário incluir novos medicamentos em sua receita para o controle de sintomas, reduzir a dose da quimioterapia, interrompê-la temporariamente ou substituí-la por outro tipo de medicamento (protocolo). Por isso, sua comunicação, atenção e vigilância são fundamentais para o sucesso e segurança do seu tratamento.

Lembre-se!

Em se tratando de quimioterapia, as seguintes situações, requerem urgência e ida imediata ao SPA (Emergência):

- Febre (temperatura maior que 37,8 °C) que não cessa após o uso de antitérmico (dipirona).
- Tremores, calafrios, palpitação.
- Tosse persistente.
- Falta de ar ou dificuldade de respirar.
- Dificuldade visual (visão dupla ou borrada).
- Pintas, manchas avermelhadas na pele.
- Sangramento (em qualquer região), por tempo prolongado.
- Dor abdominal forte.
- Dores, em geral, que não cessam.
- Diarreia ou vômitos que não melhoram, acompanhados de sangue e pressão baixa.
- Palidez e cansaço aos pequenos esforços.

- ✓ Além das consultas de enfermagem e farmácia, que serão programadas e agendadas, as equipes se encontram à disposição.

Telefones: Central de Quimioterapia HCIII: 3207-3765/4074
Avaliação Farmacêutica QT: 3207-3887/3898

ANEXO I

CHECK LIST- 1ª CONSULTA DE ORIENTAÇÃO FARMACÊUTICA: AVALIAÇÃO INICIAL

Paciente: _____ Matrícula: _____

Etapa	Descrição	Status
1	Apresentar o serviço e a dinâmica de duas consultas farmacêuticas (dois encontros) para avaliação inicial, revisão da farmacoterapia e definição do plano de cuidado em quimioterapia.	
2	Preencher Seção I do Formulário I – Avaliação Inicial.	
3	Preencher o Impresso “Grau de Entendimento” para avaliação de conhecimento da paciente sobre sua farmacoterapia. Anexá-lo ao Formulário I.	
4	Fornecer folheto explicativo sobre orientações gerais a pacientes em QT, enfatizando seus eventuais eventos adversos.	
5	Solicitar a paciente para que observe possíveis RAM até o retorno, para informação aos profissionais de saúde.	
6	Orientar quanto ao uso de cada medicamento em sua última receita médica pela oncologia (QT + sintomáticos).	
7	Avaliar grau de entendimento. Se baixo, elaborar receita facilitada para a terapia de suporte pós- QT.	
8	Perguntar se a paciente tem alguma dúvida, colocando-se disponível a tirá-las e acolher questões relacionadas ao uso de medicamentos.	
9	Informar sobre o recebimento de ligação telefônica (cerca de 7-10 dias após 1ª QT) para avaliação farmacêutica de efeitos adversos.	
10	Agendar retorno para 2º consulta farmacêutica (dia do 2º ou 3º ciclo de QT).	
11	Registrar o atendimento e a conduta farmacêutica adotada no prontuário médico. Eventuais intervenções que se mostrarem urgentes também devem ser relatadas.	

Status: ok = realizado.

Farm Responsável: _____ Data: _____

ANEXO J

CHECK LIST- 2^a CONSULTA DE ORIENTAÇÃO FARMACÊUTICA: REVISÃO DA FARMACOTERAPIA

Paciente: _____ Matrícula: _____

Etapa	Descrição	Status
1	Continuar o preenchimento do Formulário I – seção II (Revisão da Farmacoterapia e Definição do Plano de Cuidado)	
2	Reforçar a orientação quanto ao uso correto de sintomáticos	
3	Verificar a existência de dúvidas ou queixas sobre a farmacoterapia (QT+ suporte)	
4	Reforçar a necessidade de notificação de suspeitas de RAM aos profissionais de saúde.	
5	Pesquisar sobre os efeitos adversos manifestados após primeiro ciclo de QT.	
6	Avaliar a paciente, identificar e resolver eventuais problemas relacionados a medicamentos (PRM). Intevir, caso necessário, para sua resolução ou prevenção.	
7	Definir com a paciente seu plano de cuidados visando à obtenção dos melhores resultados terapêuticos e controle de toxicidades.	
8	Informar à paciente que os próximos contatos serão realizados por telefone, em caso de necessidade, e que o farmacêutico estará a sua disposição, a qualquer tempo, para dirimir eventuais dúvidas sobre o tratamento.	
9	Encerrar a consulta e registrar o atendimento, intervenções realizadas e condutas estabelecidas no prontuário médico.	

Status: ok = realizado, N/A = não se aplica.

Farm. Responsável: _____ Data: _____

ANEXO K

**CHECK LIST - 1ª CONSULTA DE ACOMPANHAMENTO FARMACOTERAPÊUTICO
DE PACIENTES EM USO DE TAXANOS PÓS AC**

Paciente: _____ Matricula: _____

Etapa	Descrição	Status
1	Ao reencontrar as pacientes que fizeram AC e receberam as duas consultas de orientação farmacêutica prévias, apresentar os objetivos do acompanhamento e a previsão de realização de quatro consultas farmacêuticas (nos dias de QT, a cada 21 dias, em média).	
2	Preencher o Formulário II - Acompanhamento Farmacoterapêutico de pacientes em uso de taxanos: primeira consulta após AC.	
3	Fornecer folhetos explicativos sobre taxanos e orientar sobre seus efeitos adversos. Reforçar o padrão de toxicidade diferenciado em relação ao AC.	
4	Identificar as RAM manifestadas durante a terapia com AC.	
5	Orientar quanto ao uso correto dos medicamentos sintomáticos prescritos pelo médico. Reforçar a informação sobre o uso de dexametasona antes da QT (como “preparo”) e após QT (como antiemético, em efeito aditivo aos demais medicamentos).	
6	Reforçar a necessidade de observação de eventuais RAM até o retorno, relatando-as aos profissionais de saúde.	
7	Verificar a existência de dúvidas ou queixas sobre a farmacoterapia (QT+ suporte)	
8	Avaliar a paciente e realizar a revisão da farmacoterapia a fim de identificar, prevenir e resolver problemas (PRM)	
9	Estabelecer um plano de cuidados a ser revisto (após cada consulta junto à paciente) visando à obtenção dos melhores resultados terapêuticos e controle de toxicidades.	
10	Informar sobre o recebimento de ligação telefônica (cerca de 7-10 dias após 1ª QT) para avaliação farmacêutica de efeitos adversos.	
11	Agendar nova consulta de retorno para o dia do segundo ciclo de QT.	
12	Registrar o atendimento, as intervenções realizadas e as condutas tomadas no prontuário.	

Status: ok = realizado.

Farmacêutico responsável: _____ Data: _____

ANEXO L

**CHECK LIST- ACOMPANHAMENTO FARMACOTERAPÊUTICO DE PACIENTES
EM USO DE TAXANOS PÓS AC: CONSULTAS SUBSEQUENTES**

Paciente: _____ Matrícula: _____

Etapa	Descrição	Status
1	Investigar a ocorrência de RAM infusionais ou tardias manifestadas no ciclo anterior. Preencher Formulário IV.	
2	Verificar as alterações na receita de terapia de suporte e checar o uso dos medicamentos. Reforço na orientação da necessidade do uso de dexametasona antes e depois de cada ciclo.	
3	Reforçar a necessidade de observação de eventuais RAM até o retorno, relatando-as aos profissionais de saúde.	
4	Verificar a existência de dúvidas ou queixas sobre a farmacoterapia (QT+ suporte)	
5	Avaliar a paciente e realizar a revisão da farmacoterapia a fim de identificar, prevenir e resolver problemas relacionados à terapia de suporte (foco no manejo de RAM).	
6	Estabelecer um plano de cuidados a ser revisto (após cada consulta junto à paciente), visando à obtenção dos melhores resultados terapêuticos e controle de toxicidades	
7	Agendar retorno para aproximadamente 21 dias (data provável do novo ciclo de QT).	
8	Registrar o atendimento, as intervenções realizadas e as condutas tomadas no prontuário.	

Status: ok = realizado.

Farmacêutico responsável: _____ Data: _____

12. ANEXOS**Anexo A – Grupo de trabalho para elaboração do modelo lógico**

Categoria profissional	Cargo/Função
Farmacêutica pesquisadora	Subchefia do Serviço de Farmácia
Farmacêutica	Chefia do Serviço de Farmácia
Farmacêutica	Responsável pelo Setor de Quimioterapia - Farmácia
Farmacêutica	Setor de Quimioterapia - Farmácia
Farmacêutica	Setor de Quimioterapia - Farmácia
Enfermeira	Chefia da Central de Quimioterapia
Enfermeira	Gerente de Risco
Enfermeira	Chefia da Divisão de Apoio Técnico

Anexo B - Resumos enviados para congressos

XI Congresso Brasileiro de Farmácia Hospitalar.

Brasília, Brasil. Junho de 2017



SUSPEITAS DE REAÇÕES ADVERSAS AO TRASTUZUMABE NO TRATAMENTO DO CÂNCER DE MAMA: UMA ANÁLISE DO SISTEMA BRASILEIRO DE FARMACOVIGILÂNCIA - NOTIVISA



Flávia Campos Barcelos^{1,2}, Guacira Corrêa de Matos¹ & Elisângela da Costa Lima-Dellamora¹

¹ Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA), Programa de Mestrado Profissional em Ciência e Tecnologia Farmacêutica - Faculdade de Farmácia (UFRJ), Rio de Janeiro/RJ, fbarcelos@inca.gov.br

² Observatório de Vigilância e Uso de Medicamentos – Faculdade de Farmácia da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), Rio de Janeiro-RJ

Introdução: O monitoramento do uso de medicamentos através de notificações de suspeitas de reações adversas (SRAM) constitui um dos pilares da farmacovigilância. O perfil de toxicidade do trastuzumabe, anticorpo monoclonal utilizado no tratamento do câncer de mama, apresenta reações adversas conhecidas por ensaios clínicos e outras identificadas somente no período pós- comercialização. Objetivo: Analisar as notificações de SRA ao trastuzumabe no tratamento do câncer de mama, enviadas à Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA)

Metodologia: Foi realizado estudo descritivo, exploratório e retrospectivo (2008 a 2013) das informações provenientes do banco de dados do Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária (Notivisa), através de convênio de colaboração entre ANVISA/UFRJ. Para a identificação de casos envolvendo o medicamento de interesse no banco original, foram aplicados filtros automáticos (ferramenta de Excel) no banco original, tanto pela classificação ATC do medicamento suspeito, como pelo nome seu comercial e genérico. De posse do novo banco de dados, foram consideradas para análise as seguintes variáveis: sexo, idade, ano da notificação, origem da notificação e os tipos de eventos, incluindo duração (imediate ou tardio) e gravidade (graus 1 a 7, sendo óbito =1 e evento sem gravidade=7). O estudo se encontra aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UFRJ sob o nº 931.400.

Resultados: A população do banco consistiu de 110 pacientes do sexo feminino com mediana de idade de 51 anos (mínima=28, máxima=91 anos). No período de estudo foram identificados 117 registros de notificações, compreendendo um total de 235 SRAM envolvendo o trastuzumabe. Cerca de 90% das notificações se originaram da região sudeste (média de 19,5 notificações/ano). Dentre o total de SRAM, 195 (83%) foram classificadas como reações relacionadas à infusão (RI) em decorrência tanto do intervalo de tempo infusão/surgimento das reações como das providências tomadas para seu devido manejo, sendo as mais frequentes: tremores (26,7%), calafrios (16,4%), hipertensão (6,7%), opressão torácica (6,1%), dispneia (5,1%), rubor/calor (4,6%) e taquicardia (4,1%). As demais SRA foram classificadas como não infusionais ou tardias (n=40). Quanto à gravidade, observou-se maior proporção de eventos graves (graus 1 a 5) entre esse último grupo (12/40= 30% versus 25/195 =12,8%). No total, os casos de maior gravidade corresponderam a óbito, neutropenia febril, reação de hipersensibilidade grau II e reações infusionais graves, similares ao choque anafilático.

Conclusão: A análise do banco de dados do Notivisa permitiu identificar a predominância da notificação de RI em detrimento de reações tardias, caracterizando o cenário de elevada subnotificação em oncologia. Conhecendo-se o perfil de toxicidade do trastuzumabe, em especial sua cardiotoxicidade, esperava-se encontrar maior número de RAM desse tipo no banco analisado. Este resultado indica a necessidade de monitoramento ativo pelo farmacêutico clínico e equipe multiprofissional, permitindo que

as notificações de SRAM envolvendo agentes antineoplásicos possam efetivamente fortalecer as atividades de farmacovigilância nos centros de tratamento oncológico e assim, promover maior segurança no cuidado aos pacientes com câncer no Brasil.

**17th Annual Meeting of the International Society of Pharmacovigilance, ISOP 2017.
Liverpool, Reino Unido. Outubro de 2017**



**ADVERSE DRUG REACTION REPORTS FOR TRASTUZUMAB: AN ANALYSIS OF
BRAZILIAN PHARMACOVIGILANCE DATABASE AND WHO/VIGIBASE® AND
EMA/EUDRAVIGILANCE**



F.C Barcelos^{1,2}, G.C. Matos¹, E.C Lima-Dellamora¹

1- Faculty of Pharmacy, Federal University of Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brazil; 2- National Cancer Institute, Rio de Janeiro, Brazil

Introduction: Trastuzumab is a monoclonal antibody (mAb) against human epidermal growth factor receptor 2 (HER2). Approved by FDA in 1998, its toxicity profile had been complemented by adverse drug reactions (ADRs) detected during post-marketing, highlighting the importance of mAb's surveillance. Pharmacovigilance databases play a key role effectively managing drug safety information coming from worldwide notifier centres^[1-3]. In Brazil, pharmacovigilance activities are coordinated by the National Health Surveillance Agency (ANVISA).

Aim: To analyse the suspected ADRs associated with trastuzumab, reported to Brazilian National System (Notivisa) in contrast to VigiBase® and EudraVigilance.

Methods: From Notivisa, we performed a retrospective and exploratory study from 2008 to 2013 and analyzed patient's age and gender, as well as suspected ADR reaction groups/reporter group. The seriousness was also rated, according to ICH E2A guidelines. The access to data was enabled through collaboration agreement between the University of Rio de Janeiro and the ANVISA. To comparison to other countries, the international databases VigiBase® and MedVigilance were accessed through their online platforms (www.vigiaccess.org and <http://www.adrreports.eu>).

Results: During the study period, we found 117 reports of trastuzumab (average 19.5 reports/year), all among 110 female patients (mean age of 51.2 ± 12.7). In total, 235 suspected ADRs were recorded, with prevalence of those referred as *General Disorders and Administration Site Conditions* (45.5%, n=107), followed by *Vascular Disorders* (12.3%, n=29). Shivering/chills (35.3%), hypo/hypertension (6.4%), chest discomfort/pain (4.7%) and flushing/hot flush (3.8%) were the most frequently reported ADRs. Nevertheless, only 17.4 % were considered serious, with particular focus on tachycardia (n=9), febrile neutropenia (n=3), hypersensitivity reaction (n=3) and severe infusion reactions, similar to shock (n=4). There was no record of cardiac failure and only one of "cardiotoxicity". After confronting the findings with VigiBase® and EudraVigilance's reports, we observed that most were from women between 18-64 years (Notivisa=77.8%; VigiBase=64%; EudraVigilance = 51.5%), with a different pattern of suspected ADR (Table 1).

Conclusion: Despite the shortage of suspected ADR for trastuzumab in Notivisa, most events reflected infusion-related reactions while too little was found referring to delayed ADRs. Its pattern of suspected ADR actually differed from those of VigiBase's and EudraVigilance's, which were very much similar to literature. However, cardiotoxicity had been previously reported on a cohort carried out in south of Brazilian^[4]. Our study indicates that pharmacovigilance actions in Brazil must be reoriented through active monitoring, especially considering targeted therapy drugs, in order to reduce underreporting and improving safety and quality of cancer care.

IX Congresso Brasileiro de Farmacêuticos em Oncologia.

Rio de Janeiro, Brasil. Maio de 2018



OBSEQUIUM

REAÇÕES ADVERSAS GRAVES AO TRATAMENTO QUIMIOTERÁPICO DO CÂNCER DE MAMA: UMA ANÁLISE DO SISTEMA BRASILEIRO DE FARMACOVIGILÂNCIA - NOTIVISA



Flávia Campos Barcelos^{1,2}, Guacira Corrêa de Matos¹ & E.C Lima-Dellamora¹

¹ Observatório de Vigilância e Uso de Medicamentos – Faculdade de Farmácia da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ)

² Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA), Rio de Janeiro-RJ

Introdução: Antineoplásicos são medicamentos de alta vigilância cujos efeitos adversos costumam ser subestimados e subnotificados. O envio de notificações de suspeitas de RAM ao sistema de vigilância sanitária (Notivisa) representa um dos pilares da farmacovigilância no país.

Objetivo: Analisar as suspeitas de RAM graves aos quimioterápicos utilizados como primeira linha adjuvante no tratamento do câncer de mama, notificadas ao Notivisa.

Método: Estudo exploratório, com coleta de dados retrospectivos (2008 a 2013), envolvendo mulheres em uso de doxorubicina, ciclofosfamida, docetaxel, paclitaxel, carboplatina e trastuzumabe (protocolos AC + taxano, CT e TCH). O acesso aos dados foi viabilizado por colaboração entre a ANVISA e o Observatório de Vigilância e Uso de Medicamentos/UFRJ. A identificação dos casos exigiu aplicação de filtros de Excel para a seleção das variáveis: idade, estado de origem, descrição do evento e medicamento suspeito. Os eventos foram classificados quanto à gravidade segundo o critério CIOMS/WHO. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa/UFRJ (nº 931.400).

Resultados: Foram identificadas 3.286 notificações, a maioria proveniente da região sudeste (86%) e de Hospitais Sentinela (52,6%), entre mulheres com média de idade 53,3 ($\pm 12,5$). Do total de suspeitas de RAM (n=7.302), 606 (8,3%) foram consideradas graves por envolverem ameaça à vida (n=284), prolongamento da hospitalização (n=258), dano persistente (n=40) ou óbito (n=24). O paclitaxel esteve associado à maioria dos eventos graves notificados (n=222; 36,6%), que envolveram distúrbios sanguíneos (leucopenia, neutropenia febril), respiratórios (insuficiência respiratória, dispneia grave), imunes (choque anafilático; reação de hipersensibilidade imediata) e cardíacos (parada cardiorrespiratória), dos quais 15 resultaram em óbito e 135 em ameaça à vida. Distúrbios hematológicos foram os mais notificados com carboplatina, ciclofosfamida e doxorubicina. Distúrbios gerais e imunológicos foram os mais prevalentes com o paclitaxel e o trastuzumabe. Apesar das notificações de docetaxel representarem 49% do banco, apenas 2,6% de suas RAM foram graves e nenhum caso de óbito foi relatado.

Conclusão: A análise do Notivisa revelou o predomínio de notificações de característica infusional com o uso de docetaxel, paclitaxel, carboplatina e trastuzumabe. Estes resultados podem nortear o cuidado farmacêutico visando ao fortalecimento das atividades de farmacovigilância em oncologia.

Anexo C - Prêmio SOBRAFO de incentivo à pesquisa



IX Congresso Brasileiro de Farmacêuticos em Oncologia

"A fronteira da farmácia em oncologia é feita dos passos da inovação tecnológica"

Certificado de Premiação

A Sociedade Brasileira de Farmacêuticos em Oncologia certifica que

FLAVIA CAMPOS BARCELOS, Elisângela da Costa Lima Dellamora, Guacira Corrêa de Matos

obteve o terceiro lugar no IV prêmio SOBRAFO de incentivo à pesquisa com o trabalho

Reações adversas graves no tratamento quimioterápico do câncer de mama: uma análise do Sistema brasileiro de farmacovigilância - NOTIVISA

apresentados no IX Congresso Brasileiro de Farmacêuticos em Oncologia, realizado no período de 17 a 19 de maio de 2018 no Rio de Janeiro – RJ.

Mario Jorge Sobreira da Silva

Dr. Mario Jorge Sobreira da Silva
Presidente - Gestão 2016-2018

Rio de Janeiro, maio/2018



SOBRAFO
SOCIEDADE BRASILEIRA DE FARMACÊUTICOS EM ONCOLOGIA

Anexo D - Capítulo de livro a ser publicado**DECLARAÇÃO PARA
FINS CURRICULARES**

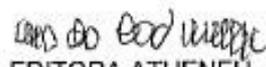
Declaro ser a Doutora, FLAVIA CAMPOS BARCELOS autora do seguinte capítulo:

- **CAPÍTULO: Atenção Farmacêutica aos Pacientes em Tratamento de Câncer**
Em coautoria com os Doutores: Annemeri Livinalli, Eliana Carla Armelin Benites, Elisângela Costa Lima Dellamora, Sheila Siedler Tavares, Luciane Cruz Lopes.

Esse capítulo faz parte do Volume 4: **Atenção Farmacêutica aos Pacientes em Uso de Antibióticos, Analgésicos, Antipiréticos, Imunossuppressores e em Tratamentos de Hepatites, HIV, Dengue, Zika e Chicungunha, e em Oncologia**, que tem como Editores Associados, os Professores Doutores: Luciane Cruz Lopes e Paulo Caleb Júnior de Lima Santos. A referida obra integra a **Série Farmácia Clínica e Atenção Farmacêutica**, cujo Organizador é o Professor Doutor Paulo Caleb Júnior de Lima Santos.

O aqui mencionado trabalho será dentro em breve publicado sob o selo de minha Editora, a ATHENEU.

São Paulo, 29 de janeiro de 2018.


EDITORA ATHENEU
Dr. Paulo Rzezinski
Diretor Médico