

Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz



ESCOLA NACIONAL DE SAÚDE PÚBLICA
SERGIO AROUCA
ENSP

“Caracterização de reações adversas ao tratamento quimioterápico de mulheres com câncer de mama”

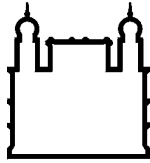
por

Vanessa Indio do Brasil da Costa

Dissertação apresentada com vistas à obtenção do título de Mestre em Ciências na área de Saúde Pública e Meio Ambiente.

*Orientador principal: Prof. Dr. Sergio Koifman
Segunda orientadora: Prof.^a Dr.^a Rosane Vianna-Jorge*

Rio de Janeiro, abril de 2012.



Ministério da Saúde

FIOCRUZ
Fundação Oswaldo Cruz



ESCOLA NACIONAL DE SAÚDE PÚBLICA
SERGIO AROUCA
ENSP

Esta dissertação, intitulada

“Caracterização de reações adversas ao tratamento quimioterápico de mulheres com câncer de mama”

apresentada por

Vanessa Indio do Brasil da Costa

foi avaliada pela Banca Examinadora composta pelos seguintes membros:

Prof. Dr. Mauricio Augusto Silva Magalhães Costa

Prof.^a Dr.^a Rosalina Jorge Koifman

Prof. Dr. Sergio Koifman – Orientador principal

Catálogo na fonte
Instituto de Comunicação e Informação Científica e Tecnológica
Biblioteca de Saúde Pública

C837 Costa, Vanessa Indio do Brasil da
Caracterização de reações adversas ao tratamento
quimioterápico de mulheres com câncer de mama. / Vanessa Indio
do Brasil da Costa. -- 2012.
75 f. : tab. ; graf. ; mapas

Orientador: Koifman, Sergio
Vianna-Jorge, Rosane

Dissertação (Mestrado) – Escola Nacional de Saúde Pública
Sergio Arouca, Rio de Janeiro, 2012

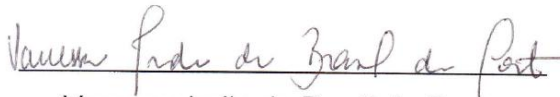
1. Neoplasias da Mama. 2. Farmacoepidemiologia.
3. Antraciclina. 4. Taxóides. 5. Toxicidade de Drogas. I. Título.

CDD - 22.ed. – 616.99449

A U T O R I Z A Ç Ã O

Autorizo, exclusivamente para fins acadêmicos e científicos, a reprodução total ou parcial desta dissertação, por processos fotocopiadores.

Rio de Janeiro, 18 de abril de 2012.



Vanessa Indio do Brasil da Costa

/Ja

*Dedico este trabalho a minha mãe, que com muita
coragem lutou para que eu chegasse até esta etapa da minha vida.*

Agradecimentos

A Deus, pela sua fidelidade.

As pacientes deste estudo, pela confiança.

Ao meu pai, pelo seu amor, sua alegria e seus ensinamentos.

A minha família, especialmente, minha madrinha, tia Léia e tio Sérgio que sempre cuidaram de mim como uma filha, agradeço pelos seus preciosos conselhos e cuidado.

Aos meus queridos amigos que entenderam a minha ausência em momentos especiais.

Ao Hebert, pelo amor e cuidado nos momentos difíceis.

Aos meus orientadores, Sergio Koifman e Rosane Vianna Jorge, pela orientação, paciência, ensinamentos, conselhos e incentivos para o meu crescimento profissional.

A todos os professores da ENSP, pelos valiosos ensinamentos.

Ao Dr. Guilherme Kurtz e a todo grupo da Farmacologia pela ajuda e apoio.

A Dra. Anke Bergmann e a toda equipe da Fisioterapia do HCIII pela ajuda e o apoio e, também pelo carinho e amizade.

A todos os funcionários do HCIII (Direção, Farmácia, Laboratório, Enfermagem da Central de Quimioterapia, Serviço Social, Arquivo Médico, Equipe médica da Mastologia e Oncologia), pela ajuda e colaboração na realização deste trabalho.

A cada componente do Grupo “Polimorfismos” pela ajuda, carinho e amizade.

Ao Sr. Ildálio, meu primeiro chefe, pela torcida, ensinamentos e amizade.

A querida Dulce Couto, pelos ensinamentos profissionais e pessoais.

A amiga Marcia Sarpa, pelo seu grande incentivo e valiosa amizade.

Aos meus amigos, Camila Telles e Ricardo Dias, pela competência, grande ajuda e os profissionais que verdadeiramente me ensinaram o sentido de trabalhar com coração.

A amiga Carol Martins, pela ajuda, força e conversas e “discussões” produtivas.

A Sheyla Citrangulo pela sua ajuda, devido seu espírito científico e sede de conhecimento.

“Mire veja: o mais importante e bonito, do mundo, é isto: que as pessoas não estão sempre iguais, ainda não foram terminadas - mas que elas vão sempre mudando. Afinam ou desafinam. Verdade maior. É o que a vida me ensinou”.

Guimarães Rosa

Resumo

Reações adversas a medicamentos (RAM) representam um conjunto de efeitos nocivos atribuídos aos tratamentos medicamentosos, cuja ocorrência depende da susceptibilidade de cada indivíduo. Alguns tratamentos podem causar RAM esperadas na prática clínica, como no caso da quimioterapia antineoplásica, mas a gravidade das RAM pode ser inesperada e comprometer o tratamento ou a qualidade de vida dos pacientes. Este é um estudo descritivo de duas coortes prospectivas compostas por pacientes em tratamento quimioterápico (neo- ou adjuvante) para câncer de mama, com intuito de caracterizar as RAM e identificar fatores associados à ocorrência das mesmas. As incidências cumulativas das RAM foram obtidas pelo teste de Kaplan-Meier e a identificação dos fatores preditores independentes por regressão logística não-condicional. Os dados foram provenientes de 113 pacientes (coorte de neoadjuvância) e 290 pacientes (coorte de adjuvância). As RAM que apresentaram incidência acumulada $\geq 10\%$ na fase FAC/AC, na coorte de adjuvância, foram: neutropenia, mucosite, náusea, constipação, pirose, cefaleia, tonturas, fadiga/fraqueza; e na fase docetaxel: mucosite, náusea, constipação, pirose, diarreia, dor abdominal, cefaleia, tontura, fadiga/fraqueza, artralgia, mialgia e dispnéia. Foram identificados seis fatores preditores independentes (etilismo, tabagismo, obesidade, hipertensão, status de menopausa e nível de escolaridade), com diferentes impactos sobre o risco de desenvolvimento de diferentes RAM (moderadas a graves). O etilismo frequente aumentou o risco de pirose (fase FAC/AC: OR = 2,5; IC 95% = 1,2 – 5,0) e de artralgia (fase de docetaxel: OR = 4,4; IC 95% = 1,7 – 11,6) e o tabagismo aumentou em três vezes o risco de cefaleia (fase de docetaxel: OR = 3,3; IC 95% = 1,3 – 8,5). A obesidade aumentou o risco de tontura na fase de docetaxel (OR = 3,1; IC 95% = 1,3 – 7,2), mas diminuiu as chances de neutropenia na fase FAC/AC (OR = 0,3; IC 95% = 0,1 – 0,6). O status de pós-menopausa foi um fator protetor para pirose (fase FAC/AC: OR = 0,5; IC 95% = 0,3 – 0,9; fase docetaxel: OR = 0,3; IC 95% = 0,2 – 0,7) e também para cefaleia (fase FAC/AC: OR = 0,5; IC 95% = 0,2 – 0,9). A hipertensão diminuiu as chances de cefaleia (fase FAC/AC: OR = 0,3; IC 95% = 0,2 – 0,8; fase docetaxel: OR = 0,3; IC 95% = 0,1 – 0,8), e a ocorrência de constipação foi menor entre as pacientes analfabetas ou com nível fundamental na fase de docetaxel (OR: 0,4; IC 95% = 0,2 – 0,8). A diversidade de RAM à quimioterapia do câncer de mama e a ocorrência de RAM graves num cenário clínico frequente evidencia a necessidade de novas formas de prevenção e terapias de suporte para as RAM, de forma a melhorar a segurança do tratamento e a qualidade de vida das pacientes. Palavras-chave: farmacoepidemiologia, neoplasias da mama, antraciclinas, taxóides, toxicidade de drogas

Abstract

Adverse drug reactions (ADR) represent a plethora of adverse effects attributed to drugs, which may occur due to the susceptibility of each individual. Some pharmacological treatments are expected to cause ADR, such as cancer chemotherapy, but the severity of the ADR may still be unexpected and represent challenges in clinical practice. This is a descriptive study of two prospective cohorts consisted of patients undergoing chemotherapy (neo- or adjuvant) breast cancer, in order to characterize the RAM and to identify factors associated with the ADR. The cumulative incidences of ADR were obtained with Kaplan-Meier curves and the identification of independent predictors for non-conditional logistic regression. The results involved data from 113 patients (neoadjuvant cohort) and 290 patients (adjuvant cohort). The RAM that had accumulated incidence $\geq 10\%$ in FAC/ AC phase in the adjuvant cohorts were: neutropenia, mucositis, nausea, constipation, dyspepsia, headache, dizziness and fatigue/muscular weakness. During docetaxel, ADR were: mucositis, nausea, constipation, dyspepsia, diarrhea, abdominal pain, headache, dizziness, fatigue/muscular weakness, arthralgia, myalgia and dyspnoea. We identified six independent predictors (alcohol drinking, smoking, obesity, hypertension, menopausal status, and educational level), with different impact on the chances of different ADR (moderate to severe). Frequent alcohol drinking increased the risk of dyspepsia (FAC/ AC phase: OR = 2.5; 95% IC = 1.2 - 5.0) and of arthralgia (docetaxel phase: OR = 4.4 95% IC = 1.7 - 11.6), and smoking increased the risk of headache (docetaxel phase: OR = 3,3 95% IC 1.3 – 8.5). Obesity reduced the risk of neutropenia during FAC/ AC (OR = 0.3; 95% CI = 0.1 - 0.6), but increased the risk of dizziness during docetaxel (OR = 3.1; 95% CI = 1.3 - 7.2). Hypertension reduced the risk of headache (FAC/AC phase: OR = 0.3; 95% CI = 0.2 - 0.8; docetaxel phase: OR = 0.3; 95% IC = 0.1 - 0.8). Postmenopausal status reduced the risk of dyspepsia (FAC/AC phase: OR = 0.5; 95% CI = 0.3 - 0.9; docetaxel phase: OR = 0.3; 95% CI = 0.2 - 0.7) and of headache (FAC/AC phase: OR = 0.5; 95% IC = 0.2 - 0.9). Lower level of education was for constipation during docetaxel (OR = 0.4; 95% CI = 0.2 - 0.8). The description of such diverse and severe ADR in a clinical setting of breast cancer patients indicates that new approaches of prevention and supportive care are required to improve the safety of the chemotherapy protocols and to improve the patients' quality of life. Key words:;, Pharmacoepidemiological, Breast Neoplasms, Anthracyclines, Taxoids and Drug Toxicity

SUMÁRIO

I. INTRODUÇÃO	2
1. REAÇÃO ADVERSA A MEDICAMENTO	2
1.1. Breve histórico.....	2
1.2. Definição	2
1.3. Terapêutica farmacológica.....	4
1.4. Impacto individual.....	6
1.5. Impacto em saúde pública	7
2. REAÇÃO ADVERSA A MEDICAMENTO EM QUIMIOTERAPIA ANTINEOPLÁSICA	8
2.1. Reação adversa a medicamento em quimioterapia antineoplásica no câncer de mama feminino.....	11
2.1.1. Epidemiologia do câncer de mama feminino.....	11
2.1.2. Quimioterapia antineoplásica no câncer de mama feminino	13
II. JUSTIFICATIVA	17
III. OBJETIVOS	19
1. PRINCIPAL	19
2. ESPECÍFICOS	19
IV. MATERIAIS E MÉTODOS	20
1. DELINEAMENTO DO ESTUDO	20
2. POPULAÇÃO E PERÍODO DO ESTUDO	20
3. COLETA DE DADOS	21
3.1. Dados sócio-demográficos e clínicos	21
3.2. RAM	22
4. ANÁLISE DOS DADOS	24

V. RESULTADOS.....	25
VI. DISCUSSÃO.....	42
VII. CONCLUSÃO.....	50
VIII. REFERÊNCIAS.....	51
XI. ANEXOS.....	62

LISTA DE TABELAS

<i>Tabela 1: Formação das coortes prospectivas</i>	26
<i>Tabela 2: Seguimento clínico das coortes</i>	26
<i>Tabela 3: Dados sócio-demográficos</i>	28
<i>Tabela 4: Dados clínicos</i>	29
<i>Tabela 5: Dados histopatológicos</i>	30
<i>Tabela 6: Protocolos quimioterápicos</i>	31
<i>Tabela 7: Incidência acumulada das RAM hematológicas na quimioterapia neoadjuvante</i>	31
<i>Tabela 8: Incidência de RAM hematológicas (graus 3-4) em função da quimioterapia neoadjuvante (estudos selecionados)</i>	32
<i>Tabela 9: Incidência das RAM hematológicas na quimioterapia adjuvante</i>	33
<i>Tabela 10: Incidência de RAM hematológicas graves (graus 3-4) em função da quimioterapia adjuvante (estudos selecionados)</i>	33
<i>Tabela 11: Incidência acumulada de RAM não hematológicas (graus 1-2) em função da quimioterapia adjuvante</i>	35
<i>Tabela 12: Incidência acumulada de RAM não hematológicas (graus 3-4) em função da quimioterapia adjuvante</i>	36
<i>Tabela 13: Incidência de RAM não hematológicas graves (graus 3-4) em função da quimioterapia adjuvante (estudos selecionados)</i>	37
<i>Tabela 14: Modelo final com os fatores preditores independentes para as RAM moderadas a graves na fase FAC/AC</i>	40
<i>Tabela 15: Modelo final com os fatores preditores independentes para as RAM moderadas a graves na fase docetaxel</i>	41

LISTA DE QUADROS

<i>Quadro 1: Mecanismos de ação das principais classes de antineoplásicos.....</i>	<i>9</i>
<i>Quadro 2: Classificação de RAM quanto à gravidade</i>	<i>10</i>
<i>Quadro 3: RAM atribuídas aos antineoplásicos com frequência superior a 10%</i>	<i>14</i>
<i>Quadro 4: Variáveis sócio-demográficas analisadas na coorte de câncer de mama....</i>	<i>21</i>
<i>Quadro 5: Variáveis clínicas analisadas na coorte de câncer de mama.....</i>	<i>22</i>
<i>Quadro 6: Fatores incluídos na análise bivariada</i>	<i>38</i>

LISTA DE FIGURA

<i>Figura 1: Estimativa das taxas de incidência (por 100.000 pessoas por ano) padronizada pela idade. Fonte: GLOBOCAN, 2008</i>	<i>12</i>
<i>Figura 2: Distribuição das pacientes quanto aos graus de toxicidade das RAM na fase FAC/AC</i>	<i>39</i>
<i>Figura 3: Distribuição das pacientes quanto aos graus de toxicidade das RAM na fase de docetaxel.....</i>	<i>39</i>

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

CTCAE	<i>Common Terminology Criteria Adverse Events</i>
EAM	Eventos Adversos a Medicamento
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
HER-2	<i>Human Epidermal Growth Factor Receptor-type 2</i>
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IARC	<i>International Agency for Research on Cancer</i>
OMS	Organização Mundial de Saúde
OPAS	Organização Pan-Americana de Saúde
RAM	Reação Adversa a Medicamento
RCBP	Registros de Câncer de Base Populacional
RE	Receptor de Estrogênio
RP	Receptor de Progesterona
SEER	<i>Surveillance Epidemiology and End Results</i>
SUS	Sistema Único de Saúde
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
VIGITEL	Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico

I. Introdução

1. *Reação adversa a medicamento*

1.1. *Breve histórico*

O primeiro registro de reações adversas a medicamento (RAM) ocorreu no século XVIII (1785) com a obra de William Withering, que relatou a eficácia do digitalis para arritmia cardíaca e as RAM subsequentes [1]. Em 1848, houve o relato da morte súbita de um adolescente de 15 anos no Reino Unido pelo uso de clorofórmio como anestésico em uma cirurgia de pododáctilo [2]. Posteriormente, em 1922, o *Medical Research Council (London School of Hygiene)* relatou que o arsênio utilizado para sífilis estava diretamente relacionado com a icterícia observada [3]. Nos Estados Unidos, no ano de 1937, o excipiente contido no xarope de sulfanilamida (dietilenoglicol) ocasionou mais de cem mortes de crianças, e em 1961, a talidomida, utilizada como antiemético por gestantes, causou efeito teratogênico (focomelia), com cerca de 4000 ocorrências e 498 mortes [4].

Na 16ª Assembléia Mundial de Saúde (1963), foi aprovada uma resolução para viabilizar ações para disseminação rápida de informações sobre as RAM, um projeto-piloto foi realizado pela Organização Mundial de Saúde (OMS) com intuito de avaliar a viabilidade de um sistema internacional de monitorização de RAM. Nos anos 70, um relatório baseado nesse projeto descreveu cerca de 30.000 notificações de suspeitas RAM em 12 países [5].

1.2. *Definição*

Os medicamentos são essenciais porque curam doenças, melhoram a qualidade de vida dos indivíduos e diminuem as complicações associadas às doenças, porém nenhum medicamento é inócuo [6, 7]. As RAM são um risco inerente a qualquer medicamento e segundo a OMS é definida como “*qualquer efeito prejudicial ou indesejado não intencional, que aparece após administração de um medicamento em doses normalmente utilizadas no homem para profilaxia, diagnóstico e tratamento de uma enfermidade*” [5]. É importante salientar que superdosagem, abuso, mau uso, intoxicação, falha terapêutica ou erro médico não são considerados RAM, sendo

considerados “eventos adversos a medicamento”, que incluem todos os incidentes que podem ter ou não relação causal com o medicamento [4, 8, 9].

Edwards e Aronson (2000) definiram as RAM de forma mais abrangente, considerando a prevenção e o manejo das mesmas: *“uma reação sensivelmente nociva e desagradável, resultante de uma intervenção relacionada ao uso de um medicamento, cuja identificação permite prever riscos de futura administração, assegurar a prevenção e tratamento específico, bem como determinar alteração da dose ou cessação do tratamento”* [10]. A identificação das RAM é realizada através de ensaios clínicos e pela Farmacovigilância [11].

Habitualmente, os profissionais de saúde responsáveis pela prescrição de um medicamento consideram a relação risco-benefício de acordo com a individualidade do paciente. Apesar desse processo, fatores desconhecidos que influenciam a suscetibilidade do paciente podem alterar os efeitos dos medicamentos, portanto a segurança ou a eficácia de um medicamento para um paciente nunca é garantida [12]. Essa limitação é ainda mais preocupante na quimioterapia antineoplásica devido a sua citotoxicidade inespecífica, mas quando indicada, é estritamente necessária uma vez que o benefício maior em questão é o controle do câncer e sobrevida livre de recidiva e global [13-15].

As RAM previsíveis são normalmente associadas aos efeitos farmacológicos dos medicamentos e a sua prevenção pode ser realizada através de monitoramento da dose, das interações dos medicamentos e das contraindicações. No entanto, a prevenção das RAM é um grande desafio, pois existem reações imprevisíveis, que são manifestações de hipersensibilidade ou idiossincrasia [8, 16, 17]. Os efeitos nocivos das RAM podem ser minimizados pelo manejo apropriado das reações e para isso é necessário que os profissionais de saúde estejam aptos a identificar os sinais e sintomas das RAM e conheçam os principais fatores relacionados à ocorrência das mesmas [18].

A Farmacoepidemiologia tem como proposta a aplicação do raciocínio, métodos e conhecimentos epidemiológicos no uso e efeitos dos fármacos em populações humanas. Esses estudos são importantes para avaliar o impacto das RAM em uma população específica e fomentar políticas de prevenção [19, 20].

1.3. Terapêutica farmacológica

Os efeitos dos medicamentos são alterações bioquímicas e fisiológicas geradas a partir da interação dos fármacos com macromoléculas do organismo (receptores celulares, enzimas e DNA) [21]. Após a administração da dose, os fármacos sofrem no organismo várias etapas farmacocinéticas (absorção, distribuição, metabolismo e excreção) que influenciam a quantidade disponível na circulação sistêmica [22]. Na maioria das vezes, o efeito farmacológico está relacionado com as concentrações sistêmicas atingidas pelos fármacos nos locais de ação. Apesar disso, existe um limiar entre a concentração mínima eficaz e a tóxica, o que reflete em uma faixa de concentração intitulada de janela terapêutica. Desse modo, o objetivo terapêutico é o de manter níveis plasmáticos nos limites da janela terapêutica [12]. Para muitos fármacos, não há uma separação segura entre a dose máxima eficaz e a dose tóxica e, portanto a dose máxima aplicada na terapêutica é estabelecida pela toxicidade e não pela eficácia. Esse é o caso dos antineoplásicos, que possuem estreita janela terapêutica devido ao seu efeito citotóxico [15, 22].

Na pesquisa de fármacos, as triagens iniciais são realizadas em modelos *in vitro*, (enzimas, receptores e tecidos), para obter a relação entre os novos compostos e seu potencial terapêutico. Posteriormente, a avaliação do efeito farmacológico é realizada em animais com a administração do fármaco por via oral ou intravenosa [23]. Nesses ensaios é avaliado o quanto o fármaco é seletivo para a produção de efeitos desejados em relação às RAM através da razão da mediana de dose efetiva e a mediana de dose letal (índice terapêutico). Quando a atividade farmacológica é específica e o perfil toxicológico é aceitável, os fármacos são aprovados e seguem para a primeira fase dos ensaios clínicos [12].

Os ensaios clínicos correspondem a “*qualquer investigação em seres humanos, destinada a descobrir ou verificar os efeitos clínicos, farmacológicos e/ou outros farmacodinâmicos de um produto(s) e/ ou identificar quaisquer reações adversas a um produto(s), e/ ou estudar a absorção, distribuição, metabolismo e excreção de um produto experimental(s) com o objetivo de verificar a sua segurança e/ou eficácia*” [24]. Os ensaios clínicos são realizados em quatro fases: a fase I consiste em ensaio no qual se avalia a segurança do medicamento em um pequeno grupo de voluntários sadios ou pacientes, propondo-se a estabelecer uma avaliação preliminar da segurança e do perfil farmacocinético; a fase II avalia eficácia terapêutica em cerca de 100 a 200 pacientes; na fase III são exploradas as RAM mais frequentes, assim como

características especiais do medicamento e/ ou especialidade medicinal, sendo incluídos no mínimo 800 pacientes; a fase IV é realizada, geralmente, após a comercialização do produto farmacêutico, para estabelecer o valor terapêutico, a identificação de novas RAM e/ ou confirmar a frequência das RAM já estabelecidas [25]. Nos ensaios clínicos são selecionadas populações homogêneas e grupos controles apropriados (com desenhos do tipo “duplo-cego”, envolvendo uso de placebo e aleatorização dos pacientes em cada braço do estudo) [12]. Esses ensaios apresentam limitações que devem ser consideradas, pois são avaliados cerca de 500 a 3000 participantes, com durações relativamente curtas, e os indivíduos dos ensaios não são representativos dos futuros usuários (crianças, idosos, gestantes, pacientes com múltiplas doenças e que fazem uso de medicamentos com interação com o medicamento de estudo) [26, 27].

A Farmacovigilância tem como proposta a realização de atividades para a detecção, avaliação, compreensão e prevenção de efeitos adversos ou quaisquer outros problemas relacionados a medicamentos, com abrangência na prática clínica e na saúde pública [11, 28]. A monitorização da segurança é realizada para novos medicamentos ou avanços terapêuticos, mas também na revisão de medicamentos antigos disponíveis para o uso [5, 11, 29]. A notificação espontânea das RAM é um instrumento fundamental na Farmacovigilância, consistindo em um relato de observações clínicas dos profissionais de saúde em relação aos indivíduos tratados com determinado medicamento na prática clínica [11]. Esses relatos geram relatórios que são encaminhados ao fabricante do medicamento ou às agências regulatórias. As notificações espontâneas podem sinalizar RAM raras e graves que não foram identificadas nos ensaios clínicos, contudo não produzem estimativas precisas de incidência para uma determinada RAM [27]. Outra forma de monitorização é através dos estudos observacionais, nos quais é possível avaliar a incidência das RAM e os fatores associados, definindo os riscos independentes ou combinados [30, 31]. Nos estudos de coorte, os indivíduos com uma determinada doença ou que recebem um tratamento medicamentoso são avaliados ao longo do tempo. Estes estudos são úteis para avaliação de reações adversas de medicamentos pouco utilizados pela população geral, como é o caso dos antineoplásicos. Os estudos caso-controle requerem, em geral, menores tamanhos amostrais e, com planejamento adequado, podem ser realizados com o controle na introdução de vieses e fatores de confundimento [30, 31].

1.4. Impacto individual

A segurança ou a eficácia de um medicamento para um paciente nunca é garantida, fato decorrente das características individuais que podem alterar os efeitos aos medicamentos [12]:

- Idade: considerado um importante fator de risco para as RAM, porque mudanças das funções fisiológicas são intimamente relacionadas aos parâmetros farmacocinéticos e farmacodinâmicos, o que pode implicar em maior exposição aos fármacos e a seus metabólitos, propiciando assim a ocorrência das RAM. Os neonatos têm enzimas hepáticas imaturas, o que dificulta o metabolismo dos mesmos. Com o envelhecimento, as funções de absorção, distribuição e excreção ficam limitadas o que aumenta a vulnerabilidade às RAM. O uso de múltiplos medicamentos devido à maior prevalência de doenças em idosos também favorece as RAM causadas por interações medicamentosas [8, 18, 26, 32];
- Gênero: Nas mulheres, as vias farmacocinéticas hormonais e o padrão de uso de medicamentos parecem favorecer maior incidência de RAM do que nos homens, apesar dos resultados não serem conclusivos [8, 32].
- Comorbidades¹: Doenças hepáticas, renais e cardíacas podem afetar a depuração, resultando em acúmulo do fármaco e assim aumentar a exposição. Além disso, os medicamentos usados para o tratamento das comorbidades podem causar interações medicamentosas [32, 33];
- Interações medicamentosas: Existe uma relação direta entre o número de medicamentos usados e o risco de RAM, porque os fármacos podem alterar os efeitos de outros, caracterizando as interações medicamentosas [8, 34]. As interações mais associadas com a toxicidade são as relacionadas à inibição ou indução de enzimas metabolizadoras do citocromo P450 (CYP) e de transportadores envolvidos com o efluxo de fármacos, resultando em aumento da exposição sistêmica aos medicamentos [35].

¹ Doença distinta adicional que preexiste ou ocorre durante o curso clínico de um paciente com uma doença considerada primária.

- Fatores genéticos: variações em genes responsáveis pelo metabolismo dos fármacos podem aumentar o risco de um grupo de indivíduos para as RAM [18]; e
- Alergias: indivíduos com histórico de alergia são mais suscetíveis a apresentarem RAM, o que pode ser explicado pela similaridade na estrutura dos fármacos (reação cruzada) [18, 36].

1.5. Impacto em saúde pública

As RAM podem ser causas importantes de admissões hospitalares, de aumento do tempo de permanência hospitalar e de óbito. Além disso, elas podem afetar negativamente a qualidade de vida do paciente, influenciar a confiança do paciente no médico e aumentar os custos institucionais [17, 26, 32].

Uma meta-análise realizada em 1998 referiu que cerca de 4% das admissões hospitalares nos Estados Unidos são devidas a RAM graves, que foram responsáveis, no ano de 1994, por 100.000 mortes, ficando entre a 4^o e a 6^o causa de morte no país [37]. Um estudo observacional prospectivo (2001 - 2002) realizado em dois hospitais na Inglaterra com 18.820 pacientes estimou que 6,5% das admissões hospitalares estavam relacionadas às RAM [38]. Em outro estudo realizado na Alemanha em 1997, verificou-se que o tempo médio de internação hospitalar diferiu significativamente entre os pacientes com RAM e sem RAM (média de 7,5 vs. 4,0 dias, $p < 0,001$). Este tempo adicional de hospitalização foi responsável por um custo médio por pacientes de EUR1300 (\$ US1400) (valores referentes ao ano de 1999) [33].

No Brasil, Pfaffenbach e colaboradores (1999) detectaram em um hospital-escola de atenção terciária à saúde que as RAM foram responsáveis ou tiveram participação em 6,6% das admissões hospitalares [39]. Outro estudo com base no Sistema de Informações Hospitalares do Sistema Único de Saúde (SIH - SUS) no Estado do Rio de Janeiro, entre 1999 e 2002, estimou que a prevalência de agravos provocados por medicamentos foi de 1,8/1.000 internações, sendo as RAM o evento mais comum [40].

Uma revisão sistemática sobre RAM em ambiente hospitalar, realizada nas bases de dados do MEDLINE (1966-1999), EMBASE (1980 to 1999) e *International Pharmaceutical Abstracts* (1970 to 1999), a incidência da RAM foi de 5,5% (193.000 pacientes) em 54 estudos prospectivos e 7,7% (220.000 pacientes) em 15 estudos

retrospectivos. As RAM causadas por quimioterapia antineoplásica foram mencionadas em sete estudos gerais e um estudo específico de câncer. Os resultados desses estudos, relacionados a um ano de avaliação, mostraram que 5% dos pacientes apresentaram 313 RAM diferentes, sendo que desses pacientes 62% apresentaram 182 RAM graves (resultando em morte, risco significativo de vida, necessidade de hospitalização ou maior duração da hospitalização). A maioria das RAM (91%) era considerada previsível [41].

2. Reação adversa a medicamento em quimioterapia antineoplásica

De acordo com a *International Agency for Research on Cancer (IARC)*, as estimativas globais de incidência e mortalidade de câncer em 2008 prevêm cerca de 12,7 milhões de casos e 7,6 milhões de óbitos [42]. Um importante tratamento para o câncer é a quimioterapia antineoplásica, principalmente, para os tumores sólidos e do sistema hematopoiético. A finalidade principal da quimioterapia é interferir no processo de crescimento e divisão das células neoplásicas [15]. A indicação da quimioterapia depende basicamente do tipo de tumor, da extensão da doença e do estado geral do paciente. Existem quatro tipos de quimioterapia: curativa: controle do tumor; adjuvante: realizada após cirurgia curativa, com o objetivo diminuir a incidência de metástases à distância, eliminando micrometástases locais ou circulantes; neoadjuvante: antes da cirurgia, sendo utilizada para redução do tumor e da extensão da área cirúrgica; paliativa: não tem finalidade curativa, sendo usada com a finalidade de melhorar a qualidade da sobrevivência do paciente [13, 14].

A quimioterapia antineoplásica sistêmica foi uma evolução na prática da oncologia clínica, a partir de 1950, visto que antes os únicos tratamentos eram a cirurgia ou radioterapia. A quimioterapia é composta de antineoplásicos (isolados ou combinados) com diferentes mecanismos citotóxicos. Os principais antineoplásicos são os alquilantes, antimetabólitos, antibióticos e os inibidores mitóticos (Quadro 1) [15].

Quadro 1: Mecanismos de ação das principais classes de antineoplásicos

Classe	Mecanismo de ação
Alquilantes	Ligam-se ao DNA de modo a impedir a separação dos dois filamentos na dupla hélice e impedem a replicação. Os alquilantes afetam as células em todas as fases do ciclo celular de modo inespecífico.
Antimetabólicos	Afetam as células inibindo a biossíntese dos componentes essenciais do DNA e do RNA.
Antibióticos	São fármacos com estrutura química variada que interajam com o DNA e inibem a síntese. Não são considerados ciclo-celular específicos.
Inibidores mitóticos	Interrompem a divisão celular através da inibição da proteína tubulina. Essa proteína forma os microtúbulos que constituem o fuso mitótico, pelo qual migram os cromossomos.

A grande limitação da quimioterapia é a citotoxicidade inespecífica dos antineoplásicos e de seus metabólitos, porque os mesmos agem em células de rápida divisão, como as do tecido hematopoiético, do epitélio de revestimento do aparelho gastrointestinal, tecido germinativo e folículo piloso, causando assim RAM hematológicas e não-hematológicas [43, 44].

As RAM hematológicas são a principal causa de atraso e redução de dose da quimioterapia. A redução máxima das células do sistema hematopoiético (nadir) costuma ocorrer em torno de sete dias após o uso do antineoplásico, havendo recuperação completa em cerca de 21 dias, embora estes tempos variem de acordo com o antineoplásico [43, 44]. O hemograma completo é necessário para monitorar a mielosupressão, pois pode ser necessária a administração de fator estimulante de colônias de granulócitos juntamente com antibióticos, para evitar infecções [45].

Devido ao efeito emetogênico dos antineoplásicos, as náuseas e vômitos decorrentes do tratamento podem desencadear perda de peso, desidratação, desequilíbrio eletrolítico e desnutrição. Com isso, são administrados antieméticos intravenosos e orais durante o tratamento. A ocorrência de estomatite e mucosite, inflamações da mucosa oral, esôfago ou intestino, pode impedir o paciente de beber, comer e engolir, sendo portanto indicados antissépticos orais [45, 46].

Os folículos com a renovação celular mais rápida são do couro cabeludo e, portanto, são preferencialmente afetados pelos antineoplásicos e causam a alopecia. A alopecia tem um impacto emocional nas pacientes, ocorrendo geralmente dentro de 2 - 4 semanas

após o início de quimioterapia. A hiperpigmentação cutânea associada ao uso de antineoplásicos afeta a pele, dentes, e as unhas de forma localizada ou generalizada [46].

Existem instrumentos que padronizam os sinais e sintomas das RAM e possibilitam a padronização de condutas terapêuticas para remanejamento das reações graves. As RAM graves podem causar a interrupção do tratamento e redução de dose o que implica em pior resposta e resistência aos antineoplásicos. Um exemplo de instrumento usado na prática clínica é do National Cancer Institute (EUA) - *Common Terminology Criteria Adverse Events* (CTCAE), no qual as RAM são graduadas em níveis de gravidade (Quadro 2) [47, 48].

Quadro 2: Classificação de RAM quanto à gravidade

Grau	Classificação
1	Leve , assintomático; a intervenção não é indicada.
2	Moderada ; quando exige intervenção mínima, local e não invasiva. Limitações para preparar as refeições, comprar de mantimentos e roupas, utilizar o telefone, administrar o dinheiro, etc (dependente da idade).
3	Grave ou clinicamente significativa , mas não imediatamente com risco de vida; hospitalização; incapacitante; limitação para o auto-cuidado (tomar banho, vestir e despir-se, alimentando-se, usar o banheiro, usar medicamentos, e não acamados)
4	Grave ; consequências fatais, urgência de intervenção.
5	Fatal ; quando relacionadas à morte do paciente.

Adaptado de CTCAE v.4,0 National Cancer Institute

Nas últimas décadas, ocorreram grandes avanços da biologia molecular que possibilitaram a identificação de genes envolvidos na oncogênese. Foram desenvolvidas terapias direcionadas para alvos moleculares de alguns cânceres com o objetivo de diminuir as RAM [49]. Apesar disso, a quimioterapia continua a fazer parte da abordagem terapêutica para muitos tipos de câncer, como o câncer de mama feminino.

2.1. Reação adversa a medicamento em quimioterapia antineoplásica no câncer de mama feminino

2.1.1. Epidemiologia do câncer de mama feminino

O câncer de mama é considerado um problema de Saúde Pública no mundo devido a sua alta incidência e porque é a principal causa de morte por câncer entre as mulheres (excluindo o câncer de pele não-melanoma), representando 23% do total de casos novos e 14% do total de mortes no ano de 2008 [50]. As taxas de incidência de câncer de mama variam no mundo. A incidência é elevada na Europa Ocidental, Norte da Europa, Austrália/ Nova Zelândia e América do Norte, intermediária na América do Sul, Caribe e Norte da África, e reduzida na África Subsaariana e Ásia (Figura 1). Nos países em desenvolvimento, o câncer de mama corresponde a cerca de metade dos casos novos e 60% das mortes, embora na maioria desses países a abrangência dos registros populacionais corresponda apenas aos centros urbanos [42, 50].

As diferenças nas estimativas de incidência de câncer de mama no mundo podem ser atribuídas às diferenças de prevalências dos fatores de risco para doença, entre os quais incluem-se os seguintes: predisposição familiar, exposição a hormônios reprodutivos, consumo de álcool, doenças benignas da mama, e fatores ambientais como a exposição a substâncias químicas com ação hormonal [13, 50, 51].

No Brasil, com base nos registros de câncer de base populacional (RCBP), as magnitudes de câncer de mama nos anos de 2008, 2010 e 2012 correspondem a cerca de 50 mil novos casos, com incidência estimada de aproximadamente 50 casos a cada 100 mil mulheres-ano [52-54].

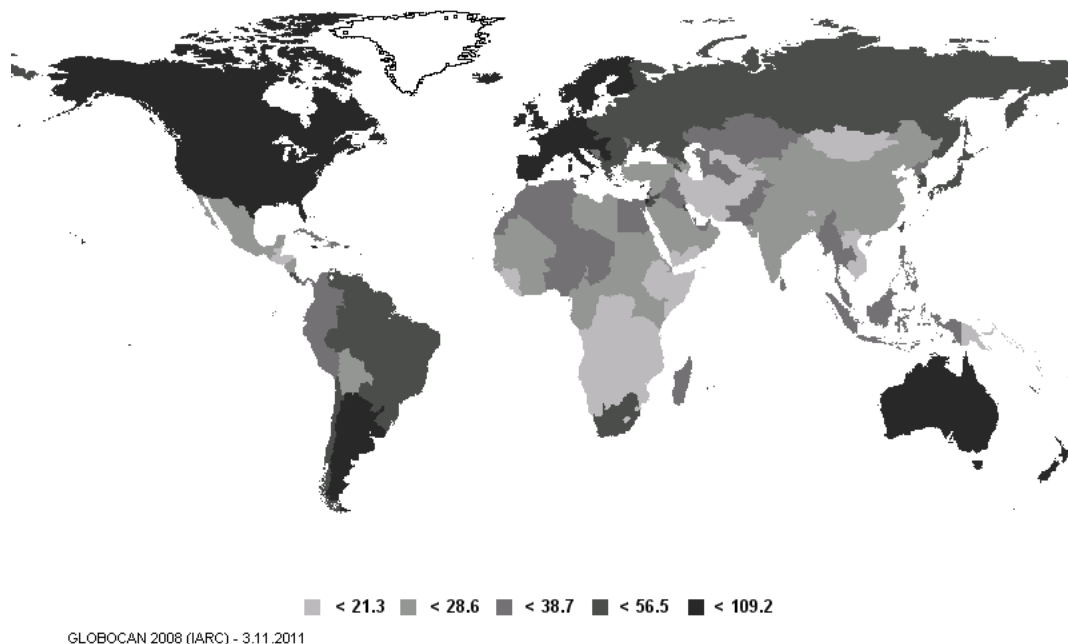


Figura 1: Estimativa das taxas de incidência (por 100.000 pessoas por ano) padronizada pela idade. Fonte: GLOBOCAN, 2008

Em relação à sobrevida, existem diferenças entre os países desenvolvidos e em desenvolvimento [50]. No município do Rio de Janeiro, a sobrevida geral de 5 anos em pacientes atendidas no INCA no período de 1992-1996 foi de 52%, independente do estágio da doença [55]. Outro estudo realizado na mesma instituição com 384 pacientes no mesmo período relatou uma sobrevida geral de 80%, e para pacientes com diagnóstico de câncer de mama ductal infiltrante sem comprometimento linfonodal, uma sobrevida média de 54 meses [56]. Nos Estados Unidos, baseado na *Surveillance Epidemiology and End Results* (SEER), a sobrevida média em cinco anos de câncer de mama aumentou de 75,1%, no período de 1975 a 1977, para 90,0% no período de 2001 a 2007, independentemente da cor da pele e da idade [57]. A sobrevida do câncer de mama é influenciada não apenas pelas características da doença, mas também em função da detecção precoce e do tratamento [58].

2.1.2. *Quimioterapia antineoplásica no câncer de mama feminino*

A abordagem terapêutica do câncer de mama envolve cirurgia, quimioterapia, radioterapia e endocrinoterapia. Os tratamentos preconizados associam geralmente duas ou mais abordagens, levando em consideração o estágio do tumor e as características individuais, tanto psicológicas como clínicas, visando obter melhor qualidade de vida pós-tratamento. De forma resumida, a escolha do tratamento se baseia no risco estimado de recidiva. Nos casos de carcinoma *in situ* ou de lesões consideradas de baixo risco, o tratamento consiste apenas em cirurgia e endocrinoterapia. Em caso de metástase linfonodal ou qualquer outra característica que sugira maior risco (idade menor que 35 anos, tamanho tumoral superior a 2 cm, grau histológico avançado e ausência de receptores hormonais), há indicação para quimioterapia adjuvante, isto é, pós-cirúrgica [13]. Caso o tumor não seja operável, por conta do tamanho avançado, invasão tecidual ou grande risco cirúrgico, há indicação para quimioterapia neoadjuvante, com a perspectiva de redução da massa tumoral e possibilidade de cirurgia subsequente. Finalmente, caso haja presença de metástases à distância, a indicação é de realização de tratamento paliativo. A quimioterapia neoadjuvante também é utilizada na avaliação da resposta aos agentes antineoplásicos [59].

Os protocolos baseados em antraciclina e/ ou taxanos são amplamente utilizados no tratamento de câncer de mama [60, 61]. As antraciclina (doxorrubicina e epirrubicina) são antibióticos derivados de *Streptomyces peucetius* [15]. Esses antineoplásicos estão associados com a redução anual de 38% na taxa de mortalidade em mulheres com menos de 50 anos, e em cerca de 20% nas mulheres na faixa etária de 50 a 69 anos, independente do uso de tamoxifeno, da positividade de receptores hormonais e do comprometimento ganglionar [62-64]. A incorporação dos taxanos (docetaxel e paclitaxel) que são inibidores mitóticos, aos regimes com antraciclina, melhorou a sobrevida livre de doença em pacientes com linfonodos comprometidos em relação a pacientes com linfonodos negativos [65-67]. Apesar da eficácia, esses antineoplásicos podem causar RAM (Quadro 3).

Quadro 3: RAM atribuídas aos antineoplásicos com frequência superior a 10%

Tipos	Antraciclina		Taxanos	
	doxorubicina	epirubicina	docetaxel	paclitaxel
Hematológicas	Leucopenia Trombocitopenia Anemia	Leucopenia Trombocitopenia	Leucopenia Trombocitopenia Neutropenia febril Netropenia	Trombocitopenia
Gastrintestinais	Naúsea Vômito Mucosite Diarréia	Naúsea Vômito Mucosite Diarréia	Naúsea Vômito Estomatite Anorexia	Naúsea Vômito
Dermatológicas	Alopécia Hiperpigmentação Tromboflebite	Alopécia Hiperpigmentação Tromboflebite	Hiperpigmentação	
Cardíacas	Cardiotoxicidade	Cardiotoxicidade		Cardiotoxicidade
Ginecológicas			Amenorréia Cistite	Amenorréia
Músculo- Esqueléticas				Mialgia Artralgia
Constitutivas				Febre

Adaptado de Solimando 2008; Chu e colaboradores 2009

Du e colaboradores (2002) realizaram um estudo de base populacional, usando dados do sistema *Medicare* dos Estados Unidos, com avaliação de 35.060 idosas (> 65 anos) diagnosticadas com câncer de mama em estágios de I a IV, no período de 1991 a 1996 [68]. Entre as pacientes, 4.134 realizaram quimioterapia e 9% dessas foram hospitalizadas no período de 6 meses após o diagnóstico por causa de RAM (febre, neutropenia, trombocitopenia, infecção, desidratação, anemia, delírio e outras reações não especificadas), sendo que a maioria das mesmas estava associada à quimioterapia com antraciclina. Entre as pacientes que não realizaram quimioterapia, a taxa de hospitalização por RAM foi de 0,5%. Estes dados foram corroborados por Hasset e colaboradores (2006), que utilizaram o banco de dados de uma empresa de seguro de saúde dos Estados Unidos para avaliar as reivindicações médicas de 7.052 mulheres com diagnóstico de câncer de mama no período de janeiro de 1998 a dezembro de 2002

[69]. Dentre estas pacientes, 3.526 (50%) receberam quimioterapia, envolvendo agentes alquilantes (58%), antraciclinas (51%), taxanos (25%) e antimetabólitos (18%). As mulheres que receberam quimioterapia foram mais hospitalizadas do que aquelas que não realizaram quimioterapia (61% versus 42%, $p < 0,001$) e apresentaram mais eventos adversos relacionados ao tratamento (16% versus 5%, $p < 0,001$). Dentre os eventos adversos identificados, destacam-se: infecção/ febre, neutropenia/trombocitopenia, anemia, sintomas constitutivos, desidratação, distúrbio eletrolítico, náusea, vômito, trombose profunda e embolia pulmonar. Russo e colaboradores (2006) utilizaram a mesma abordagem e analisaram a evolução de 3.317 mulheres com diagnóstico de câncer de mama (≤ 69 anos) na população de Milão (Itália) no período entre janeiro de 1999 e dezembro de 2002 [70]. Destas, 847 (25,5%) pacientes realizaram quimioterapia e 129 (15,2%) foram hospitalizadas por: infecção/febre, neutropenia/ trombocitopenia, anemia, distúrbios eletrolíticos, náusea/ vômitos/ diarreia, tromboflebite/ trombose venosa profunda e desnutrição. Finalmente, Jensen e colaboradores (2002) avaliaram prospectivamente o desenvolvimento de cardiotoxicidade em 120 mulheres com câncer de mama tratadas com epirrubicina. A cardiotoxicidade foi relacionada à dose cumulativa e, de acordo com uma estimativa atuarial, 59% dos pacientes experimentaram 25% de redução relativa na fração de ejeção do ventrículo esquerdo após três anos de tratamento com doses entre 850 a 1000 mg/m² [71].

No Sul da Índia, um estudo observacional prospectivo hospitalar, conduzido entre fevereiro de 2007 e julho de 2008, avaliou as RAM de 50 pacientes sob tratamento com protocolo FAC e 50 pacientes que fizeram o protocolo AC-P (doxorubicina, ciclofosfamida, intravenosa a cada 21 dias, seguido de radiação e paclitaxel) [72]. A hiperpigmentação, anemia, estomatite e diarreia foram mais incidentes no protocolo FAC enquanto leucopenia, mialgia, artralgia e neuropatia periférica predominaram no protocolo AC-P.

No Brasil, Gozzo (2008) avaliou retrospectivamente 72 prontuários de pacientes com diagnóstico de câncer de mama tratadas com quimioterapia, durante 2003 - 2006 [73]. Foram avaliados 558 ciclos de quimioterapia à base de epirrubicina e docetaxel, sendo 253 ciclos de quimioterapia neoadjuvante e 305 de adjuvante. Durante o tratamento quimioterápico, 16 pacientes (22,2%) foram hospitalizadas devido a RAM, totalizando 22 episódios. A neutropenia foi responsável por 13 (18%) entre os

hospitalizados, sendo 11 na quimioterapia neoadjuvante e duas na adjuvância. Na quimioterapia neoadjuvante ocorreram 59 eventos adversos hematológicos e 18 não-hematológicos, enquanto na quimioterapia adjuvante foram registrados 50 eventos adversos hematológicos e 25 não-hematológicos.

II. Justificativa

As reações adversas a medicamento (RAM) representam um conjunto de efeitos nocivos atribuído aos tratamentos medicamentosos, que podem ocorrer devido à susceptibilidade de cada indivíduo. As RAM representam um problema de saúde pública por estarem relacionadas ao aumento de morbidades, o que implica em maiores admissões hospitalares, tempo de permanência nos hospitais, diminuição da qualidade de vida dos pacientes e maiores custos institucionais e até óbito. Com isso, a segurança dos medicamentos é um assunto em constante discussão na área da Saúde Pública, pois os mesmos são essenciais para prevenção, cura e controle de doenças, além disso, é crescente a inserção de novos medicamentos no mercado o que está diretamente relacionado ao aumento de RAM.

As formas existentes de monitoramento das RAM incluem ensaios clínicos controlados (pré-comercialização) e de Farmacovigilância (pós-comercialização). Nos ensaios clínicos é possível determinar as RAM mais comuns, embora possuam limitações devido ao pequeno número de indivíduos avaliados, curto período do estudo e a falta de representatividade da população em geral. A notificação espontânea é a principal ferramenta da Farmacovigilância, mas não permite estimar a incidência das RAM, nem verificar importantes detalhes clínicos. Segundo a Organização Mundial de Saúde, métodos epidemiológicos são necessários para que as questões importantes da segurança dos medicamentos sejam conhecidas e melhoradas, sendo assim incorporados aos programas de vigilância pós-comercialização.

Alguns tratamentos medicamentosos podem causar RAM definidas na prática clínica e apresentarem maior gravidade, como no caso da quimioterapia antineoplásica. Esta apresenta efeitos citotóxicos inespecíficos e estreitas janelas terapêuticas o que se reflete em alta toxicidade. As RAM atribuídas aos antineoplásicos podem ocasionar a diminuição na qualidade de vida das pacientes, interrupção e atraso do tratamento, aumento de internações e de uso de terapias curativas, elevando os custos institucionais e a probabilidade de resistência ao tratamento e ocorrência de interações medicamentosas [17].

No câncer mama, a quimioterapia antineoplásica baseada em antraciclina e/ou taxanos tem contribuído para o aumento de sobrevida global e livre da doença [13]. Devido ao amplo uso de protocolos a base de antraciclina e/ou taxanos, é necessário o

conhecimento da probabilidade das RAM atribuídas a fim de investigar fatores associados à ocorrência dessas reações, para que favoreça a prevenção das mesmas.

III. Objetivos

1. Principal

Caracterizar a incidência de reações adversas do tratamento quimioterápico em uma coorte hospitalar de pacientes mulheres com câncer de mama no Rio de Janeiro.

2. Específicos

- Caracterizar a população de estudo quanto à suas características sócio-demográficas, clínicas e hábitos de vida;
- Determinar a incidência das RAM hematológicas e não-hematológicas em pacientes com câncer de mama que realizaram tratamento quimioterápico;
- Identificar fatores preditores independentes para a ocorrência de RAM no tratamento quimioterápico de pacientes com câncer de mama.

IV. MATERIAIS E MÉTODOS

1. Delineamento do estudo

Trata-se de duas coortes de pacientes com câncer de mama diagnosticadas e tratadas no Hospital do Câncer III/INCA, durante o período compreendido entre fevereiro de 2009 a setembro de 2011. Uma das coortes consistiu em série de casos de pacientes com indicação de quimioterapia neoadjuvante (coorte de neoadjuvância), e a outra se caracterizou por incluir pacientes com indicação de cirurgia curativa, com posterior tratamento adjuvante (coorte de adjuvância). As participantes do estudo fizeram parte do projeto “Polimorfismos genéticos e evolução clínica, resposta terapêutica e reações adversas em pacientes submetidas ao tratamento do câncer de mama”, aprovado pelos Comitês de Ética em Pesquisa do INCA e da FIOCRUZ (Anexos 1 e 2). Esse projeto teve o intuito de documentar a ocorrência das principais complicações associadas ao tratamento antineoplásico em pacientes com câncer de mama, e avaliar a influência de variáveis terapêuticas e clínicas, relacionadas ao tumor e ao indivíduo.

2. População e período do estudo

Foram elegíveis mulheres com diagnóstico de câncer de mama unilateral de estadiamento I a III, sem tratamento oncológico prévio, e apresentando indicação de tratamento quimioterápico neoadjuvante, ou em curso do tratamento. A coorte de adjuvância incluiu pacientes com diagnóstico de câncer de mama unilateral e não-metastático, indicação de tratamento cirúrgico curativo. O período de recrutamento da coorte de adjuvância foi de período de fevereiro/2009 a setembro/2011 e o da coorte de neoadjuvância foi de abril/2011 a setembro/2011.

O critério de exclusão foi a existência de solicitação de retirada da investigação por parte da paciente. Todas as pacientes que aceitaram participar da pesquisa assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

3. Coleta de dados

3.1. Dados sócio-demográficos e clínicos

Os dados sócio-demográficos e clínicos são oriundos de entrevistas realizadas com formulários específicos. Na coorte de neoadjuvância a primeira entrevista foi realizada antes ou durante o tratamento quimioterápico, e na coorte de adjuvância durante o período pré-operatório. As variáveis sócio-demográficas e clínicas analisadas na coorte, assim como suas respectivas definições, encontram-se apresentadas nos quadros 4 e 5.

Quadro 4: Variáveis sócio-demográficas analisadas na coorte de câncer de mama

Variável	Definição
Idade ao diagnóstico	Diferença entre a data de nascimento e a data o primeiro diagnóstico de câncer de mama no HCIII/INCA.
Cor de pele	As pacientes se autotranscritaram em branca, amarela, indígena, preta e outras, como é realizado pelo censo do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE).
Estado de nascimento	O Estado de nascimento da paciente.
Estado civil	Casada, companheira, solteira, viúva e divorciada.
Nível de escolaridade	Analfabeto, fundamental completo e incompleto, médio completo e incompleto, superior completo e incompleto.
Atividade profissional	Refere-se a ter uma ocupação profissional no momento do tratamento. A atividade profissional teve como referência a Classificação Brasileira das Ocupações (CBO – 2002 / Ministério do Trabalho e Emprego).

Quadro 5: Variáveis clínicas analisadas na coorte de câncer de mama

Variável	Definição
Idade da menarca	Idade da menarca.
Uso de contraceptivo hormonal	Uso ou não de contraceptivos hormonais orais e, o tempo de uso (anos).
Menopausa	Status de menopausa (Pré- ou pós- menopausa).
Tempo de vida fértil	Diferença entre a idade da menarca e idade da menopausa.
Uso e tempo de reposição hormonal	Pacientes na pós-menopausa que usaram terapia de reposição hormonal e, o tempo de uso (anos).
História familiar de câncer de mama (1° grau)	Histórico familiar de câncer de mama (mãe e/ ou irmã).
Tabagismo	Não fumantes (< 100 cigarros na vida), fumantes ativos (> 100 cigarros na vida e permanecem fumando), ex-fumantes (interromperam o fumo antes do tratamento).
Etilismo	Uso de bebidas alcoólicas de forma ocasional (nos fins de semana ou raramente), frequente (todos os dias ou 3 a 4 vezes por semana) e nunca.
Comorbidades	Auto-referida pela paciente o diagnóstico de alguma doença que preexiste com o câncer de mama e o uso de algum tratamento medicamentoso. As comorbidades foram classificadas conforme a CID-10 (Classificação Internacional de Doenças). A obesidade foi calculada baseada no cálculo do índice de massa corporal: não obeso: IMC < 30,0; obeso IMC ≥ 30,0.

Os dados histopatológicos foram obtidos a partir de biópsias (coorte de neoadjuvância) ou da avaliação da peça tumoral pós-cirúrgica (coorte de adjuvância). O estadiamento seguiu a Classificação de Tumores Malignos (TNM) [55].

3.2. RAM

As RAM hematológicas (Anexo 3) foram avaliadas para as pacientes das coortes de neoadjuvância e adjuvância, com base nos dados de contagem celular de hemogramas a cada ciclo de quimioterapia. As RAM avaliadas foram anemia, neutropenia, leucopenia

e trombocitopenia, segundo os critérios do *CTCAE v.2,0*. Como o hemograma é o procedimento da prática clínica adotado para verificar a recuperação do sistema hematopoiético, este foi realizado após 18 dias do início de cada ciclo.

As RAM não-hematológicas (Anexo 3) foram avaliadas para as pacientes da coorte de adjuvância, através de entrevistas (acompanhamento farmacoterapêutico) realizadas a cada ciclo de quimioterapia. As RAM avaliadas foram graduadas segundo os critérios do *CTCAE v.2,0* e os medicamentos pelo ATC (*Anatomical Therapeutic Chemical*). As RAM que apresentaram incidência superior a 10% nos graus 3 ou 4 (graves) foram consideradas clinicamente relevantes.

Para a revisão de estudos na literatura internacional que apresentassem dados de incidência das RAM atribuídas à quimioterapia antineoplásica a base de antraciclina e/ou taxanos em mulheres em estádios iniciais de câncer de mama, foi utilizada a base de dados *Pubmed* através do sistema de busca com a combinação dos descritores: ("*Docetaxel*" [Mesh] OR "*Doxorubicin*"[Mesh] OR "*Paclitaxel*"[Mesh] OR "*Epirubicin*"[Mesh]) AND ("*Antineoplastic Combined Chemotherapy Protocols/adverse effects*"[Mesh] OR "*Antineoplastic Combined Chemotherapy Protocols/toxicity*"[Mesh]) AND ("*Breast Neoplasms/drug therapy*"[Mesh] OR "*Breast Neoplasms/epidemiology*"[Mesh] OR "*Breast Neoplasms/therapy*"[Mesh]) NOT *metastatic*[Title/Abstract] AND ("*humans*"[MeSH Terms] AND "*female*"[MeSH Terms] AND (*Clinical Trial*[ptyp] OR *Classical Article*[ptyp])) AND (*English*[lang] OR *French*[lang] OR *German*[lang] OR *Italian*[lang] OR *Spanish*[lang]) AND *cancer*[sb] AND "2000/01/01"[PDat] : "2011/02/16"[PDat]).

A seleção procurou alcançar todos artigos que apresentassem dados de toxicidade de antraciclina e/ou taxanos na quimioterapia neoadjuvante e adjuvante, no período de 2000 a 2011, idiomas inglês e outros (francês, alemão, italiano e espanhol), tendo a busca resultado na identificação de 230 artigos. Após a leitura dos resumos, foram selecionados os artigos que apresentassem tratamento exclusivo com protocolos baseados em antraciclina e/ou taxanos. A etapa posterior foi a leitura integral dos artigos selecionados na primeira etapa, para averiguar os critérios de inclusão da revisão: dados de RAM, dados primários, graduação das RAM em graus leve a moderado (1 e 2) e graves (3 e 4), graduação segundo o *CTCAE*, e número amostral superior a 100 pacientes.

4. Análise dos dados

Primeiramente, foi realizado um estudo descritivo da população das coortes com medidas de tendência central, dispersão e distribuição de frequência para as contínuas e categóricas. Foi realizado o teste qui-quadrado e Fisher para avaliar diferenças das distribuições das variáveis categóricas e o teste de Mann-Whitney U para variáveis contínuas, considerando o p-valor com nível de significância de 5%.

As incidências das RAM foi calculada pelo método de Kaplan Meyer em cada fase do tratamento FAC/AC e docetaxel. As incidências das RAM foram comparadas entre as fases pelo teste de *log-rank* com p-valor sendo considerado estatisticamente significativo quando $p < 0,05$. Para comparação com outros estudos (revisão da literatura), os dados de incidência do nosso estudo foram comparadas às medianas de incidência das RAM dos estudos.

Foram estimados modelos com fatores preditores independentes para cada RAM considerada clinicamente relevante. Primeiramente, foi realizada a análise bivariada das variáveis categóricas com as RAM. Foram incluídos na análise medicamentos de uso regular que foram utilizados por mais do que 10% das pacientes. Para identificar os fatores preditores independentes para as RAM, um modelo de regressão logística não-condicional foi construído selecionando as variáveis que na análise bivariada apresentaram p-valor do teste de qui-quadrado de Wald $\leq 0,20$. O ajuste geral dos modelos foi feito testando a hipótese de que o modelo hipotetizado apresenta ajustamento aos dados com a função de verossimilhança, e que reflita a probabilidade de que o modelo estimado represente o conjunto de dados analisado. Para esse teste a verossimilhança (-2LL), tem uma distribuição qui-quadrado ($n - p$) correspondente aos graus de liberdade, n número de respondentes e p o número de parâmetros do modelo de Hosmer & Lemeshow [74].

Para gerenciamento do banco de dados e análises estatísticas, foi usado o Software SPSS (*Statistical Package for the Social Sciences*, versão 13).

V. Resultados

A tabela 1 apresenta o número de pacientes incluídas nas duas coortes prospectivas até setembro de 2011. A coorte de adjuvância foi iniciada em fevereiro/2009 e a de neoadjuvância em abril/2011, porque a proposta inicial do projeto “Polimorfismos genéticos e evolução clínica, resposta terapêutica e reações adversas em pacientes submetidas ao tratamento do câncer de mama” foi de avaliar as complicações do tratamento adjuvante, sendo depois ampliado com a inclusão do tratamento neoadjuvante. Com isso, o número de pacientes incluídas na coorte de adjuvância é quatro vezes maior do que da coorte de neoadjuvância. A mediana de mulheres recrutadas por mês foi de 31 na coorte de adjuvância, e de 28 na coorte de neoadjuvância. Em relação às pacientes que foram recrutadas e não foram inseridas nas coortes, houve dois casos de abandono de tratamento (não comparecimento ao hospital para continuidade do tratamento). Outras razões para não inclusão foram: mudança de conduta pelo médico especialista em decorrência de progressão da doença, sendo que na coorte de neoadjuvância quatro mulheres realizaram quimioterapia paliativa e na coorte de adjuvância três foram encaminhadas à quimioterapia neoadjuvante. Além disso, foram recrutadas mulheres com indicação de cirurgia diagnóstica (segmentectomia) e, após o laudo histopatológico, 23 casos foram considerados não malignos e 10 casos apresentavam doença contralateral. Além disso, houve recrutamento indevido em dois casos, que já haviam realizado tratamento oncológico prévio.

Na tabela 2, encontra-se descrita a distribuição das pacientes em relação ao primeiro tratamento neoadjuvante e adjuvante. Na coorte de adjuvância, uma paciente teve o seu pedido devidamente acolhido e foi excluída do estudo, e duas pacientes foram a óbito por infecção depois da cirurgia. Nas duas coortes, algumas pacientes ainda não tinham a definição da conduta terapêutica, porque aguardavam o resultado dos exames laboratoriais ou ainda se recuperavam da cirurgia. A quimioterapia foi o tratamento mais prescrito nas duas coortes. Na coorte de neoadjuvância, este foi um critério de elegibilidade. Na coorte de adjuvância, tal predominância possivelmente se deu pela alta prevalência de pacientes classificadas com risco de recorrência moderado (75%) ou elevado (21,7%).

Tabela 1: Formação das coortes prospectivas

Coorte	Pacientes	
	n	%
Neoadjuvância		
Indicação de neoadjuvância	129	100
Mudança de conduta terapêutica	4	3,1
Inclusão	125	96,9
Adjuvância		
Indicação de cirurgia curativa	535	100
Abandono de tratamento	2	0,4
Mudança de conduta terapêutica	3	0,6
Cirurgia	530	100
Ausência de malignidade	23	4,3
Câncer de mama contralateral	10	1,9
Tratamento oncológico prévio	2	0,4
Inclusão	495	93,4

Tabela 2: Seguimento clínico das coortes

Coorte	Pacientes	
	n	%
Neoadjuvância	125	100
Aguardando definição de conduta	12	9,6
Quimioterapia	113	90,4
Adjuvância	495	100
Exclusão solicitada	1	0,2
Obito	2	0,4
Aguardando definição de conduta	3	0,6
Radioterapia	29	5,9
Acompanhamento periódico	36	7,3
Radioterapia + Hormonioterapia	58	11,7
Hormonioterapia	76	15,4
Quimioterapia	290	58,6

* Seguimento compreendido entre inclusão em cada coorte e definição de conduta terapêutica inicial

A tabela 3 apresenta os dados sócio-demográficos nas duas coortes. A mediana de idade na coorte de neoadjuvância foi menor do que na coorte de adjuvância. Nas duas coortes, aproximadamente 40% das pacientes designaram sua cor de pele como branca, e a maioria nasceu no estado do Rio de Janeiro. Observa-se que, na coorte de neoadjuvância, a porcentagem de mulheres casadas foi menor do que na coorte de adjuvância. Quanto ao nível de escolaridade, houve um predomínio de nível médio (41,6%) para a coorte de neoadjuvância e de nível fundamental (44,4%) na coorte de

adjuvância. Nas duas coortes, mais da metade das pacientes não tinha atividade profissional e dentre as que a relataram, houve predomínio da área de serviços.

A distribuição das pacientes quanto às características clínicas está descrita na tabela 4. Em ambas as coortes, a maioria das pacientes já se apresentava em status pós-menopausa, sendo a frequência maior na coorte de adjuvância, de acordo com a maior faixa etária nessa coorte. Aproximadamente 10% das pacientes fumavam durante o tratamento e cerca de 2% consumiam bebidas alcoólicas frequentemente. Cerca de 80% das pacientes apresentavam alguma comorbidade. As comorbidades que apresentaram prevalência igual ou superior a 10% na coorte de neoadjuvância e adjuvância foram: hipertensão arterial sistêmica (44,1 e 47,1% respectivamente), obesidade (36,0 e 35,9%), diabetes *mellitus* (12,6 e 10,0%) e gastrite (12,6 e 10,0%). Não houve registro de doenças intercorrentes, surgidas durante o tratamento quimioterápico.

Tabela 3: Dados sócio-demográficos

Características	Neoadjuvante N = 113		Adjuvante N = 290		p-valor ^a
	n	%	n	%	
Idade ao diagnóstico					0,001
20 - 39	24	21,2	22	7,6	
40 - 59	64	56,6	175	60,3	
60 - 79	25	22,1	93	32,1	
Mediana	52		55		< 0,001^b
Mínima - máxima	24 - 73		26 - 77		
Cor de pele					0,094
Branca	42	37,2	128	44,4	
Parda	41	36,3	96	33,3	
Preta	14	12,4	44	15,3	
Outras	16	14,1	20	6,9	
Estado de Nascimento					0,360
Rio de Janeiro	87	77,0	211	72,7	
Paraíba	7	6,2	11	3,8	
Minas Gerais	4	3,5	19	6,6	
Outros ^c	15	13,3	49	16,9	
Estado Civil					0,038
Casada/Companheira	50	44,2	155	53,6	
Solteira	39	34,5	65	22,5	
Viúva	13	11,5	25	8,7	
Divorciada/Separada	11	9,8	44	15,2	
Nível de Escolaridade					0,476
Médio	47	41,6	95	33,2	
Fundamental	44	38,9	127	44,4	
Superior	19	16,9	56	19,6	
Analfabeto	3	2,6	8	2,8	
Atividade Profissional					0,107
Não	62	56,9	141	50,5	
Sim	47	43,1	138	49,5	
Serviços	21	19,3	57	20,4	0,803
Ciências e das artes	9	8,3	29	10,4	
Produção de bens e serviços industriais	6	5,5	16	5,7	
Técnicos de nível médio	5	4,6	6	2,2	
Serviços administrativos	4	3,7	15	5,4	
Outros ^d	3	2,8	15	5,4	

^a Teste qui-quadrado (Mantel-Haenszel) ou teste exato de Fisher bilateral (número de pacientes inferior a 5).

^b Teste Mann-Whitney U; c Agrupados os estados com frequência inferior a 3%.

^d Atividade profissional sem classificação segundo a classificação brasileira de ocupação (CBO).

Em negrito o p-valor estatisticamente significativo ($p < 0,05$).

Tabela 4: Dados clínicos

Características	Neoadjuvante N = 113		Adjuvante N = 290		p-valor ^a
	n	%	n	%	
Menopausa					0,069
Pré	49	43,4	91	33,6	
Pós	64	56,6	180	66,4	
Idade (mediana)	49		49		0,958 ^b
Mínima - máxima	34 - 60		22 - 59		
Tabagismo	n	%	n	%	0,929
Ex-fumantes	26	23,0	71	24,7	
Fumantes	12	10,6	31	10,8	
Etilismo	n	%	n	%	0,711
Ocasional ^c	48	43,2	134	47,5	
Frequente ^d	2	1,6	6	2,1	
Comorbidade	n	%	n	%	0,146
Não	26	23,4	47	17,0	
Sim	85	76,6	229	83,0	

^a Teste qui-quadrado (Mantel-Haenszel) ou teste exato de Fisher bilateral

^b Teste Mann-Whitney U; ^c Nos finais de semana ou raramente

^d Todos os dias ou 3 a 4 vezes por semana.

Quanto aos dados histopatológicos, observa-se que existem diferenças entre as coortes quanto ao status de receptor hormonal, grau tumoral e estadiamento, exceto para tipo histológico e status de HER-2 (Tabela 5).

A tabela 6 apresenta os protocolos prescritos para as pacientes do nosso estudo. Observa-se que, em ambas as coortes, o protocolo quimioterápico mais frequentemente prescrito foi FAC-T(H). Esse dado confirma que a quimioterapia padrão para o câncer de mama em estádios iniciais na coorte analisada foi baseada em doxorrubicina e docetaxel no INCA.

Tabela 5: Dados histopatológicos

Características	Neoadjuvante N = 113		Adjuvante N = 290		p-valor ^a
	n	%	n	%	
Tipo histológico					0,163
Carcinoma ductal invasivo	106	95,5	257	89,2	
Carcinoma ductal in situ	1	0,9	14	4,9	
Carcinoma lobular invasivo	4	3,6	13	4,5	
Carcinoma invasivo (ductal e lobular)	0	0,0	4	1,4	
Status receptor hormonal					< 0,001
RE+ ou RP+	72	66,7	238	84,1	
RE- e RP-	36	33,3	45	15,9	
Status HER-2					0,655
Negativo	74	79,6	214	81,7	
Positivo	19	20,4	48	18,3	
Grau tumoral					0,004
1	6	7,7	38	14,5	
2	46	59,0	99	37,8	
3	26	33,3	125	47,7	
Estadiamento					< 0,001
0	0	0,0	14	5,2	
I	0	0,0	80	29,9	
II	9	20,5	132	49,3	
III	35	79,5	42	15,7	
Tamanho tumoral (cm)					< 0,001
Tis (<i>in situ</i>)	0	0,0	14	5,4	
T1 (≤ 2 cm)	0	0,0	119	45,9	
T2 (> 2 cm e ≤ 5 cm)	8	17,4	132	51,0	
T3 (> 5 cm)	14	30,4	7	2,7	
T4 (extensão torácica/pele)	24	52,2	1	0,4	
Status linfonodal					< 0,001
N0	9	19,6	168	58,7	
N1	27	58,7	76	26,6	
N2	8	17,4	26	9,1	
N3	0	0,0	16	5,6	

^aTeste qui-quadrado (Mantel-Haenszel) ou teste exato de Fisher bilateral (número de pacientes inferior a 5)

Tabela 6: Protocolos quimioterápicos

Protocolos	Neoadjuvante N = 113		Adjuvante N = 290	
	n	%	n	%
FAC-T(H)	77	68,1	183	63,1
FAC	26	23,0	35	12,1
FAC-P(H)	0	0,0	9	3,1
AC	0	0,0	42	14,5
Outros	10	8,8	21	7,2

FAC-T(H): 5-fluorouracil 500 mg/m², doxorubicina 50 mg/m² e ciclofosfamida 500 mg/m² (IV) no 1º dia, 3 ciclos a cada 21 dias, seguido de docetaxel 100 mg/m² (IV) no 1º dia, 3 ciclos a cada 21 dias (trastuzumab concomitante ou em sequência em pacientes com status HER-2 positivo); **FAC:** 5-fluorouracil 500 mg/m², doxorubicina 50 mg/m² e ciclofosfamida 500 mg/m² (IV) no 1º dia, 6 ciclos a cada 21 dias; **FAC-P(H):** 5-fluorouracil 500 mg/m², doxorubicina 50 mg/m² e ciclofosfamida 500 mg/m² (IV) no 1º dia, por 4 ciclos a cada 21 dias, seguido por paclitaxel 80 mg/m² (IV) no 1º dia, 3 ciclos a cada 21 dias (trastuzumab concomitante ou em sequência em pacientes com status HER-2 positivo); **AC:** doxorubicina 60 mg/m² e ciclofosfamida 600 mg/m² (IV) no 1º dia, por 4 ciclos a cada 21 dias. **Outros:** inclui os protocolos D(H)-FAC; DC(H): 75 mg/m² e ciclofosfamida 600 mg/m², 4 ciclos a cada 21 dias; DCFM: 5-fluorouracil 500 mg/m², doxorubicina 50 mg/m² e ciclofosfamida 600 mg/m², 4 ciclos a cada 21 dias; DCFM+T: 5-fluorouracil 500 mg/m², doxorubicina 50 mg/m² e ciclofosfamida 600 mg/m², 4 ciclos a cada 21 dias, seguido de docetaxel 100 mg/m², 3 ciclos a cada 21 dias.

A tabela 7 apresenta a incidência acumulada para as RAM hematológicas na quimioterapia neoadjuvante por fases do tratamento. Quanto às RAM de graus leve ou moderado, a anemia foi a RAM mais incidente em ambas as fases. Na fase FAC, a neutropenia grave teve maior incidência (9,3%). Na comparação com dados de incidência das RAM hematológicas de três estudos selecionados na revisão da literatura internacional (Tabela 8), observa-se que as incidências das reações do nosso estudo são, em geral, inferiores as dos estudos selecionados [75-77].

Tabela 7: Incidência acumulada das RAM hematológicas na quimioterapia neoadjuvante

RAM	FAC N = 98				T (docetaxel) N = 76		
	1-2		3-4		1-2		3-4
	%	IC95%	%	IC95%	%	IC95%	%
Anemia	59,4	48,8 - 70,0	1,7	0,0 - 5,0	84,3	74,9 - 93,7	0,0
Leucopenia	18,8	10,8 - 26,8	1,1	0,0 - 3,3	1,3	0,0 - 3,8	0,0
Neutropenia	12,4	5,3 - 19,5	9,3	3,0 - 15,6	0,0		0,0
Trombocitopenia	1,1	0,0 - 3,3	0,0		0,0		0,0

Tabela 8: Incidência de RAM hematológicas (graus 3-4) em função da quimioterapia neoadjuvante (estudos selecionados)

RAM	Antraciclina		Antraciclina+Taxano (em associação)		
	N _{artigos}	%	N _{artigos}	%	(mín - máx)
Anemia	1 ^a	1,0	3 ^{b-c}	5,0	3,3 - 6,6
Leucopenia	1 ^a	26,0	3 ^{b-c}	69,9	56,1 - 80,7
Neutropenia			3 ^{b-c}	43,4	42,1 - 79,0
Trombocitopenia	1 ^a	2,0	3 ^{b-c}	2,7	2,3 - 4,4

%. incidência mediana dos estudos; (**mín-máx**): incidência mínima e máxima; **a** AC (60/mg/m² em bolus por IV no 1º dia, 6 ciclos a cada 21 dias; **b** TAC (75/50/500 mg/m² por

A tabela 9 apresenta as incidências das RAM hematológicas na quimioterapia adjuvante. Os resultados das incidências foram similares aos da quimioterapia neoadjuvante. Na tabela 10, estão descritos os dados de RAM hematológicas graves de 12 estudos selecionados na revisão da literatura internacional [78-91], nos quais leucopenia e neutropenia apresentam incidência mais elevada que a observada em nosso estudo. Esta heterogeneidade resulta provavelmente do fato de que os exames laboratoriais nos estudos clínicos controlados tenham sido realizados no período do nadir, diferentemente da nossa investigação, na qual o hemograma foi realizado no período de recuperação, pois seguiu a rotina de avaliação para o ciclo seguinte de quimioterapia. Apesar dessa diferença no desenho dos estudos, observa-se que a incidência de neutropenia grave na fase FAC/AC do o nosso estudo foi similar à mediana dos estudos clínicos.

Tabela 9: Incidência das RAM hematológicas na quimioterapia adjuvante

RAM	FAC/AC N = 266				T (docetaxel) N = 171			
	1-2		3-4		1-2		3-4	
	%	IC95%	%	IC95%	%	IC95%	%	IC95%
Anemia	38,3	32,2 - 44,4	0,0		71,7	64,8 - 78,6	0,0	
Leucopenia	18,0	13,3 - 22,7	0,9	0,0 - 2,1	3,6	0,7 - 6,5	1,2	0,0 - 3,0
Neutropenia	13,1	8,6 - 17,6	10,9	7,0 - 14,8	1,2	0,0 - 2,8	1,3	0,0 - 3,1
Trombocitopenia	0,8	0,0 - 1,8	0,0		0,0		0,0	

Tabela 10: Incidência de RAM hematológicas graves (graus 3-4) em função da quimioterapia adjuvante (estudos selecionados)

RAM	Antraciclina			Antraciclina + Taxano (em associação)			Antraciclina -Taxano (em sequência)		
	N _{artigos}	%	(mín - máx)	N _{artigos}	%	(mín - máx)	N _{artigos}	%	(mín - máx)
Anemia	8 ^{a-i}	1,1	0,0 - 16,5	4 ^{l-p}	1,6	1,0 - 29,0	1 ^r	1,0	
Leucopenia	4 ^{c,f,i}	5,0	3,0 - 9,0	2 ^{l-n}	73,5	63,4 - 84,1	1 ^r	48,0	
Neutropenia	8 ^{a-k}	11,1	1,3 - 60,9	5 ^{l-q}	45,5	0,0 - 70,2	3 ^{r-t}	28,1	6,9 - 57,0
Trombocitopenia	6 ^{a-b,e,f,i}	1,0	0,0 - 14,1	4 ^{l-p}	2	0,8 - 24,1	1 ^r	1,0	

%: incidência mediana dos estudos; (mín-máx): incidência mínima e máxima; **a** FEC (500/100/500mg/m2 por IV no 1º dia, 6 ciclos a cada 21 dias; **b** FEC (500/50/500 mg/m2 por IV no 1º dia, 6 ciclos a cada 21 dias); **c** FAC (500/50/500 mg/m2 por IV no 1º dia, 6 ciclos a cada 21 dias; **d** FEC (500/50/500mg/m2 por IV no 1º dia, 3 ciclos a cada 21 dias; **e** FEC 75 mg/m2 (IV), 60 mg/m2 (IV) e 75 mg/m2 (VO) no 1º-8º dia; **f** FEC (600/60/600 mg/m2 por IV no 1º dia, a cada 14 dias; **g** epirrubicina 30 mg/m2, 6 semanas; **h** 5-fluorouracil 500 mg/m2 no 1º-8º dia, epirrubicina 50 mg/m2 e ciclofosfamida 500 mg/m2 (IV) no 1º dia; **i** FEC (600/60/600 mg/m2 por IV no 1º dia, a cada 21 dias); **j** doxorubicina 75 mg/m2 (IV) em bolus, a cada 21 dias; **k** FEC (500/75/500 mg/m2 por IV no 1º dia, 3 ciclos a cada 21 dias; **l** TAC (75/50/500 mg/m2 por IV no 1º dia, cada 21 dias; **m** EP (90/175 mg/m2 por IV no 1º dia, 4 ciclos a cada 21 dias); **n** TAC (75/50/500 mg/m2 por IV no 1º dia, 3 ciclos a cada 21 dias; **o** EC (120/830 mg/m2 por IV, 6 ciclos a cada 14 dias) e paclitaxel 175 mg/m2, 4 ciclos a cada 21; **p** ACP (60/600/175 mg/m2 por IV, 4 ciclos a cada 14 dias; **q** AP (60 mg/m2, em bolus, e paclitaxel 200 mg/m2 por IV no 1º dia, a cada 21 dias); **r** EC-P (90/600 mg/m2 por IV no 1º dia, 4 ciclos), seguido de paclitaxel 175 mg/m2, 4 ciclos; **s** FEC (500/100/500mg/m2 por IV no 1º dia, 3 ciclos a cada 21 dias), seguido de docetaxel 100 mg/m2, 3 ciclos de 21 dias; **t** AC-P (60/600 mg/m2 4 ciclos a cada 21 dias), seguido de paclitaxel 175 mg / m2 4 ciclos a cada 21 dias

A tabela 11 apresenta a incidência das RAM não-hematológicas leves a moderadas na quimioterapia adjuvante. Dentre as 29 reações avaliadas, as RAM dermatológicas (alopecia e hiperpigmentação) e gastrointestinais (mucosite, náusea, constipação e anorexia) foram as mais incidentes, acometendo mais de 50% das pacientes, em ambas as fases.

Comparando-se a ocorrência de RAM de grau leve a moderado entre as fases FAC e docetaxel, observa-se maior diversidade de RAM e, em geral, maior incidência acumulada na fase docetaxel, com diferença significativa pra 13 RAM:

hiperpigmentação (74,5% vs. 59,1%; $p < 0,001$), anorexia (68,9% vs. 52,9%; $p = 0,002$), alteração das unhas (62,1% vs. 37,4%; $p < 0,001$), diarreia (53,8% vs. 24,8%; $p < 0,001$), mialgia (52,6% vs. 28,3%; $p < 0,001$), artralgia (51,1% vs. 29,8%; $p < 0,001$), perda de memória (50,4% vs. 27,2%; $p < 0,001$), sensação de arrepios (43,7% vs. 26,4%; $p < 0,001$), dor abdominal (40,5% vs. 23,9%; $p < 0,001$), prurido (35,3% vs. 24,3%; $p = 0,018$), zumbido (30,4% vs. 18,8%; $p = 0,009$), reações das mãos-pés (24,8% vs. 18,8%; $p < 0,001$), febre (24,5% vs. 12,6%; $p = 0,002$). Dentre as 29 reações avaliadas, apenas cinco apresentaram maior incidência na fase FAC/AC: cefaléia (70,7% vs. 35,1%; $p = 0,001$), náusea (66,6% vs. 50,5%; $p = 0,012$), tontura (65,9% vs. 33,3%; $p = 0,032$), constipação (64,3% vs. 53,5%; $p = 0,049$) e fadiga/ fraqueza (60,3% vs. 38,1%; $p = 0,002$).

A tabela 12 apresenta a distribuição das RAM não hematológicas graves em cada fase de tratamento. As RAM graves mais incidentes foram as RAM músculo-esqueléticas e neurológicas, com destaque para fadiga/fraqueza, que foi a RAM grave mais frequente em ambas as fases, com incidência acumulada de 87,0% ao fim do tratamento FAC-T. As RAM que acometeram mais de 10% das pacientes em ambas as fases foram, respectivamente: fadiga/fraqueza (33,1%; 74,8%); cefaleia (27,8%; 10,0%); mucosite (26,9%; 12,4%), constipação (18,7%; 10,8%), tontura (18,1%; 15,2%), pirose (17,4%; 14,6%) e náusea (17,2%; 14,7%).

Na fase de docetaxel, houve incidência acima de 10% de RAM graves para: mialgia (41,8%), artralgia (36,9%), dor abdominal (22,8%), diarreia (13,0%) e dispnéia (10,9%).

Comparando-se as fases quanto à incidência de RAM graves, a fase de docetaxel apresentou maiores incidências em relação à fase FAC para: fadiga/ fraqueza (74,9% vs. 33,1%, respectivamente, $p < 0,001$), mialgia (41,8% vs. 6,0; $p < 0,001$), artralgia (36,9% vs. 8,7%; $p < 0,001$); dor abdominal (22,8% vs. 6,8%; $p < 0,001$); diarreia (13,0% vs. 2,4%; $p < 0,001$).

Tabela 11: Incidência acumulada de RAM não hematológicas (graus 1-2) em função da quimioterapia adjuvante

RAM	FAC/AC			T (docetaxel)			FAC-T(H)		
	N	%	IC95%	N	%	IC95%	N	%	IC95%
DERMATOLÓGICAS									
Alopécia	259	99,6	98,8 - 100	164	97,0	94,3 - 99,7	169	100	
Hiperpigmentação	259	59,1	52,6 - 65,6	164	74,5	67,4 - 81,2	168	80,6	74,3 - 86,9
Alteração nas unhas	259	37,4	31,1 - 43,7	164	62,1	54,1 - 70,1	168	69,4	61,8 - 77,0
Prurido	259	24,8	19,1 - 30,4	164	35,3	27,5 - 43,1	168	44,2	36,2 - 52,2
Reação mãos-pés	259	23,9	18,2 - 29,6	164	56,7	48,5 - 64,9	169	62,7	54,9 - 70,5
Eritema multiforme	259	18,8	13,7 - 23,9	164	24,8	17,7 - 31,9	166	33,3	25,7 - 40,9
GASTRINTESTINAIS									
Mucosite	212	84,9	77,1 - 92,7	137	52,8	44,0 - 61,6	141	66,5	57,3 - 75,7
Naúsea	259	66,2	59,7 - 72,7	164	50,5	42,6 - 58,3	167	72,1	64,3 - 79,9
Constipação	259	64,3	58,0 - 70,6	164	53,5	45,3 - 61,7	169	64,7	56,5 - 72,9
Anorexia	259	52,9	46,4 - 59,4	164	68,9	61,3 - 76,5	168	77,3	70,2 - 84,4
Pirose	259	35,2	29,1 - 42,3	164	35,4	27,8 - 43,0	169	40,3	32,1 - 48,5
Vômito	259	27,7	21,8 - 33,6	164	37,5	29,5 - 45,5	166	48,7	40,5 - 56,9
Diarreia	259	24,8	19,1 - 30,5	164	53,8	45,4 - 62,2	169	62,6	54,4 - 70,8
Dor abdominal	259	23,9	18,4 - 29,4	164	40,5	32,5 - 48,5	169	44,3	35,7 - 52,9
NEUROLÓGICAS									
Cefaleia	212	70,7	58,9 - 82,5	137	35,1	26,3 - 43,9	137	42,5	33,5 - 51,5
Tontura	212	65,9	52,9 - 78,8	137	33,3	25,1 - 41,5	137	39,6	30,6 - 48,6
Neuropatia periférica	259	35,2	28,0 - 41,4	164	45,8	37,6 - 54,0	169	47,1	39,1 - 55,1
Perda de memória	259	27,2	21,3 - 33,1	164	50,4	42,2 - 58,6	170	47,8	39,6 - 56,0
Confusão	259	21,5	16,2 - 26,8	164	36,8	29,0 - 44,6	171	39,3	31,5 - 47,1
MÚSCULO-ESQUELÉTICAS									
Fadiga/Fraqueza	255	60,3	53,2 - 67,4	168	38,1	28,1 - 48,1	170	45,5	34,5 - 56,5
Mialgia	212	28,3	21,6 - 35,0	137	52,6	42,0 - 63,2	140	54,2	43,2 - 65,2
Artralgia	212	29,8	22,9 - 36,7	137	51,1	41,3 - 60,9	141	50,7	40,3 - 61,1
RESPIRATÓRIAS									
Tosse	212	29,0	22,3 - 35,7	137	30,9	22,3 - 39,5	137	42,5	33,7 - 51,3
Dispneia	254	17,3	12,4 - 22,2	164	20,3	13,6 - 27,0	170	24,2	17,1 - 31,3
CONSTITUTIVAS									
Arrepio/Calafrio	212	26,4	20,1 - 32,7	137	43,7	34,5 - 52,9	137	45,6	36,6 - 54,6
Febre	259	12,6	8,3 - 16,9	164	24,5	17,4 - 31,6	164	32,7	25,3 - 40,1
RENAIS									
Cistite	259	21,7	16,2 - 27,2	164	18,9	12,6 - 25,2	169	26,8	19,9 - 33,7
OTOLÓGICAS									
Zumbido	259	18,8	13,7 - 23,9	164	30,4	22,9 - 37,8	168	38,7	21,4 - 36,0
Perda de audição	153	3,4	0,5 - 6,3	139	9,8	4,7 - 14,9	156	11,9	6,4 - 17,4

Em destaque as RAM com incidência superior a 50%, em ambas as etapas

Tabela 12: Incidência acumulada de RAM não hematológicas (graus 3-4) em função da quimioterapia adjuvante

RAM	FAC/AC			T (docetaxel)			FAC-T(H)		
	N	%	IC95%	N	%	IC95%	N	%	IC95%
DERMATOLÓGICAS									
Prurido	259	0,9	0,0 - 2,2	164	2,9	0,2 - 5,6	168	3,2	0,06 - 6,3
Reação mãos-pés	259	1,0	0,0 - 2,4	164	2,3	0,0 - 4,8	169	2,6	0,0 - 5,5
Eritema multiforme	259	0,0		164	0,0		166	0,0	
GASTRINTESTINAIS									
Mucosite	212	26,9	15,6 - 38,2	137	12,4	5,9 - 18,9	141	27,5	16,9 - 38,0
Náusea	259	17,2	10,5 - 23,8	164	14,7	8,0 - 21,4	167	38,2	25,2 - 51,1
Constipação	259	18,7	11,8 - 25,6	164	10,8	4,7 - 16,9	169	26,5	16,9 - 36,1
Anorexia	259	4,1	1,0 - 7,2	164	3,5	0,0 - 7,2	168	6,3	0,8 - 11,8
Pirose	259	17,4	12,0 - 22,9	164	14,6	8,7 - 20,5	169	24,9	17,0 - 32,7
Vômito	259	4,4	1,7 - 7,1	164	3,0	0,1 - 5,9	166	7,3	2,8 - 11,8
Diarreia	259	2,4	0,2 - 4,6	164	13,0	6,5 - 19,5	169	16,8	9,0 - 24,6
Dor abdominal	259	6,8	3,5 - 10,1	164	22,8	15,2 - 30,4	169	28,3	20,0 - 36,5
NEUROLÓGICAS									
Cefaleia	212	27,8	11,3 - 44,2	137	10,0	3,8 - 16,0	137	16,4	8,1 - 24,6
Tontura	212	18,1	5,7 - 30,4	137	15,2	8,1 - 22,3	137	20,4	11,6 - 29,2
Neuropatia periférica	259	1,7	0,0 - 3,7	164	4,6	0,9 - 8,3	169	4,3	0,6 - 8,0
Perda de memória	259	5,3	2,0 - 8,6	164	8,5	3,0 - 14,0	170	8,3	3,2 - 13,4
Confusão	259	1,6	0,0 - 3,4	164	1,6	0,0 - 3,7	171	3,2	0,06 - 6,3
MÚSCULO-ESQUELÉTICAS									
Fadiga/Fraqueza	255	33,1	25,3 - 40,9	168	74,9	66,1 - 83,7	170	87,0	79,5 - 94,4
Mialgia	212	6,0	2,3 - 9,7	137	41,8	31,6 - 52,0	140	46,9	35,5 - 58,3
Artralgia	212	8,7	4,0 - 13,4	137	36,9	26,7 - 47,1	141	42,2	31,0 - 53,4
RESPIRATÓRIAS									
Tosse	212	2,5	0,1 - 4,9	137	2,4	0,0 - 5,7	137	4,6	0,4 - 8,7
Dispneia	254	8,9	5,2 - 12,6	164	10,9	5,6 - 16,2	170	17,2	10,7 - 23,7
CONSTITUTIVAS									
Arrepio/Calafrio	212	0,0		137	0,0		137	0,0	
Febre	259	0,0		164	0,0		168	0,0	
RENAIS									
Cistite	259	1,4	0,0 - 3,0	164	1,8	0,0 - 4,3	169	3,9	0,4 - 7,4
OTOLÓGICAS									
Zumbido	259	2,3	0,3 - 4,3	164	2,2	0,0 - 4,7	168	2,2	0,0 - 4,7
Perda de audição	153	0,7	0,0 - 2,1	164	0,0		164	3,4	0,5 - 6,3

Em destaque as RAM com incidência superior ou igual a 10%.

A tabela 13 apresenta as medianas de incidência de RAM não hematológicas graves entre 19 estudos [78-83, 85-88, 90-96], nos quais apenas oito RAM não hematológicas foram descritas. Comparando os nossos dados com estas oito RAM relatadas na literatura, observa-se similaridade apenas para a incidência de náusea/vômito. Todas as demais apresentaram maior incidência no nosso estudo do que o evidenciado nos estudos clínicos.

Tabela 13: Incidência de RAM não hematológicas graves (graus 3-4) em função da quimioterapia adjuvante (estudos selecionados)

RAM	Antraciclina			Antraciclina+Taxano			Antraciclina-Taxano		
	N _{artigos}	%	(mín - máx)	N _{artigos}	%	(mín - máx)	N _{artigos}	%	(mín - máx)
GASTRINTESTINAIS									
Náusea/Vômito	12 ^{a-l}	22,5	5,0 - 34,7	6 ^{n-t}	7,0	5,5 - 14,2	3 ^{u-y}	11,2	6,0 - 22,0
Mucosite	8 ^{a,c,f,i,h,l,m}	2,3	0,0 - 5,2	3 ^{n-p}	4,8	2,0 - 5,2	2 ^{u,v}	6,0	2,0 - 10,0
Dor abdominal	1 ⁱ	2,0		1 ⁿ	4,6				
Diarreia	7 ^{a,f,i,j,k,h,l,m}	1,5	0,0 - 4,8	5 ^{n-o,q-t}	4,0	1,2 - 6,0	1 ^v	1,0	
NEUROLÓGICAS									
Cefaleia							1 ^u	14,0	
MÚSCULO-ESQUELÉTICAS									
Fadiga/Fraqueza	3 ^{d,j,k,h}	1,6	1,0 - 3,0	1 ^o	7,1				
Artralgia/Mialgia	1 ^a	6,2					1 ^u	7,0	
RESPIRATÓRIAS									
Dispneia				1 ^o	3,2		1 ^u	6,0	

%; incidência mediana dos estudos; (mín-máx): incidência mínima e máxima; **a** FEC (600/75/900 mg/m2, 9 ciclos a cada 21 dias); **b** FEC (500/100/500 mg/m2 por IV no 1º dia, 6 ciclos a cada 21 dias); **c** 5-fluorouracil 500 mg/m2 no 1º-8º dia, epirubicina 50 mg/m2 e ciclofosfamida 500 mg/m2 (IV) no 1º dia; **d** EC (60/500 mg/m2 por IV no 1º dia, a cada 21 dias); **e** FEC (500/50/500 mg/m2 por IV no 1º dia, 6 ciclos a cada 21 dias); **f** epirubicina 30 mg/m2, 6 semanas; **g** FEC (500/75/500 mg/m2 por IV no 1º dia, 3 ciclos a cada 21 dias); **h** FEC (500/50/500mg/m2 por IV no 1º dia, 3 ciclos a cada 21 dias); **i** AC (60/600 por IV no 1º dia, 4 ciclos a cada 21 dias); **j** FEC (600/60/600 mg/m2 por IV no 1º dia, a cada 14 dias); **k** FEC (600/60/600 mg/m2 por IV no 1º dia, a cada 21 dias); **l** FEC 75 mg/m2 (IV), 60 mg/m2 (IV) e 75 mg/m2 (VO) no 1º-8º dia; **m** FAC (500/50/500 mg/m2 por IV no 1º dia, 6 ciclos a cada 21 dias); **n** AT (50/75 por IV no 1º dia, 4 ciclos a cada 21 dias); **o** TAC (75/50/500 mg/m2 por IV no 1º dia, cada 21 dias); **p** EP (90/175 mg/m2 por IV no 1º dia, 4 ciclos a cada 21 dias); **q** TAC (75/50/500 mg/m2 por IV no 1º dia, 3 ciclos a cada 21 dias); **r** ACP (60/600/175 mg/m2 por IV, 4 ciclos a cada 14 dias); **s** ECP (120/830 mg/m2 por IV, 6 ciclos a cada 14 dias) e paclitaxel 175 mg/m2, 4 ciclos a cada 21; **t** TAC (100/60/600 mg/m2 por IV, 4 ciclos a cada 21 dias); **u** AC-P (37,5 mg/m2 no 1-2º dia/2000 mg/m2 no 1º dia/ 175 mg/m2 no 1º dia); **v** EC-P (90/600 mg/m2 por IV no 1º dia, 4 ciclos), seguido de paclitaxel 175 mg/m2, 4 ciclos; **x** FEC (500/100/500mg/m2 por IV no 1º dia, 3 ciclos a cada 21 dias), seguido de docetaxel 100 mg/m2, 3 ciclos de 21 dias; **z** AT (60/60 mg/m2 por IV, 4 ciclos a cada 21 dias); **y** AP (60 mg/m2, em bolus, e paclitaxel 200 mg/m2 por IV no 1º dia, a cada 21 dias)

As RAM graves, que apresentaram incidência igual ou superior a 10% em uma das fases do protocolo, foram consideradas clinicamente relevantes e selecionadas para a avaliação de fatores preditores independentes. Inicialmente, tais RAM consideradas clinicamente relevantes foram analisadas quanto à distribuição de ocorrência dos diferentes graus nas fases FAC/AC (Figura 2) e docetaxel (Figura 3), de forma a avaliar a melhor forma de definir os grupos categóricos e, em especial, como considerar as RAM intermediárias ou moderadas (grau 2). O perfil de distribuição das diferentes RAM apresenta grande diversidade e não sugere um padrão com uma distinção clara das categorias a serem analisadas. Considerando a importância clínica que as RAM moderadas podem ter e a sua ocorrência em maior frequência que as RAM graves, as categorias de desfecho para a análise multivariada foram definidas como “RAM graus 0-1” versus “RAM graus 2-4”.

O modelo de regressão logística foi estimado para avaliar em que medida as variáveis independentes contribuem para a ocorrência das RAM em cada uma das fases do protocolo. As variáveis analisadas são descritas no Quadro 6, e a seleção dos

medicamentos para a análise bivariada baseou-se na prevalência de uso (Anexo 4). Foram incluídos aqueles que apresentaram prevalência igual ou superior a 10% nas fases de FAC/AC e docetaxel, e que são de uso regular pela paciente – omeprazol (15,9%; 16,6%), hidroclorotiazida (15,9%; 12,9%), captopril (13,5%; 19,0%), atenolol (11,6%; 11,0%) diazepam (12,0%; 11,0%).

Outros medicamentos que apresentaram prevalência igual ou superior a 10% nas duas fases foram: amoxicilina + clavulanato (10,4%; 14,1%), paracetamol (14,3%; 19,0%). Na fase de docetaxel, houve prevalência maior do que 10% também para: loperamida (18,4%), filgrastima (15,3%), ciprofloxacino (17,2%), tenoxicam (11,7%), tramadol (12,3%) e paracetamol + codeína (12,9%).

Quadro 6: Fatores incluídos na análise bivariada

Variável	Fator
Idade	≤ 55 anos <i>versus</i> 55 anos
Cor da pele	Branca <i>versus</i> Não-branca
Estado civil	(solteira/viúva/divorciada) <i>versus</i> (casada/companheira)
Nível de escolaridade	(analfabeto/fundamental/médio) <i>versus</i> ensino superior
Atividade profissional	Não <i>versus</i> Sim
Status de menopausa	Pré-menopausa <i>versus</i> Pós-menopausa
Estadiamento	(0 – II) <i>versus</i> III
Omeprazol	Não <i>versus</i> Sim
Hidroclorotiazida	Não <i>versus</i> Sim
Captopril	Não <i>versus</i> Sim
Atenolol	Não <i>versus</i> Sim
Diazepam	Não <i>versus</i> Sim
Trastuzumab	Não <i>versus</i> Sim (Somente para a fase docetaxel)
Hipertensão arterial sistêmica	Não <i>versus</i> Sim
Diabetes mellitus	Não <i>versus</i> Sim
Obesidade	Não <i>versus</i> Sim
Tabagismo	(Não fumantes/ex-fumantes) <i>versus</i> fumantes
Etilismo	(Nunca/ocasional) <i>versus</i> frequente

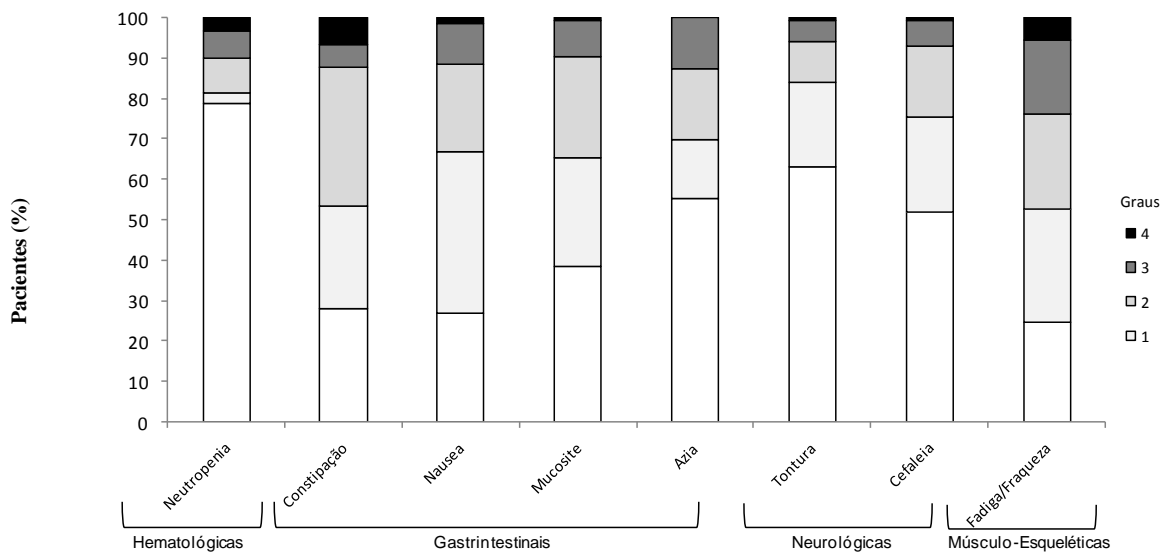


Figura 2: Distribuição das pacientes quanto aos graus de toxicidade das RAM na fase FAC/AC

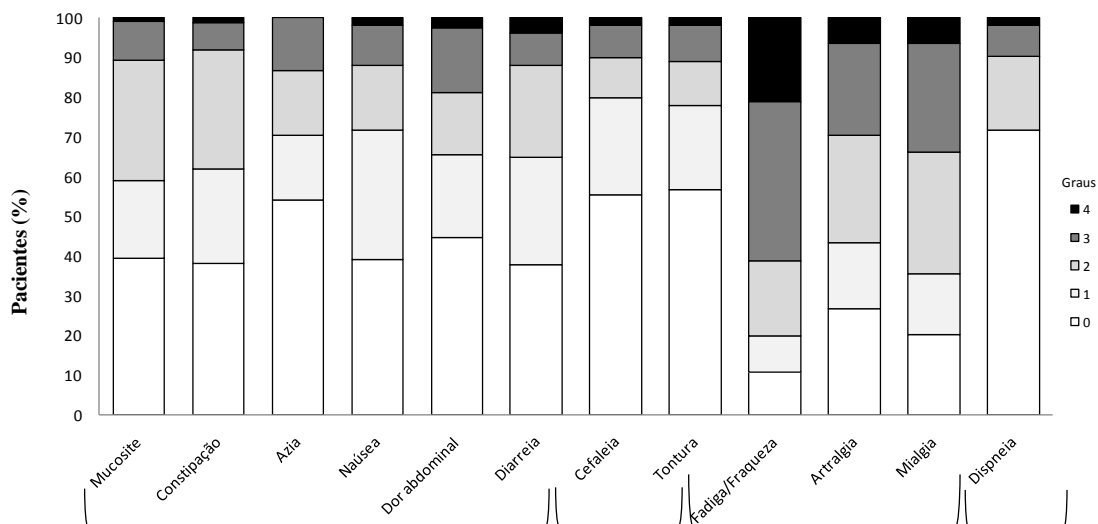


Figura 3: Distribuição das pacientes quanto aos graus de toxicidade das RAM na fase de docetaxel

As análises bivariadas dos fatores preditores independentes para a ocorrência de RAM moderadas a graves foram realizadas para as fases FAC/AC (Anexo 5) e docetaxel (Anexo 6). Em seguida, foram selecionados os fatores que apresentaram associação com $p < 0,20$ (teste Wald) para construção do modelo final para cada uma das fases do protocolo, apresentados para FAC/AC (Tabela 14) e docetaxel (Tabela 15).

Com relação à fase FAC/AC, a obesidade foi o único fator independente encontrado para neutropenia, com efeito protetor. Com relação à ocorrência de pirose, a obesidade foi um fator predisponente, assim como o etilismo frequente, enquanto a pós-menopausa foi um fator de proteção. Para cefaléia, a pós-menopausa e a presença de hipertensão arterial sistêmica foram fatores protetores. Os modelos para pirose e cefaléia revelaram adequação de acordo com o teste Hosmer & Lemeshow (pirose: $p = 0,732$) e (cefaleia: $p = 0,616$).

Tabela 14: Modelo final com os preditores independentes para as RAM moderadas a graves na fase FAC/AC

Fatores	Neutropenia	Pirose	Cefaleia
	OR (IC95%)	OR (IC95%)	OR (IC95%)
Status de menopausa			
Pré* vs Pós		0,5 (0,3 - 0,9)	0,5 (0,2 - 0,9)
Hipertensão			
Não* vs Sim			0,3 (0,2 - 0,8)
Obesidade			
Não* vs Sim	0,3 (0,1 - 0,6)	2,2 (1,2 - 4,1)	
Etilismo			
(Nunca/raramente)* vs Frequentemente		2,5 (1,2 - 5,0)	
p-valor**		0,732	0,616
* Referência			
** p-valor Hosmer & Lemeshow			

Com relação à fase docetaxel, as pacientes analfabetas e com nível fundamental apresentaram menor chance de apresentar constipação moderada a grave do que as pacientes com nível médio e superior. No caso da ocorrência de pirose, a pós-menopausa foi um fator protetor. Para a cefaléia moderada a grave, foram encontrados dois fatores preditores independentes: hipertensão e tabagismo, com adequação do

modelo pelo teste Hosmer & Lemeshow ($p = 0,236$). Com relação à tontura, a obesidade foi um fator de risco e, com relação à artralgia, e o etilismo frequente foi um fator predisponente.

Tabela 15: Modelo final com os fatores preditores independentes para as RAM moderadas a graves na fase docetaxel

Fatores	Constipação	Pirose	Cefaleia	Tontura	Artralgia
	OR (IC95%)	OR (IC95%)	OR (IC95%)	OR (IC95%)	OR (IC95%)
Nível de escolaridade (Médio/Superior)* vs Analfabeto/Fundamental	0,4 (0,2 - 0,8)				
CLÍNICOS					
Status de menopausa Pré* vs Pós		0,3 (0,2 - 0,7)			
Hipertensão Não* vs Sim			0,3 (0,1 - 0,8)		
Obesidade Não* vs Sim				3,1 (1,3 - 7,2)	
HÁBITOS DE VIDA					
TABAGISMO (Não/ex-fumante)* vs Fumante			3,3 (1,3 - 8,5)		
ETILISMO (Nunca/raramente)* vs Frequentemente					4,4 (1,7 - 11,6)
p-valor**			0,236		
* Referência					
** p-valor Hosmer&Lemeshow					

VI. Discussão

Este trabalho é um estudo epidemiológico realizado com objetivo de descrever a incidência das RAM por gravidade em uma amostra de pacientes em tratamento quimioterápico para câncer de mama. Adicionalmente, o estudo buscou também identificar possíveis fatores associados à ocorrência dessas RAM, a fim de subsidiar medidas de prevenção. Esse estudo difere dos ensaios clínicos controlados, pois avalia a probabilidade de ocorrência de RAM sem seleção das pacientes por características sócio-demográficas, clínicas e hábitos de vida, isto é, representa uma amostra sequencial de pacientes com câncer de mama em estádios iniciais tratadas em um centro de referência para a atenção oncológica (INCA). A proposta desta investigação não consistiu na identificação de novas reações ou estabelecer a casualidade na ocorrência das mesmas, uma vez que foram selecionadas as RAM descritas na literatura com frequência superior ou igual a 10% em ensaios clínicos controlados [43, 44].

A escolha das RAM como objeto de estudo resulta do fato de serem estas consideradas um problema de saúde pública, relacionado a qualquer tratamento medicamentoso [5, 17]. O estudo das RAM atribuídas à quimioterapia antineoplásica foi baseado no risco que elas representam nesse tratamento, devido à citotoxicidade inespecífica e estreita janela terapêutica dos antineoplásicos [15, 43, 44]. A quimioterapia à base de antraciclina e taxanos foi escolhida para objeto de estudo porque constitui o tratamento mais comumente empregado na terapia medicamentosa do câncer de mama, já que contribui para o aumento significativo da sobrevida livre da doença e a sobrevida global [62-67].

No nosso estudo, foram incluídas apenas as pacientes que realizaram quimioterapia exclusiva com o intuito de evitar a sobreposição de RAM causadas por radioterapia ou endocrinoterapia, o que poderia levar à superestimação dos resultados.

Quanto à distribuição das variáveis sócio-demográficas da coorte de neoadjuvância, a mediana de idade (52 anos) foi similar à mediana de idade de uma meta-análise sobre quimioterapia neoadjuvante com o protocolo FAC-T (51,3 anos) [97]. Na coorte de adjuvância, a mediana de idade (55 anos) foi maior em relação aos dados de 11 ensaios clínicos controlados com quimioterapia adjuvante à base de antraciclina e/ou taxano, que descreveram medianas de idade entre 42,6 e 54 anos [80, 81, 84, 86, 88, 91, 93-95, 98, 99]. Essa diferença pode ser devida à inclusão de 20 pacientes (6,9%) com idade

superior ou igual 70 anos, o que tipicamente não acontece em ensaios clínicos controlados, dado o receio de toxicidade grave nessa faixa etária [100].

Em relação à cor da pele, a distribuição das coortes correspondeu aos dados do censo realizado pelo IBGE (2009) na região Sudeste, que apontam a cor branca como a mais prevalente [101]. Quanto ao nível de escolaridade, o censo (IBGE, 2009) indica que as mulheres com idade igual ou superior a 15 anos na região Sudeste têm, em média, oito anos de estudo, o que corresponde ao ensino fundamental incompleto. Na coorte de adjuvância, a prevalência foi de 44,4% para o nível fundamental, mas na coorte de neoadjuvância o nível mais prevalente foi o ensino médio (41,6%) o que pode ser influenciado pelo menor tamanho amostral. Em relação ao estado civil, nossos resultados indicam distribuição semelhante à observada por Martins e colaboradores (2009) em estudo com 52 pacientes brasileiras em tratamento quimioterápico para câncer de mama [102]. No nosso estudo, mais da metade das pacientes, nas duas coortes, não possuía atividade profissional no momento do tratamento. Esse dado não permite avaliar quantas pacientes foram afastadas do trabalho por conta do diagnóstico da doença, porque os dados foram coletados no momento do diagnóstico e esta informação não foi incluída na entrevista. Portanto, só é possível aferir que, dentre aquelas que possuem atividades profissionais, a maioria é da área de serviços, o que segundo a CBO (2010) são atividades não complexas e que não requerem aplicação de conhecimentos profissionais obtidos por formação de escolas técnicas ou de nível superior [103].

Quanto aos dados clínicos, mais da metade das pacientes das duas coortes já se encontravam na pós-menopausa (neoadjuvância: 56,6%; adjuvância: 66,4%). Essa prevalência está relacionada com a faixa etária das pacientes, já que a menopausa acontece geralmente entre 48 e 50 anos de idade [104]. Com relação aos hábitos de vida, aproximadamente 25% das pacientes apresentaram história prévia de tabagismo e 11% eram fumantes ativas, prevalência esta concordante com dados da pesquisa *Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico* (VIGITEL-2010), segundo a qual a frequência de mulheres ex-fumantes no Brasil é de aproximadamente 20%, e 13% de fumantes ativas [105]. Quanto ao etilismo, a prevalência encontrada para as coortes foi de aproximadamente 45% para uso ocasional e 2% para uso frequente, o que difere dos dados do *I Levantamento Nacional Sobre Os Padrões De Consumo De Álcool Na População Brasileira*, realizado em 2007 e que aponta uso ocasional de 28% e uso frequente de 13% entre as mulheres

[106]. Essa diferença pode ser decorrente de modificação dos hábitos de consumo em função da doença ou das perspectivas do tratamento, embora não seja possível descartar uma tendenciosidade por parte das pacientes durante as entrevistas, subnotificando consumo de bebidas alcoólicas.

Com relação à presença de comorbidades, a hipertensão arterial sistêmica foi a mais prevalente nas duas coortes (44,1% na neoadjuvância e 47,1% na adjuvância). Estas prevalências apresentam magnitude similar àquela descrita por Passos e colaboradores (2006) que estimou que a hipertensão acomete 41% das mulheres brasileiras adultas (31 a 64 anos), e a Pereira e colaboradores (2009) em estudo sobre fatores de risco cardiovasculares na população brasileira acima de 50 anos [107, 108]. Outro estudo brasileiro, realizado por Martins e colaboradores (2009), com o foco em pacientes com câncer de mama e tratamento quimioterápico, encontrou também prevalência de hipertensão em 40,0% [102].

O diabetes *mellitus* apresentou prevalência de aproximadamente 10% nas duas coortes, o que está de acordo com dados de Sartorelli & Franco (2003), em um estudo multicêntrico realizado em 1992, envolvendo nove cidades do Brasil, no qual observou-se uma prevalência de 9,7% (IC95% 7,7% – 12,1%) [109]. Martins e colaboradores (2009), também indicaram prevalência semelhante para diabetes *mellitus* (13,5%) [102]. Quanto à obesidade, a prevalência foi de aproximadamente 36% nas duas coortes. Esse dado foi maior do que o encontrado na pesquisa do IBGE (2002-2003), que indicou prevalência de 21,8% para mulheres na faixa etária de 55 a 64 anos. A obesidade pode ser mais prevalente em mulheres com câncer de mama, porque é um fator de risco para câncer de mama em mulheres na pré- e pós-menopausa [110].

Quanto às características da doença, o tipo histológico predominante foi o carcinoma ductal infiltrante (95% na coorte de neoadjuvância, e 89,2% na coorte de adjuvância). De acordo com a literatura, os carcinomas invasivos são os mais frequentes e possuem variados fenótipos morfológicos e tipos histopatológicos específicos. O carcinoma ductal invasivo (CDI) é o tipo histológico mais frequente, correspondendo a 80% dos casos de câncer de mama [111-113]. O CDI possui característica histológica diversificada, o que lhe confere diferentes resultados biológicos, portanto são subdivididos com base em características microscópicas. A graduação nuclear é o método mais utilizado para classificar o CDI, os núcleos das células tumorais são comparados aos das células epiteliais mamárias normais, e os tumores são classificados como: bem diferenciados (grau 1), medianamente diferenciados (grau 2) ou pouco

diferenciados (grau 3) [114]. A distribuição dos graus histológicos na coorte de neoadjuvância foi semelhante à observada previamente por von Minckwitz e colaboradores (2008) [76]. Com relação à coorte de adjuvância, a distribuição dos graus histológicos foi similar à relatada por diversos autores [78, 79, 82, 85, 87, 88, 91, 94].

As características clínicas do câncer de mama são determinadas através do estadiamento da doença. Segundo a União Internacional Contra o Câncer (UICC), a classificação do câncer de mama é realizada por três categorias: tamanho tumoral (T), comprometimento linfonodal (N) e metástase à distância (M) (Anexo 7). A avaliação das três categorias é realizada por exame físico e diagnóstico por imagem [115]. A classificação do estadiamento com a extensão do comprometimento axilar do câncer de mama é o fator prognóstico mais bem estabelecido para sobrevida global e livre da doença, pois reflete o potencial metastático da doença [116]. Pelo critério de inclusão adotado nas duas coortes, não foram elegíveis pacientes com estágio IV (metástase à distância). Como a quimioterapia neoadjuvante é indicada com o intuito de reduzir o tumor e a extensão cirúrgica [13, 14], é de se esperar que haja diferença na distribuição do perfil histopatológico entre as duas coortes, sobretudo quanto à distribuição do tamanho tumoral. A distribuição do tamanho tumoral na coorte de neoadjuvância foi semelhante à descrição de Mazouni e colaboradores (2007) em uma meta-análise de sete estudos envolvendo quimioterapia neoadjuvante com FAC [97]. A distribuição do tamanho tumoral na coorte de adjuvância foi semelhante ao relato de diversos ensaios clínicos [78, 80, 85, 86, 88, 90, 91].

Na prática clínica, existem marcadores tumorais que possuem valor prognóstico: o receptor de estrogênio (RE), receptor de progesterona (RP) e receptor de HER-2 [116]. As distribuições observadas no nosso estudo são semelhantes às descritas por outros autores para os três receptores em pacientes sob quimioterapia neoadjuvante [75-77], bem como para os receptores hormonais [82, 86, 91, 94, 96] e para HER-2 [87, 90, 91, 94] em pacientes sob quimioterapia adjuvante.

O protocolo FAC-T foi o mais frequente, já que foi estabelecido no INCA como tratamento padrão para quimioterapia adjuvante e neoadjuvante [61]. Avaliando a descrição dos protocolos dos 19 estudos selecionados na revisão da literatura internacional [78-83, 85-88, 90-96], observa-se maior frequência de uso de epirrubicina (protocolos E, FEC, EC, EC-P, FEC-T, TEC e EP), em comparação ao uso de doxorrubicina (protocolos A, FAC, AC-P, TAC, AT e AP). Tal preferência pela epirrubicina deve-se à sua comprovada atividade terapêutica em carcinoma avançado de

mama, equivalente à da doxorubicina, com menor toxicidade hematológica e cardíaca [80], resultando, portanto, em melhor índice terapêutico. A maioria dos estudos desta revisão foi realizado nos Estados Unidos, onde o protocolo à base de epirrubicina é o tratamento quimioterápico de primeira linha para câncer de mama inicial [60].

No nosso estudo, a ocorrência de RAM hematológicas foi baseada nos resultados dos hemogramas realizados durante o tratamento quimioterápico, especificamente no momento de recuperação da mielosupressão (≥ 18 dias), porque a rotina do INCA é realizar os hemogramas nesse período, para avaliar se as pacientes podem se submeter a um novo ciclo. Dessa forma, os dados de incidência refletem a frequência de pacientes que não se recuperaram da mielosupressão. A neutropenia grave foi a RAM hematológica mais incidente na fase FAC/AC nas coortes de neoadjuvância (9,3%) e de adjuvância (10,9%) e tais valores são semelhantes aos observados em ensaios clínicos envolvendo quimioterapia neoadjuvante [75-77] ou adjuvante [78-91].

Quanto ao resultado dos possíveis fatores associados à neutropenia, a única variável encontrada foi a obesidade, que parece apresentar um efeito protetor para o desenvolvimento daquela RAM. No INCA, a individualização da dose dos antineoplásicos é realizada pela superfície corporal [61]. Apesar deste ajuste que toma em consideração a altura e a massa corporal, há mudanças fisiológicas relacionadas à obesidade, que são capazes de alterar o padrão de distribuição e eliminação dos fármacos [117]. Em obesos, há aumento do débito cardíaco, do tamanho dos órgãos, da quantidade e da proporção de tecido adiposo e do volume sanguíneo, com mudanças na concentração plasmática de proteínas transportadoras de fármacos [118]. Tais alterações podem modificar a concentração livre do fármaco, podendo culminar em diferenças na toxicidade e na eficácia do tratamento. Rosner e colaboradores (1996) avaliaram a influência da obesidade sobre a toxicidade do tratamento quimioterápico com o protocolo FAC, e encontraram maior incidência de toxicidade hematológica grave (grau ≥ 3) em não-obesas (51%) do que em obesas (47%) [119].

Quanto às RAM não hematológicas, as entrevistas foram realizadas a cada ciclo de quimioterapia adjuvante, enquanto as pacientes recebiam a infusão na Central de Quimioterapia do HCIII/INCA. As perguntas eram relativas às toxicidades ocorridas no ciclo anterior. Além disso, para minimizar o esquecimento, as pacientes recebiam um formulário para preenchimento domiciliar. Foi inevitável a sensibilização das pacientes quanto à informação oferecida, pois as mesmas eram entrevistadas mais de uma vez, além de receberem orientações do médico oncologista e da enfermagem quanto ao risco

da quimioterapia, o que faz parte da rotina de atendimento. É possível, portanto, que tenha ocorrido alguma supervalorização durante os relatos das pacientes, gerando uma superestimação das incidências acumuladas ou da intensidade das RAM. Tal limitação pode ser considerada como uma fragilidade inerente ao desenho do estudo. De forma semelhante, é possível que, em estudos clínicos ou na rotina da prática clínica, haja subestimação de RAM consideradas sem gravidade. De acordo, a maior parte dos estudos clínicos faz referência somente às RAM hematológicas, consideradas limitantes.

As reações músculo-esqueléticas foram as RAM não hematológicas graves mais incidentes do nosso estudo, sendo a fadiga/fraqueza a mais incidente em ambas as fases (33,1% em FAC/AC e 74,8% em docetaxel). A incidência encontrada no nosso estudo foi superior à descrita nos ensaios clínicos selecionados da revisão da literatura, que apresentam um valor máximo 7,1% [84, 85, 88, 93]. A discrepância observada entre a incidência do nosso estudo para fadiga/fraqueza e os estudos selecionados pode ser explicada pelas diferentes formas que são utilizadas para descrever essa reação ("cansado, débil, extenuado, esgotado, farto, pesado ou lento") o que pode levar à subjetividade do diagnóstico [120]. Além disso, o próprio câncer pode causar fadiga/fraqueza e outros fatores como ansiedade, depressão, anemia, má qualidade do sono, angústia, e menores níveis de atividade física podem causar sensações interpretadas como fadiga/fraqueza decorrente da quimioterapia [121]. No nosso estudo, nenhum fator avaliado foi associado com fadiga/fraqueza moderada a grave. Portanto, pela alta incidência dessa reação no nosso estudo e pela diminuição da qualidade de vida que ela pode causar, é necessário avaliar medidas de prevenção para essa reação, como o estímulo à atividade física [122].

Mialgia e artralgia grave apresentaram incidências de 41,8% e 36,9%, nas fases FAC/AC e docetaxel, respectivamente. Dois estudos selecionados apresentaram incidência de aproximadamente 7,0% para mialgia/artralgia com uso de antraciclina e antraciclina+taxano [92, 96]. No nosso estudo, nenhum fator avaliado apresentou associação com mialgia. Embora seja descrito que a dexametasona propicie a ocorrência de mialgia e artralgia [123], não foi possível avaliar tal associação porque todas as pacientes fazem uso desse tratamento antiemético, o que pode ter contribuído para a alta incidência encontrada. O etilismo foi um preditor independente para a ocorrência de artralgia moderada a grave na fase de docetaxel. As pacientes que relataram uso frequente de bebida alcoólica apresentaram risco quatro vezes maior de apresentar artralgia em relação às pacientes abstinentes ou que usavam de forma ocasional.

Em relação as RAM gastrintestinais, a constipação grave teve incidência acima de 10% nas fases FAC/AC e docetaxel. No INCA, como uma medida de prevenção, todas as pacientes recebem orientações dos profissionais de saúde quanto à ocorrência da constipação, e são estimuladas a incorporar a ingestão de fibras e de óleo mineral na alimentação. Um preditor independente encontrado para a ocorrência de constipação moderada a grave, na fase de docetaxel, foi o nível de escolaridade. As pacientes analfabetas e com escolaridade de nível fundamental apresentaram menor chance (OR: 0,4 IC95% 0,2 – 0,8) de apresentar constipação do que as pacientes com nível médio e superior. O nosso estudo não avaliou os hábitos alimentares e nem a aderência das pacientes às orientações e, portanto, não é possível inferir a causa para tal proteção aparente.

Náuseas e vômitos são as RAM mais bem estabelecidas na prática oncológica como atribuídas aos antineoplásicos, sendo esses agentes, portanto, classificados quanto ao potencial emetogênico²: alto (> 90%), moderado (30% - 90%), baixo (10% - 30%) e muito baixo (< 10%) [124]. São adotados tratamentos antieméticos à base de antagonistas de serotonina e corticóides, baseado no potencial emetogênico, sendo o vômito mais controlável do que a náusea [125]. No nosso estudo, todas as pacientes receberam terapia de suporte antiemética baseada em ondansetrona e dexametasona durante o tratamento, porque doxorubicina e ciclofosfamida (< 1500mg/m²) possuem potencial emetogênico moderado. Nas duas fases do tratamento, houve um controle maior de vômito grave (FAC/AC: 4,4%; docetaxel: 3,0%) do que de náusea grave (FAC/AC: 17,2%; docetaxel: 14,7%). Em relação os estudos selecionados na revisão da literatura, a grande faixa de variação da incidência de náusea/vômito grave pode ser devido aos diferentes protocolos utilizados, além de diferenças na terapia de suporte antiemético.

A mucosite grave foi mais incidente na fase FAC/AC (26,9%) do que na fase de docetaxel (12,4%) e ambos os resultados foram maiores do que nos estudos selecionados na revisão [78, 80, 82, 86-88, 91-94, 96]. Essa diferença pode ser devida a diferenças de práticas de higiene oral individual, e de prevalência de doença periodontal, o que não foi avaliado no nosso estudo [126].

² Frequência de indivíduos que apresentam náusea e vômito sem o uso de antieméticos

A pirose moderada a grave na fase FAC/AC teve três preditores independentes: menopausa, obesidade e etilismo. As pacientes na pós-menopausa apresentaram menor chance de apresentar pirose moderada a grave em ambas as fases do protocolo. Na fase do climatério, a paciente pode sofrer alterações no trato digestivo que não apresentam relação direta com o hipoestrogenismo e, devido a mudanças de hábitos ou uso de medicamentos, as mulheres na pós-menopausa podem apresentar pirose controlada diferentemente das pacientes da pré-menopausa (Brasil, 2008). Quanto à obesidade, as pacientes obesas apresentaram chance duas vezes maior de apresentar pirose moderada a grave do que as pacientes não-obesas. Trujillo-Benavides e Rojas-Vargas (2010) verificaram maior prevalência de pirose em 320 pacientes obesos (61,6% mulheres) do que em pacientes com peso normal ou sobrepeso [127]. O etilismo frequente também foi um fator de risco para a ocorrência de pirose. Zhang e colaboradores (2010) relataram associação entre o consumo de álcool e a infecção por *Helicobacter pylori* (OR = 9,05, IC 95%: 1,05-77,98) [128], o que pode ser um fator predisponde à ocorrência de pirose.

No caso da cefaléia moderada a grave, durante a fase FAC/AC, a menopausa foi um fator aparentemente protetor. No climatério, é possível que ocorram sintomas neuropsíquicos que atenuem a intensidade ou a percepção da cefaléia. Além da menopausa, a hipertensão foi um fator protetor para cefaléia, nas fases FAC/AC e docetaxel. A hipertensão tem uma relação inversa com cefaléia e os normotensos são mais propícios a relata-la, embora não seja comprovada a associação entre o uso de anti-hipertensivos e a ocorrência de cefaléia [129]. O tabagismo foi um fator de risco para cefaléia moderada a grave na fase de docetaxel: as pacientes fumantes ativas apresentaram chance três vezes maior de apresentar essa RAM, provavelmente em decorrência da toxicidade da nicotina [130]

A tontura moderada a grave foi maior nas pacientes obesas, com chance três vezes maior das pacientes obesas apresentarem essa RAM. Uma eventual explicação para a obesidade ser um fator de risco para tontura seria o uso de tratamentos anorexiantes (anfepramona, femproporex e sibutramina) [131], que não tenham sido relatados durante o acompanhamento farmacoterapêutico.

VII. Conclusão

Nesta investigação, foi possível evidenciar a existência de fatores preditores independentes para algumas RAM hematológicas e não-hematológicas, incidentes no decurso do tratamento quimioterápico antineoplásico em pacientes com câncer de mama.

Foi observada heterogeneidade na incidência de RAM hematológicas entre as fases de antraciclina e a fase de taxanos. A neutropenia foi a RAM hematológica grave mais incidente na fase de antraciclina, tanto na quimioterapia neoadjuvante como na adjuvante, sendo que a obesidade foi um aparente fator de proteção para a ocorrência de neutropenia moderada a grave na quimioterapia adjuvante. Neste caso, é necessária a discussão da implantação de profilaxia ou a redução de dose para as pacientes que apresentaram neutropenia no ciclo anterior.

As reações músculo-esqueléticas foram as RAM não-hematológicas graves mais incidentes, sendo a fadiga/fraqueza a mais incidente, seguida de mialgia e artralgia. Essas reações acarretam impacto na qualidade de vida das pacientes, embora sejam reações de diagnóstico subjetivo. Portanto, é necessário que os profissionais de saúde avaliem o surgimento destas RAM no curso do tratamento do câncer de mama, para que com isso sejam adotadas medidas profiláticas e de suporte, em uma abordagem multidisciplinar (médico, enfermeiro, farmacêutico, fisioterapeuta e psicólogo).

As reações gastrointestinais fazem parte das RAM graves que apresentaram mais de 10% de incidência. Apesar de serem conhecidas na prática clínica e serem usualmente adotadas medidas profiláticas, elas continuam a afetar as pacientes. Portanto, com os fatores preditores identificados no nosso estudo, é possível que subgrupos de pacientes sejam mais bem assistidos pelos profissionais de saúde.

Com isso, é importante considerar-se a necessidade da organização e implantação de um sistema de busca ativa de reações adversas em centros de atenção oncológica, bem como a criação de um banco de dados com informações das pacientes sobre sua ocorrência. Estes bancos de dados permitirão avaliar, prevenir ou minimizar a ocorrência de RAM no curso do tratamento quimioterápico das neoplasias da mama, contribuindo assim para um mais rápido restabelecimento das condições de saúde desta pacientes e de sua qualidade de vida.

VIII. Referências

1. Wilkins, M.R., Kendall M.J., & Wade O.L., *William Withering and digitalis, 1785 to 1985*. Br Med J (Clin Res Ed), 1985. **290**(6461): p. 7-8.
2. Routledge, P., *150 years of pharmacovigilance*. Lancet, 1998. **351**(9110): p. 1200-1.
3. Peters, A.J., Thompson R.H.S., King, A.J., et al., *The treatment of post-arsphenamine jaundice with sulphur-containing amino-acids*. QJM, 1945. **14**(1): p. 35-56.
4. World Health Organization. *Safety of medicines: a guide to detecting reporting adverse drug reactions*. In: WHO Policy Perspectives on medicines. Geneva: 2002.
5. World Health Organization. *International drug monitoring: the role of national centres*. Tech Rep Ser 1972: p. 498.
6. World Health Organization. *The selection of essential medicines*. In: Policy Perspectives on medicines. Geneva: 2002.
7. Leite, S.N., M. Vieira, & A.P. Veber, *Estudos de utilização de medicamentos: uma síntese de artigos publicados no Brasil e América Latina*. Ciência & Saúde Coletiva, 2008. **13** (sup): p. 793-802.
8. Davies, E.C., et al., *Adverse drug reactions in hospitals: a narrative review*. Curr Drug Saf, 2007. **2**(1): p. 79-87.
9. Rissato, M.A.R., Romano-Lieber N.S., & Lieber R.R., *Terminologia de incidentes com medicamentos no contexto hospitalar*. Cad. Saúde Pública, 2008. **24**(9): p. 1965-1975.
10. Edwards, I.R. & Aronson J.K., *Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management*. Lancet, 2000. **356**(9237): p. 1255-9.
11. World Health Organization, *The importance of pharmacovigilance*. Editora: The Uppsala Monitoring Centre, 2002.
12. Nies, A.S., *Princípios da terapêutica*. In: Goodman & Gilman, *As bases farmacológicas da terapêutica* (10ª ed). Rio de Janeiro: Editora: McGraw-Hill, 2005. p. 35-50.
13. Burstein, H., Harris J.R., *Adjuvant chemotherapy*. In: DeVita V.T., Lawrence T. S., Rosenberg S. A., *Cancer: Principles & Practice of Oncology* (8ª ed). Editora: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins, 2009. p. 1637-39.

14. INCA. *Quimioterapia*. 2012. In: http://www.inca.gov.br/conteudo_view.asp?id=101. Acessado em 07 de fevereiro de 2012.
15. Chabner, B.A., et al., *Antineoplásicos*. In: Goodman & Gilman, *As bases farmacológicas da terapêutica* (10ª ed). Rio de Janeiro: Editora: McGraw-Hill, 2005. p. 1041-1096.
16. Shulman, J.I., Shulman S., & Haines A.P., *The prevention of adverse drug reactions--a potential role for pharmacists in the primary care team?* J R Coll Gen Pract, 1981. **31**(228): p. 429-34.
17. Magalhães, S. M. S. & Carvalho W. S. *Reações adversas a medicamento*. In: Gomes, M.J.V.M. & Reis A.M.M., *Uma abordagem em Farmácia. Hospitalar, in Ciências Farmacêuticas* (10ª ed). São Paulo: Editora: Atheneu, 2011. p. 125-146.
18. Beard, K. & Lee A., *Introdução*. In: Lee A., *Reações adversas a medicamentos* (2ª ed). Porto Alegre: Editora: Artmed, 2009. p. 21.
19. Ström BL . *What is pharmacoepidemiology?* In: Strom BL (org.). *Pharmacoepidemiology* (3ª ed). Editora: John Wiley & Sons, Chichester, 2000. p. 3-15.
20. Abajo, F.J., *El medicamento como solución y como problema para la salud pública. Una breve incursión a los objetivos de la Farmacoepidemiología*. Rev Esp Salud Pública, 2001. **75**: p. 281-284.
21. Ross, E.M. & Kenakin T.P., *Farmacodinâmica: Mecanismos de ação dos fármacos e relação entre sua concentração e seu efeito*. In: Goodman & Gilman, *As bases farmacológicas da terapêutica* (10ª ed). Rio de Janeiro: Editora McGraw-Hill, 2005. p. 25-34.
22. Wilkinson, G.R., *Farmacocinética: Dinâmica da absorção, da distribuição e da eliminação dos fármacos*. In: Goodman & Gilman, *As bases farmacológicas da terapêutica* (10ª ed). Rio de Janeiro: Editora McGraw-Hill, 2005. p. 3-24.
23. Smith, D., *Design of drugs through a consideration of drug metabolism and pharmacokinetics*. Eur J Drug Metab Pharmacokinet, 1994(19): p. 193-9.
24. *European Medicines Agency. Guideline for Good Clinical Practice*. 2009. In: http://www.emea.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002874.pdf. Acessado em 08 de fevereiro de 2012.
25. *Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Medicamentos*. In: <http://www.anvisa.gov.br/medicamentos/pesquisa/def.htm>. Acessado em 01 de março de 2012.
26. Wooten, J.M., *Adverse drug reactions: Part I*. South Med J. **103**(10): p. 1025-8

27. Pirmohamed, M. & Park B.K., *Adverse drug reactions: back to the future*. Br J Clin Pharmacol, 2003. **55**(5): p. 486-92.
28. Meyboom, R.H., et al., *Pharmacovigilance in perspective*. Drug Saf, 1999. **21**(6): p. 429-47.
29. Arrais, P.S.D., *O uso irracional de medicamentos e a farmacovigilância no Brasil*. Cad. Saúde Pública, 2002. **18**(5): p. 1478-1479.
30. Stricker, B.H. & Psaty B.M., *Detection, verification, and quantification of adverse drug reactions*. BMJ, 2004. **329**(7456): p. 44-7.
31. Berlin, J.A., Glasser S.C., & Ellenberg S.S., *Adverse event detection in drug development: recommendations and obligations beyond phase 3*. Am J Public Health, 2008. **98**(8): p. 1366-71.
32. Menon, S.Z., et al., *Reações adversas a medicamentos (RAMs)*. Saúde em Revista, 2005. **7**(16): p. 71-9.
33. Dormann, H., et al., *Incidence and costs of adverse drug reactions during hospitalisation: computerised monitoring versus stimulated spontaneous reporting*. Drug Saf, 2000. **22**(2): p. 161-8.
34. Macedo, A.F., et al., *Multiple drug exposure as a risk factor for the seriousness of adverse drug reactions*. J Nurs Manag, 2011. **19**(3): p. 395-9.
35. Venkatakrisnan, K., Pickard M.D., & von Moltke L.L., *A quantitative framework and strategies for management and evaluation of metabolic drug-drug interactions in oncology drug development: new molecular entities as object drugs*. Clin Pharmacokinet. **49**(11): p. 703-27.
36. Nagão-Dias, A.T., et al., *Reações alérgicas a medicamentos*. Jornal de Pediatria, 2004. **80**(4): p. 259-66.
37. Lazarou, J., Pomeranz B.H., & Corey P.N., *Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies*. JAMA, 1998. **279**(15): p. 1200-5.
38. Pirmohamed, M., et al., *Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: prospective analysis of 18 820 patients*. BMJ, 2004. **329**(7456): p. 15-9.
39. Pfaffenbach, G., Carvalho O., & Bergsten-Mendes G., *Reações adversas a medicamentos como determinantes da admissão hospitalar*. Rev Assoc Med Bras, 2002. **48**(3): p. 237-41.
40. Rozenfeld, S., *Agravos provocados por medicamentos em hospitais do Estado do Rio de Janeiro, Brasil*. Rev Saúde Pública, 2007.

41. Wiffen, P., et al. *Adverse drug reactions in hospital patient*. 2002. In: <http://www.medicine.ox.ac.uk/bandolier/extraforbando/adrpm.pdf>. Acessado em 01 de março de 2012.
42. *International Agency for Research on Cancer. Globocan 2008*. Lyon, 2008. In: <http://globocan.iarc.fr>. Acessado em 10 de outubro de 2011.
43. Solimando, D., *Drug Information Handbook for Oncology* (7^a ed). Editora: Hudson:Lexi-Comp's Drug Reference Handbooks, 2008.
44. Chu, E. & Devita V., *Physicians's Cancer Chemotherapy Drug Manual* (1^a ed). Editora: Jones and Bartlett Publishers, 2009.
45. Sassi, G., Striano B., & Merlo U.A., *A reporting system for the assessment of chemotherapy toxicity*. J Oncol Pharm Practice, 2005(11): p. 63-67.
46. Huang, V. & Anadkat M., *Dermatologic manifestations of cytotoxic therapy*. Dermatol Ther. **24**(4): p. 401-10.
47. Saad, E., et al., *Critérios Comuns de Toxicidade do Instituto Nacional de Câncer dos Estados Unidos*. Revista Brasileira de Cancerologia, 2002. p. 47-53.
48. Trotti, A. & e. al., *CTCAE v3.0: development of a comprehensive grading system for the adverse effects of cancer treatment*. Semin Radiat Oncol, 2003. **13**(3): p. 176-81.
49. LoRusso, P.M., et. al., *Small-Molecule Tyrosine Kinase Inhibitors*. In: DeVita V.T., Lawrence T. S., Rosenberg S. A., *Cancer: Principles & Practice of Oncology* (8^a ed). Editora: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins, 2009. p. 457.
50. Jemal, A., et al., *Global cancer statistics*. CA Cancer J Clin, 2011. **61**(2): p. 69-90.
51. Hulka, B.S. & Moorman P.G., *Breast cancer: hormones and other risk factors*. Maturitas, 2001. **38**(1): p. 103-13; discussion 113-6.
52. Brasil, Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Coordenação de Prevenção e Vigilância de Câncer. *Estimativas 2008: Incidência de Câncer no Brasil*. Rio de Janeiro, 2007.
53. Brasil, Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer. *Estimativa 2010: Incidência de câncer no Brasil*. Rio de Janeiro, 2009.
54. Brasil, Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Coordenação Geral de Ações Estratégicas, Coordenação de Prevenção e Vigilância. *Estimativa 2012: incidência de câncer no Brasil*, Rio de Janeiro, 2011.

55. Brasil, *Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Coordenação de Prevenção e* Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Instituto Nacional de Câncer, Coordenação de Prevenção e Vigilância. *A situação do câncer no Brasil 2006, Rio de Janeiro* apud Rebelo M. *Análise sobre classe social e fatores assistenciais como prognóstico para sobrevida de pacientes com câncer de mama feminina, residentes no município do Rio de Janeiro, atendidas no Instituto Nacional de Câncer.* 2004 Tese (Doutorado em Clínica Médica) - UFRJ. Rio de Janeiro, 2004.
56. Eisenberg, A.L.A., *Sobrevida de cinco anos para pacientes com carcinoma ductal infiltrante de mama sem comprometimento de linfonodos axilares. Coorte hospitalar, 1992-1996, Rio de Janeiro, Brasil* 2004. Escola Nacional de Saúde Pública, Fundação Oswaldo Cruz. Rio de Janeiro.
57. Howlader N, Krapcho N.A. et. al. *SEER Cancer Statistics Review, 1975-2008.* 2011. In: <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/breast.html>. Acessado em 27 de novembro de 2011.
58. Berry, D.A., et al., *Effect of screening and adjuvant therapy on mortality from breast cancer.* N Engl J Med, 2005. **353**(17): p. 1784-92.
59. Bonadonna, G., et al., *Primary chemotherapy to avoid mastectomy in tumors with diameters of three centimeters or more.* J Natl Cancer Inst, 1990. **82**(19): p. 1539-45.
60. Network, N.C.C., *Clinical practice guidelines in oncology - breast cancer.* Editora: NCCN, 2010.
61. Brasil, *Serviço de oncologia clínica: rotinas internas do INCA.* Coordenação de Assistência. Serviço de Oncologia Clínica. Rio de Janeiro, 2011.
62. Bull, J.M., et al., *A randomized comparative trial of adriamycin versus methotrexate in combination drug therapy.* Cancer, 1978. **41**(5): p. 1649-57.
63. Buzdar, A.U., et al., *Ten-year results of FAC adjuvant chemotherapy trial in breast cancer.* Am J Clin Oncol, 1989. **12**(2): p. 123-8.
64. Assikis, V., et al., *A phase III trial of sequential adjuvant chemotherapy for operable breast carcinoma: final analysis with 10-year follow-up.* Cancer, 2003. **97**(11): p. 2716-23.
65. Henderson, I.C., et al., *Improved outcomes from adding sequential Paclitaxel but not from escalating Doxorubicin dose in an adjuvant chemotherapy regimen for patients with node-positive primary breast cancer.* J Clin Oncol, 2003. **21**(6): p. 976-83.
66. Mamounas, E.P., et al., *Paclitaxel after doxorubicin plus cyclophosphamide as adjuvant chemotherapy for node-positive breast cancer: results from NSABP B-28.* J Clin Oncol, 2005. **23**(16): p. 3686-96.

67. Martin, M., et al., *Adjuvant docetaxel for node-positive breast cancer*. N Engl J Med, 2005. **352**(22): p. 2302-13.
68. Du, X.L., C. Osborne, & Goodwin J.S., *Population-based assessment of hospitalizations for toxicity from chemotherapy in older women with breast cancer*. J Clin Oncol, 2002. **20**(24): p. 4636-42.
69. Hassett, M.J., et al., *Frequency and cost of chemotherapy-related serious adverse effects in a population sample of women with breast cancer*. J Natl Cancer Inst, 2006. **98**(16): p. 1108-17.
70. Russo, A., M. Autelitano, & Bisanti L., *Re: Frequency and cost of chemotherapy-related serious adverse effects in a population sample of women with breast cancer*. J Natl Cancer Inst, 2006. **98**(24): p. 1826-7.
71. Jensen, B.V., Skovsgaard T., & Nielsen S.L., *Functional monitoring of anthracycline cardiotoxicity: a prospective, blinded, long-term observational study of outcome in 120 patients*. Ann Oncol, 2002. **13**(5): p. 699-709.
72. Palappallil, D.S., et al., *Comparative study of the toxicity of 5-fluorouracil-adriamycin-cyclophosphamide versus adriamycin-cyclophosphamide followed by paclitaxel in carcinoma breast*. Indian J Cancer, 2011. **48**(1): p. 68-73.
73. Gozzo, T.O., *Toxicidade ao tratamento quimioterápico em mulheres com câncer de mama*, in *Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto/USP*. 2008, Universidade de São Paulo: Ribeirão Preto. p. 113.
74. Hosmer, D.W. & Lemeshow S., *Applied logistic regression* (2^a ed). New York: John Wiley & Sons, 2000.
75. Smith, I.E., et al., *A novel continuous infusional 5-fluorouracil-based chemotherapy regimen compared with conventional chemotherapy in the neoadjuvant treatment of early breast cancer: 5 year results of the TOPIC trial*. Ann Oncol, 2004. **15**(5): p. 751-8.
76. von Minckwitz, G., et al., *Neoadjuvant vinorelbine-capecitabine versus docetaxel-doxorubicin-cyclophosphamide in early nonresponsive breast cancer: phase III randomized GeparTrio trial*. J Natl Cancer Inst, 2008. **100**(8): p. 542-51.
77. von Minckwitz, G., et al., *Intensified neoadjuvant chemotherapy in early-responding breast cancer: phase III randomized GeparTrio study*. J Natl Cancer Inst, 2008. **100**(8): p. 552-62.
78. Paradiso, A., et al., *Randomized clinical trial of adjuvant fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide chemotherapy for patients with fast-proliferating, node-negative breast cancer*. J Clin Oncol, 2001. **19**(19): p. 3929-37.

79. *Benefit of a high-dose epirubicin regimen in adjuvant chemotherapy for node-positive breast cancer patients with poor prognostic factors: 5-year follow-up results of French Adjuvant Study Group 05 randomized trial.* J Clin Oncol, 2001. **19**(3): p. 602-11.
80. Colozza, M., et al., *Epirubicin versus CMF as adjuvant therapy for stage I and II breast cancer: a prospective randomised study.* Eur J Cancer, 2002. **38**(17): p. 2279-88.
81. Fumoleau, P., et al., *Randomized trial comparing six versus three cycles of epirubicin-based adjuvant chemotherapy in premenopausal, node-positive breast cancer patients: 10-year follow-up results of the French Adjuvant Study Group 01 trial.* J Clin Oncol, 2003. **21**(2): p. 298-305.
82. Martin, M., et al., *Doxorubicin in combination with fluorouracil and cyclophosphamide (i.v. FAC regimen, day 1, 21) versus methotrexate in combination with fluorouracil and cyclophosphamide (i.v. CMF regimen, day 1, 21) as adjuvant chemotherapy for operable breast cancer: a study by the GEICAM group.* Ann Oncol, 2003. **14**(6): p. 833-42.
83. Gianni, L., et al., *Feasibility and tolerability of sequential doxorubicin/paclitaxel followed by cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil and its effects on tumor response as preoperative therapy.* Clin Cancer Res, 2005. **11**(24 Pt 1): p. 8715-21.
84. von Minckwitz, G., et al., *In vivo chemosensitivity-adapted preoperative chemotherapy in patients with early-stage breast cancer: the GEPARTRIO pilot study.* Ann Oncol, 2005. **16**(1): p. 56-63.
85. Venturini, M., et al., *Dose-dense adjuvant chemotherapy in early breast cancer patients: results from a randomized trial.* J Natl Cancer Inst, 2005. **97**(23): p. 1724-33.
86. Roche, H., et al., *Sequential adjuvant epirubicin-based and docetaxel chemotherapy for node-positive breast cancer patients: the FNCLCC PACS 01 Trial.* J Clin Oncol, 2006. **24**(36): p. 5664-71.
87. Frasci, G., et al., *Weekly cisplatin, epirubicin, and paclitaxel with granulocyte colony-stimulating factor support vs triweekly epirubicin and paclitaxel in locally advanced breast cancer: final analysis of a sicog phase III study.* Br J Cancer, 2006. **95**(8): p. 1005-12.
88. Kerbrat, P., et al., *Epirubicin-vinorelbine vs FEC100 for node-positive, early breast cancer: French Adjuvant Study Group 09 trial.* Br J Cancer, 2007. **96**(11): p. 1633-8.
89. Tolaney, S.M., et al., *Lymphopenia associated with adjuvant anthracycline/taxane regimens.* Clin Breast Cancer, 2008. **8**(4): p. 352-6.

90. Burnell, M., et al., *Cyclophosphamide, epirubicin, and Fluorouracil versus dose-dense epirubicin and cyclophosphamide followed by Paclitaxel versus Doxorubicin and cyclophosphamide followed by Paclitaxel in node-positive or high-risk node-negative breast cancer*. J Clin Oncol. **28**(1): p. 77-82.
91. Moebus, V., et al., *Intense dose-dense sequential chemotherapy with epirubicin, paclitaxel, and cyclophosphamide compared with conventionally scheduled chemotherapy in high-risk primary breast cancer: mature results of an AGO phase III study*. J Clin Oncol. **28**(17): p. 2874-80.
92. Bergh, J., et al., *Tailored fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide compared with marrow-supported high-dose chemotherapy as adjuvant treatment for high-risk breast cancer: a randomised trial. Scandinavian Breast Group 9401 study*. Lancet, 2000. **356**(9239): p. 1384-91.
93. Piccart, M.J., et al., *Phase III trial comparing two dose levels of epirubicin combined with cyclophosphamide with cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in node-positive breast cancer*. J Clin Oncol, 2001. **19**(12): p. 3103-10.
94. Brain, E.G., et al., *Life-threatening sepsis associated with adjuvant doxorubicin plus docetaxel for intermediate-risk breast cancer*. JAMA, 2005. **293**(19): p. 2367-71.
95. Swain, S.M., et al., *Longer therapy, iatrogenic amenorrhea, and survival in early breast cancer*. N Engl J Med. **362**(22): p. 2053-65.
96. Liu, M.C., et al., *Dose-escalation of filgrastim does not improve efficacy: clinical tolerability and long-term follow-up on CALGB study 9141 adjuvant chemotherapy for node-positive breast cancer patients using dose-intensified doxorubicin plus cyclophosphamide followed by paclitaxel*. Cancer Treat Rev, 2008. **34**(3): p. 223-30.
97. Mazouni, C., et al., *Inclusion of taxanes, particularly weekly paclitaxel, in preoperative chemotherapy improves pathologic complete response rate in estrogen receptor-positive breast cancers*. Ann Oncol, 2007. **18**(5): p. 874-80.
98. Del Mastro, L., et al., *Impact of two different dose-intensity chemotherapy regimens on psychological distress in early breast cancer patients*. Eur J Cancer, 2002. **38**(3): p. 359-66.
99. Fumoleau, P., et al., *Intensification of adjuvant chemotherapy: 5-year results of a randomized trial comparing conventional doxorubicin and cyclophosphamide with high-dose mitoxantrone and cyclophosphamide with filgrastim in operable breast cancer with 10 or more involved axillary nodes*. J Clin Oncol, 2001. **19**(3): p. 612-20.
100. Muss, H.B., et al., *Adjuvant chemotherapy in older women with early-stage breast cancer*. N Engl J Med, 2009. **360**(20): p. 2055-65.

101. *Síntese de Indicadores Sociais Uma Análise das Condições de Vida da População Brasileira 2010*. Rio de Janeiro: Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística - IBGE, 2010.
102. Martins, L., et al., *Desempenho profissional ou doméstico das pacientes em quimioterapia para câncer de mama*. Rev Assoc Med Bras, 2009. **55**(2): p. 158-62.
103. *Classificação brasileira de ocupações* (3ª ed). Brasília: MTE, SPPE, 2010.
104. Brasil, Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. *Manual de Atenção à Mulher no Climatério/Menopausa / Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Ações Programáticas Estratégicas*. Série Direitos Sexuais e Direitos Reprodutivos. Brasília: 2008. p.192.
105. *Jovens e mulheres na mira da indústria do tabaco*. In: <http://www.inca.gov.br/tabagismo/frameset.asp?item=jovem&link=namira.htm>. Acessado em 08 de março de 2012.
106. Laranjeira, R. & e. al. *I Levantamento nacional sobre os padrões de consumo de álcool na população brasileira*. 2007. In: http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/relatorio_padroes_consumo_alcool.pdf. Acessado em 08 de março de 2012.
107. Passos, V.M.A., Assis T.D., & Barreto S.M., *Hipertensão arterial no Brasil: estimativa de prevalência a partir de estudos de base populacional*. Epidemiologia e Serviços de Saúde, 2006. **15**(1): p. 35 - 45.
108. Pereira, J.C., Barreto S.M., & Passos V.M.A, *Perfil de risco cardiovascular e autoavaliação da saúde no Brasil: estudo de base populacional*. Rev Panam Salud Publica/Pan Am J Public Health, 2009. **25**(6): p. 491-498.
109. Sartorelli, D.S. & Franco L.J., *Tendências do diabetes mellitus no Brasil: o papel da transição nutricional*. Cad. Saúde Pública, 2003. **19**(Sup. 1): p. S29-S36.
110. Anderson, G.L. & Neuhouser M.L., *Obesity and the risk for premenopausal and postmenopausal breast cancer*. Cancer Prev Res, 2012. [**Epub ahead of print**].
111. Burstein, H.J., Harris J.R., & Morrow M., *Malignant Tumors of the Breast*. In: DeVita V.T., Lawrence T. S., Rosenberg S. A., *Cancer: Principles & Practice of Oncology* (8ª ed). Editora: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins, 2009. p. 1606-1650.
112. Bertos, N.R. & Park M., *Breast cancer - one term, many entities?* J Clin Invest, 2011. **121**(10): p. 3789-96.

113. Ellis, I.O., et al., *Tumours of the Breast*. In: *Pathology and Genetics of Tumours of the Breast and Female Genital Organs*. Lyon, France: Editora: IARC Press, 2002. p. 9-107.
114. Elston, C.W. & Ellis I.O., *Pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up*. *Histopathology*, 1991. **19**(5): p. 403-10.
115. Brasil, Ministério da Saúde. *Classificação de tumores malignos* (6ª ed.). Rio de Janeiro, 2004.
116. Abreu, E.d. & Koifman S., *Fatores prognósticos para câncer de mama feminino*. *Revista Brasileira de Cancerologia*, 2002. **48**(1): p. 113-31.
117. Kirjner, A. & Pinheiro R.L., *Interferência da Obesidade no Tratamento Quimioterápico em Mulheres com Câncer de Mama*. *Revista Brasileira de Cancerologia*, 2007. **53**(3): p. 345-354.
118. Cheymol, G., *Effects of obesity on pharmacokinetics implications for drug therapy*. *Clin Pharmacokinet*, 2000. **39**(3): p. 215-31.
119. Rosner, G.L., et al., *Relationship between toxicity and obesity in women receiving adjuvant chemotherapy for breast cancer: results from cancer and leukemia group B study 8541*. *J Clin Oncol*, 1996. **14**(11): p. 3000-8.
120. Ishikawa, N.M., Derchain S.F.M., & Thuler L.C.S., *Fadiga em pacientes com câncer de mama em tratamento adjuvante*. *Revista Brasileira de Cancerologia*, 2005. **51**(3): p. 313-318.
121. Prue, G., et al., *Cancer-related fatigue: A critical appraisal*. *Eur J Cancer*, 2006. **42**(7): p. 846-63.
122. Berger, A.M., Lockhart K., & Agrawal S., *Variability of patterns of fatigue and quality of life over time based on different breast cancer adjuvant chemotherapy regimens*. *Oncol Nurs Forum*, 2009. **36**(5): p. 563-70.
123. In: [http://www4.anvisa.gov.br/base/visadoc/BM/BM\[25245-1-0\].PDF](http://www4.anvisa.gov.br/base/visadoc/BM/BM[25245-1-0].PDF). Acessado em 09 de março de 2012.
124. Jordan, K., C. Sippel, & H.J. Schmoll, *Guidelines for antiemetic treatment of chemotherapy-induced nausea and vomiting: past, present, and future recommendations*. *Oncologist*, 2007. **12**(9): p. 1143-50.
125. Abali, H., B. Oyan, & N. Guler, *Alprazolam significantly improves the efficacy of granisetron in the prophylaxis of emesis secondary to moderately emetogenic chemotherapy in patients with breast cancer*. *Chemotherapy*, 2005. **51**(5): p. 280-5.
126. Sonis, S.T., *A biological approach to mucositis*. *J Support Oncol*, 2004. **2**(1): p. 21-32; discussion 35-6.

127. Trujillo-Benavides, O. & E. Rojas-Vargas, [EDITORIAL: Obesity influence on dyspeptic symptoms.]. *Rev Gastroenterol Mex*, 2010. **75**(3): p. 247-252.
128. Zhang, L., et al., *Relationship between alcohol consumption and active Helicobacter pylori infection*. *Alcohol Alcohol*, 2010. **45**(1): p. 89-94.
129. Fuchs, S.C., et al., *Cefaléia e hipertensão: existe uma associação?* *Hipertensão*, 2001. **4**(2).
130. In:
http://www.obid.senad.gov.br/portais/OBID/conteudo/index.php?id_conteudo=11287&rastr=INFORMA%C3%87%C3%95ES+SOBRE+DROGAS%2FTipos+de+drogas/Tabaco. Acessado em 10 de março de 2012.
131. Halpern, A., et al., *Tratamento Farmacológico do Obeso Aspectos Relacionados ao Cardiologista*. *Arq Bras Cardiol*, 2002. **78**(supl I).

XI. ANEXOS



Memo 33/09-CEP-INCA

Rio de Janeiro, 12 de fevereiro de 2009.

A(o): Dr(a) Rosanne Vianna Jorge
Pesquisador(a) Principal

Registro CEP nº 129/08 (Este nº. deve ser citado nas correspondências referentes a este estudo)
Título do Estudo: Polimorfismo genético e evolução clínica, resposta terapêutica e reações adversas em pacientes submetidas ao tratamento do câncer de mama

Prezada Pesquisadora,

Informo que o Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto Nacional de Câncer **aprovou** após re-análise, o estudo intitulado: **Polimorfismo genético e evolução clínica, resposta terapêutica e reações adversas em pacientes submetidas ao tratamento do câncer mama**, bem como seu **Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (versão 2)**, em 2 de fevereiro de 2009.

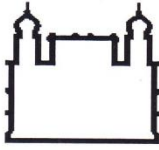
Ressalto que conforme descrito na folha de rosto (item 49), o pesquisador responsável deverá apresentar relatórios semestrais a respeito do seu estudo. As datas previstas são: Agosto/2009 e Fevereiro/2010.

A documentação pertinente será encaminhada a CONEP com vistas a registro e arquivamento.

Atenciosamente,

Dra. Adriana Scheliga
Coordenadora do Comitê de Ética em Pesquisa
CEP-INCA

C/c – Dr. Guilherme Kurtz – Chefe da Divisão de Farmacologia/CPQ
Dra. Marisa Breitenbach – Coordenadora Pesquisa/CPQ
Dr. César Augusto Lasmar – Diretor do HCIII



Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz
Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca
Comitê de Ética em Pesquisa



ESCOLA NACIONAL DE SAÚDE PÚBLICA
SERGIO AROUCA
ENSP

Rio de Janeiro, 18 de julho de 2011.

O Comitê de Ética em Pesquisa da Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca – CEP/ENSP, constituído nos Termos da Resolução CNS nº 196/96 e, devidamente registrado na Comissão Nacional de Ética em Pesquisa - CONEP, recebeu, analisou e emitiu parecer sobre a documentação referente ao Protocolo de Pesquisa, conforme abaixo, discriminado:

PROTOCOLO DE PESQUISA CEP/ENSP - Nº 134/11
CAAE: 0145.0.031.000-11

Título do Projeto: “Caracterização das reações adversas clinicamente relevantes no tratamento quimioterápico em mulheres com câncer de mama”

Classificação no Fluxograma: Grupo III

Será encaminhado à Conep (áreas temáticas especiais) e, portanto, deve aguardar a apreciação final desta para início da execução? Não

Pesquisadora Responsável: Vanessa Índio do Brasil da Costa

Orientadores: Sergio Koifman e Rosane Vianna Jorge

Instituição onde se realizará: Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca – ENSP/FIOCRUZ

Data de recebimento no CEP-ENSP: 07 / 06 / 2011

Data de apreciação: 06 / 07 / 2011

Parecer do CEP/ENSP: Aprovado.

Ressaltamos que a pesquisadora responsável por este Protocolo de Pesquisa deverá apresentar a este Comitê de Ética um relatório das atividades desenvolvidas no período de 12 meses a contar da data de sua aprovação (*item VII.13.d., da resolução CNS/MS Nº 196/96*) de acordo com o modelo disponível na página do CEP/ENSP na internet.

Esclarecemos, que o CEP/ENSP deverá ser informado de quaisquer fatos relevantes (incluindo mudanças de método) que alterem o curso normal do estudo, devendo a pesquisadora justificar caso o mesmo venha a ser interrompido.

Prof. Ângela Esher
Coordenadora
Comitê de Ética em Pesquisa
CEP/ENSP

Número no estudo:

Pesquisa "Polimorfismos genéticos e evolução clínica".

Etiqueta:

FICHA 5: ACOMPANHAMENTO QUIMIOTERÁPICO E REGISTRO DE TOXIDADES

Paciente: _____

Prontuário: _____

Protocolo: _____

Ciclos	Data	Peso (kg)	SC (m ²)	Antiemético (<i>pré-QT</i>) / dose (mg)	Antineoplásico / dose (mg)	Dias	Via
1	__/__/__						
2	__/__/__						
3	__/__/__						
4	__/__/__						
5	__/__/__						
6	__/__/__						

Observações:

REAÇÃO	GRAUS	CICLOS						
		0	1	2	3	4	5	6
1 Fadiga	1: Leve	0 <input type="checkbox"/>	0 <input type="checkbox"/>	0 <input type="checkbox"/>	0 <input type="checkbox"/>	0 <input type="checkbox"/>	0 <input type="checkbox"/>	0 <input type="checkbox"/>
	2: Moderada	1 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>
	3: Severa	2 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>
	4: Incapacitante	3 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>
		4 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>
2 Fraqueza	1: Ao exame físico	0 <input type="checkbox"/>	0 <input type="checkbox"/>	0 <input type="checkbox"/>	0 <input type="checkbox"/>	0 <input type="checkbox"/>	0 <input type="checkbox"/>	0 <input type="checkbox"/>
	2: Interfere na função, mas não interfere nas atividades da vida cotidiana	1 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>
	3: Interfere nas atividades da vida cotidiana	2 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>
	4: Confinamento à cama, incapacitante	3 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>
		4 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>
3 Dispneia	2: Ao esforço	0 <input type="checkbox"/>	0 <input type="checkbox"/>	0 <input type="checkbox"/>	0 <input type="checkbox"/>	0 <input type="checkbox"/>	0 <input type="checkbox"/>	0 <input type="checkbox"/>
	3: Nível normal de atividade	2 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>
	4: Em repouso ou requer suporte de ventilação	3 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>
		4 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>
		0 <input type="checkbox"/>	0 <input type="checkbox"/>	0 <input type="checkbox"/>	0 <input type="checkbox"/>	0 <input type="checkbox"/>	0 <input type="checkbox"/>	0 <input type="checkbox"/>
4 Anorexia	1: Perda de apetite	0 <input type="checkbox"/>	0 <input type="checkbox"/>	0 <input type="checkbox"/>	0 <input type="checkbox"/>	0 <input type="checkbox"/>	0 <input type="checkbox"/>	0 <input type="checkbox"/>
	2: Consumo oral significativamente menor	1 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>
	3: Requer líquidos IV	2 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>
	4: Requer dieta por sonda ou nutrição parenteral	3 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>
		4 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>
Observações:								

REAÇÃO	GRAUS	CICLOS						
		0	1	2	3	4	5	6
5 Náusea		0 <input type="checkbox"/>	0 <input type="checkbox"/>	0 <input type="checkbox"/>	0 <input type="checkbox"/>	0 <input type="checkbox"/>	0 <input type="checkbox"/>	0 <input type="checkbox"/>
	1: Perda de apetite	1 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>
	2: Decréscimo da ingestão	2 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>
	3: Ingestão oral inadequada	3 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>
	4: Incapacidade de ingestão	4 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>
6 Azia/Dispepsia		0 <input type="checkbox"/>	0 <input type="checkbox"/>	0 <input type="checkbox"/>	0 <input type="checkbox"/>	0 <input type="checkbox"/>	0 <input type="checkbox"/>	0 <input type="checkbox"/>
	1: Leve	1 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>
	2: Moderada	2 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>
	3: Severa	3 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>
7 Diarréia episódios/dia		0 <input type="checkbox"/>	0 <input type="checkbox"/>	0 <input type="checkbox"/>	0 <input type="checkbox"/>	0 <input type="checkbox"/>	0 <input type="checkbox"/>	0 <input type="checkbox"/>
	1: < 4	1 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>
	2: 4 a 6	2 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>
	3: ≥ 7	3 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>
	4: Risco de vida	4 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>
8 Vômito episódios/dia		0 <input type="checkbox"/>	0 <input type="checkbox"/>	0 <input type="checkbox"/>	0 <input type="checkbox"/>	0 <input type="checkbox"/>	0 <input type="checkbox"/>	0 <input type="checkbox"/>
	1: 1	1 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>
	2: 2 a 5	2 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>
	3: 6 ou mais	3 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>
	4: Risco de vida	4 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>
Observações:								

REAÇÃO	GRAUS	CICLOS							
		0	1	2	3	4	5	6	
9	Constipação		0 <input type="checkbox"/>	0 <input type="checkbox"/>	0 <input type="checkbox"/>	0 <input type="checkbox"/>	0 <input type="checkbox"/>	0 <input type="checkbox"/>	0 <input type="checkbox"/>
		1: Sintomas ocasionais	1 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>
		2: Persistente	2 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>
		3: Evacuação manual	3 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>
		4: Obstrução	4 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>
10	Dor abdominal		0 <input type="checkbox"/>	0 <input type="checkbox"/>	0 <input type="checkbox"/>	0 <input type="checkbox"/>	0 <input type="checkbox"/>	0 <input type="checkbox"/>	0 <input type="checkbox"/>
		1 Leve	1 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>
		2 Moderada	2 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>
		3 Severa	3 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>
		4 Desabilitante	4 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>
11	Alopécia		0 <input type="checkbox"/>	0 <input type="checkbox"/>	0 <input type="checkbox"/>	0 <input type="checkbox"/>	0 <input type="checkbox"/>	0 <input type="checkbox"/>	0 <input type="checkbox"/>
		1: Parcial	1 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>
		2: Completa	2 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>
12	Hiperpigmentação		0 <input type="checkbox"/>	0 <input type="checkbox"/>	0 <input type="checkbox"/>	0 <input type="checkbox"/>	0 <input type="checkbox"/>	0 <input type="checkbox"/>	0 <input type="checkbox"/>
		1: Localizada	1 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>
		2: Generalizada	2 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>
13	Alteração das unhas		0 <input type="checkbox"/>	0 <input type="checkbox"/>	0 <input type="checkbox"/>	0 <input type="checkbox"/>	0 <input type="checkbox"/>	0 <input type="checkbox"/>	0 <input type="checkbox"/>
		1: Descoloração ou irregularidades	1 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>
		2: Perda parcial ou completa ou dor no leito ungueal	2 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>
Observações:									

REAÇÃO	GRAUS	CICLOS						
		0	1	2	3	4	5	6
14 Eritema multiforme	1: Erupção semelhante a alvos em áreas esparsas	0 <input type="checkbox"/>	0 <input type="checkbox"/>	0 <input type="checkbox"/>	0 <input type="checkbox"/>	0 <input type="checkbox"/>	0 <input type="checkbox"/>	0 <input type="checkbox"/>
	2: Severa (rash generalizado ou estomatite dolorosa) – NPT indicada	1 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>
	3: Risco de morte	2 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>
		3 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>
15 Prurido	1: Leve ou localizado	0 <input type="checkbox"/>	0 <input type="checkbox"/>	0 <input type="checkbox"/>	0 <input type="checkbox"/>	0 <input type="checkbox"/>	0 <input type="checkbox"/>	0 <input type="checkbox"/>
	2: Intenso ou generalizado	1 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>
	3: Intenso ou generalizado interferindo nas atividades habituais	2 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>
		3 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>
16 Reação cutânea mãos-pés	1: Dermatite sem dor (eritema, descamação)	0 <input type="checkbox"/>	0 <input type="checkbox"/>	0 <input type="checkbox"/>	0 <input type="checkbox"/>	0 <input type="checkbox"/>	0 <input type="checkbox"/>	0 <input type="checkbox"/>
	2: Com dor, não interfere na função	1 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>
	3: Com dor, interfere na função	2 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>
		3 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>
17 Neuropatia periférica	1: Perda de reflexos profundos ou parestesias, sem prejuízo funcional	0 <input type="checkbox"/>	0 <input type="checkbox"/>	0 <input type="checkbox"/>	0 <input type="checkbox"/>	0 <input type="checkbox"/>	0 <input type="checkbox"/>	0 <input type="checkbox"/>
	2: Perda sensitiva objetiva ou parestesia com prejuízo funcional	1 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>
	3: Alteração sensitiva ou parestesia interferindo com as atividades habituais	2 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>
	4: Paralisia	3 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>
Observações:								

REAÇÃO	GRAUS	CICLOS						
		0	1	2	3	4	5	6
18 Perda de memória	1: Não interfere na função	0 <input type="checkbox"/>	0 <input type="checkbox"/>	0 <input type="checkbox"/>	0 <input type="checkbox"/>	0 <input type="checkbox"/>	0 <input type="checkbox"/>	0 <input type="checkbox"/>
	2: Interfere na função, mas não interfere nas atividades cotidianas	1 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>
	3: Interfere nas atividades da vida cotidiana	2 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>
	4: Amnésia	3 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>
		4 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>
19 Confusão	1: Déficit de atenção de curta duração	0 <input type="checkbox"/>	0 <input type="checkbox"/>	0 <input type="checkbox"/>	0 <input type="checkbox"/>	0 <input type="checkbox"/>	0 <input type="checkbox"/>	0 <input type="checkbox"/>
	2: Déficit de atenção que interfere na função, mas não interfere nas atividades da vida cotidiana	1 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>
	3: Interfere na vida cotidiana	2 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>
	4: Prejudicial aos outros ou para si mesmo; requer hospitalização	3 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>
		4 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>
20 Perda de audição	2: Não interfere nas atividades habituais	0 <input type="checkbox"/>	0 <input type="checkbox"/>	0 <input type="checkbox"/>	0 <input type="checkbox"/>	0 <input type="checkbox"/>	0 <input type="checkbox"/>	0 <input type="checkbox"/>
	3: Interfere nas atividades habituais	2 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>
	4: Grave surdez	3 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>
		4 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>
		4 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>
21 Zumbido	2: Não interfere nas atividades habituais	0 <input type="checkbox"/>	0 <input type="checkbox"/>	0 <input type="checkbox"/>	0 <input type="checkbox"/>	0 <input type="checkbox"/>	0 <input type="checkbox"/>	0 <input type="checkbox"/>
	3: Interfere nas atividades habituais	2 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>
	4: Desabilitante	3 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>
		4 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>
		4 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>
Observações:								

REAÇÃO	GRAUS	CICLOS						
		0	1	2	3	4	5	6
22	Distúrbio menstrual 1: Ocasionalmente irregular ou intervalo aumentando, mas ciclos menstruais contínuos 2: Muito irregular, mas ciclos menstruais contínuos 3: Amenorréia persistente	0 <input type="checkbox"/>	0 <input type="checkbox"/>	0 <input type="checkbox"/>	0 <input type="checkbox"/>	0 <input type="checkbox"/>	0 <input type="checkbox"/>	0 <input type="checkbox"/>
		1 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>
		2 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>
		3 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>
23	Cistite 1: Assintomática 2: Frequente disúria (dor na micção) 3: Transfusão; utilizados medicamentos para dor (IV) 4: Catastrófica hemorragia	0 <input type="checkbox"/>	0 <input type="checkbox"/>	0 <input type="checkbox"/>	0 <input type="checkbox"/>	0 <input type="checkbox"/>	0 <input type="checkbox"/>	0 <input type="checkbox"/>
		1 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>
		2 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>
		3 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>
24	Febre (°C) 1: 38 – 39 2: 39 – 40 3: > 40 - < 24 h 4: > 40 - > 24 h	0 <input type="checkbox"/>	0 <input type="checkbox"/>	0 <input type="checkbox"/>	0 <input type="checkbox"/>	0 <input type="checkbox"/>	0 <input type="checkbox"/>	0 <input type="checkbox"/>
		1 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>
		2 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>
		3 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>
Observações:		4 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>	

REAÇÃO		GRAUS	CICLOS						
			0	1	2	3	4	5	6
25	Anemia Hemoglobina (g/dL)	1: < 11,5 – 10 2: < 10 – 8 3: < 8 – 6,5 4: < 6,5	0 <input type="checkbox"/>	0 <input type="checkbox"/>	0 <input type="checkbox"/>	0 <input type="checkbox"/>	0 <input type="checkbox"/>	0 <input type="checkbox"/>	0 <input type="checkbox"/>
			1 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>
			2 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>
			3 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>
			4 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>
26	Neutropenia Neutrófilos (cel./mm ³)	1: < 1600 – 1500 2: < 1500 – 1000 3: < 1000 – 500 4: < 500	0 <input type="checkbox"/>	0 <input type="checkbox"/>	0 <input type="checkbox"/>	0 <input type="checkbox"/>	0 <input type="checkbox"/>	0 <input type="checkbox"/>	0 <input type="checkbox"/>
			1 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>
			2 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>
			3 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>
			4 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>
27	Leucopenia Leucócitos (cel/mm ³)	1: < 4000 – 3000 2: < 3000 – 2000 3: < 2000 – 1000 4: < 1000	0 <input type="checkbox"/>	0 <input type="checkbox"/>	0 <input type="checkbox"/>	0 <input type="checkbox"/>	0 <input type="checkbox"/>	0 <input type="checkbox"/>	0 <input type="checkbox"/>
			1 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>
			2 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>
			3 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>
			4 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>
28	Trombocitopenia Plaquetas (K/ul)	1: < 150 – 75 2: < 75 – 50 3: < 50 – 25 4: < 25	0 <input type="checkbox"/>	0 <input type="checkbox"/>	0 <input type="checkbox"/>	0 <input type="checkbox"/>	0 <input type="checkbox"/>	0 <input type="checkbox"/>	0 <input type="checkbox"/>
			1 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>
			2 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>
			3 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>
			4 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>
Observações:									

+REAÇÃO		GRAUS	CICLOS						
			0	1	2	3	4	5	6
29	Dor articular (artralgia)	1: Leve que não interfere na função	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		2: Moderada: interfere na função, mas não nas atividades da vida cotidiana	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
		3: Severa: interfere fortemente nas atividades da vida cotidiana	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0
		4: Incapacitante	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0
			4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0
30	Dor muscular (mialgia)	1: Leve que não interfere na função	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		2: Moderada: interfere na função, mas não nas atividades da vida cotidiana	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
		3: Severa: interfere fortemente nas atividades da vida cotidiana	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0
		4: Incapacitante	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0
			4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0
31	Mucosite	0: nenhum	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		1: Eritema da mucosa da boca	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
		2: Ulcerações ou pseudomembranas	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0
		3: Ulcerações confluentes ou pseudomembranas com sangramento ao leve trauma	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0
		4: Necrose tecidual com sangramento espontâneo	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0
Observações: Rinite Faringite Reações na infusão Infecção: Rash:									

REAÇÃO		GRAUS	CICLOS						
			0	1	2	3	4	5	6
32	Arrepios/ calafrios	1. Leve: requer tto sintomático (p.ex. cobertor) ou medicação não narcótica 2. Severo e/ou prolongado, requer medicação narcótica 3. Não responsivo à medicação narcótica	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
			1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
			2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0
			3.0	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0
33	Dor de cabeça cefaleia	1. Leve: não interfere na função 2. Moderada: uso de analgésicos que interferem na função, mas não interferem nas atividades da vida cotidiana 3. Severa: uso de analgésicos que interferem fortemente nas atividades da vida cotidiana 4. Incapacitante	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
			1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
			2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0
			3.0	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0
34	Tonturas	1. não interfere na função 2. interfere na função, mas não interfere nas atividades da vida cotidiana 3. interfere nas atividades da vida cotidiana 4. confinamento à cama ou incapacitante	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
			1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
			2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0
			3.0	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0
35	Tosse	1. leve: aliviada por medicação que não exige prescrição 2. requer antitussígeno narcótico 3. tosse severa ou espasmos de tosse, mal controlados ou não responsivos ao tto	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
			1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
			2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0
			3.0	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0

Tabela: Lista de medicamentos por etapas

Medicamentos	Etapas			
	FAC/AC		Docetaxel	
	n	%	n	%
Aparelho digestivo e metabolismo				
Omeprazol	40	15,9	27	16,6
Dimeticona	22	8,8	9	5,5
Loperamida	22	8,8	30	18,4
Metformina	20	8,0	9	5,5
Vitaminas	16	6,4	8	4,9
Bisacodil	14	5,6	6	3,7
Lactulose	13	5,2	5	3,1
Glibenclamida	5	2,0	3	1,8
Cálcio	3	1,2	1	0,6
Gengilone	3	1,2	1	0,6
Hidróxido de alumínio	3	1,2	1	0,6
Bicarbonato	2	0,8	0	0,0
Cálcio + vitamina D	2	0,8	0	0,0
Dimenidrinato	2	0,8	0	0,0
Glicazida	2	0,8	2	1,2
Insulina	2	0,8	1	0,6
Cloreto de magnésio	1	0,4	1	0,6
Domperidona	1	0,4	0	0,0
Escopolamina	1	0,4	1	0,6
Fibra solúvel	1	0,4	0	0,0
Glimepirida	1	0,4	0	0,0
Hidróxido de alumínio + hidróxido de magnésio + dimeticona	1	0,4	2	1,2
Papaverina	1	0,4	1	0,6
Racecadotril	1	0,4	0	0,0
<i>Saccharomyces boulardii</i>	1	0,4	1	0,6
Sangue e órgãos hematopoiéticos				
Filgrastima	16	6,4	25	15,3
Enoxaparina	13	5,2	12	7,4
Sulfato ferroso	6	2,4	7	4,3
Ácido acetilsalicílico	4	1,6	0	0,0
Glicose	4	1,6	5	3,1
Ringer com lactato	4	1,6	3	1,8
Ácido fólico	3	1,2	4	2,5
Cloreto de potássio	3	1,2	7	4,3
Cloreto de sódio	2	0,8	3	1,8
Varfarina	2	0,8	4	2,5
Ácido épsilon-aminocapróico	1	0,4	0	0,0
Amido hidroxietílico + cloreto de sódio	0	0,0	1	0,6

Medicamentos	Etapas			
	FAC/AC		Docetaxel	
	n	%	n	%
Aparelho cardiovascular				
Hidroclorotiazida	40	15,9	21	12,9
Captopril	34	13,5	31	19,0
Atenolol	29	11,6	18	11,0
Enalapril	23	9,2	13	8,0
Anlodipina	16	6,4	7	4,3
Losartan	13	5,2	4	2,5
Sinvastatina	11	4,4	4	2,5
Propranolol	6	2,4	3	1,8
Nifedipina	5	2,0	1	0,6
Sildenafil	5	2,0	4	2,5
Atenolol + clortalidona	4	1,6	1	0,6
Clortalidona	4	1,6	2	1,2
Enalapril + Hidroclorotiazida	4	1,6	0	0,0
Metildopa	4	1,6	1	0,6
Clonidina	3	1,2	1	0,6
Indapamida	3	1,2	2	1,2
Amiodarona	2	0,8	1	0,6
Irbesartana + hidroclorotiazida	2	0,8	1	0,6
Ramipril	2	0,8	1	0,6
Candesartan	1	0,4	1	0,6
Diosmina	1	0,4	1	0,6
Telmisartan	1	0,4	1	0,6
Valsartan	1	0,4	1	0,6
Espironolactona	0	0,0	1	0,6
Furosemida	0	0,0	1	0,6
Norepinefrina	0	0,0	1	0,6
Medicamentos dermatológicos				
Dexametasona	7	2,8	11	6,7
Óxido de zinco + óleo de bacalhau	3	1,2	2	1,2
Triancinolona	3	1,2	1	0,6
Aciclovir	1	0,4	0	0,0
Neomicina + bacitracina	1	0,4	1	0,6
Cetoconazol	1	0,4	0	0,0
Cetoconazol + betametazona	1	0,4	0	0,0
Ciclopirox	1	0,4	0	0,0
Clotrimazol	1	0,4	1	0,6
Difenidramina + Cloreto de Amônio + Citrato de sódio	1	0,4	0	0,0
Isoconazol	1	0,4	1	0,6
Nitrofurazona	1	0,4	0	0,0
Sulfadiazina de prata	1	0,4	1	0,6
Diclofenaco	0	0,0	3	1,8
Óxido de zinco + vitamina A + vitamina D	0	0,0	1	0,6

Tabela: Cont.

Medicamentos	Etapas			
	FAC/AC		Docetaxel	
	n	%	n	%
Aparelho genito-urinário e hormônios sexuais				
Miconazol	1	0,4	0	0,0
Nistatina	1	0,4	0	0,0
Fenazopiridina	0	0,0	1	0,6
Tetraciclina + anfotericina B - creme vaginal	0	0,0	1	0,6
Preparações hormonais sistêmicas, excluindo hormônios sexuais e insulinas				
Levotiroxina sódica	11	4,4	5	3,1
Tiamazol	1	0,4	0	0,0
Prednisona	0	0,0	2	1,2
Anti-infecciosos gerais para uso sistêmico				
Amoxicilina + clavulanato de potássio	26	10,4	23	14,1
Ciprofloxacino	20	8,0	28	17,2
Cefepima	15	6,0	16	9,8
Cefalexina	10	4,0	14	8,6
Fluconazol	6	2,4	5	3,1
Amoxicilina	5	2,0	7	4,3
Aciclovir	3	1,2	2	1,2
Cetoconazol	2	0,8	1	0,6
Norfloxacino	2	0,8	2	1,2
Vancomicina	2	0,8	4	2,5
Azitromicina	1	0,4	2	1,2
Fenoximetilpenicilina	1	0,4	3	1,8
Isoniazida	1	0,4	1	0,6
Oxacilina	1	0,4	0	0,0
Cefazolina	0	0,0	1	0,6
Claritromicina	0	0,0	1	0,6
Sistema musculoesquelético				
Tenoxicam	13	5,2	19	11,7
Diclofenaco	8	3,2	8	4,9
Alendronato	4	1,6	2	1,2
Carisoprodol + diclofenaco + paracetamol	4	1,6	2	1,2
Orfenadrina + dipirona	2	0,8	1	0,6
Alopurinol	1	0,4	1	0,6
Carisoprodol + fenilbutazona + paracetamol	1	0,4	1	0,6
Condroitina	1	0,4	0	0,0
Glicosamina	1	0,4	0	0,0
Hidroxicloroquina + famotidina + prednisona	1	0,4	1	0,6
Ibuprofeno	1	0,4	0	0,0
Naproxeno	1	0,4	0	0,0
Galamina	1	0,4	0	0,0

Tabela: Cont.

Medicamentos	Etapas			
	FAC/AC		Docetaxel	
	n	%	n	%
Produtos antiparasitários, inseticidas e repelentes				
Ivermectina	5	2,0	2	1,2
Albendazol	0	0,0	2	1,2
Monossulfiram	0	0,0	1	0,6
Sistema nervoso				
Paracetamol	36	14,3	31	19,0
Diazepam	30	12,0	18	11,0
Tramadol	20	8,0	20	12,3
Paracetamol + Codeína	15	6,0	21	12,9
Clonazepam	14	5,6	4	2,5
Escopolamina	10	4,0	9	5,5
Amitriptilina	9	3,6	5	3,1
Flunarizina	7	2,8	4	2,5
Nicotina	7	2,8	5	3,1
Alprazolam	6	2,4	4	2,5
Codeína	6	2,4	7	4,3
Bromazepam	5	2,0	3	1,8
Fluoxetina	5	2,0	0	0,0
Sertralina	5	2,0	8	4,9
Ácido acetilsalicílico	3	1,2	2	1,2
Isomepteno + dipirona sódica + cafeína anidra	3	1,2	2	1,2
Venlafaxina	3	1,2	1	0,6
Gabapentina	2	0,8	4	2,5
Midazolam	2	0,8	2	1,2
Orfenadrina + dipirona	2	0,8	0	0,0
Bupropiona	1	0,4	2	1,2
Carbamazepina	1	0,4	2	1,2
Citalopram	1	0,4	2	1,2
Clorpromazina	1	0,4	0	0,0
Cloxacolam	1	0,4	0	0,0
Ergotamina	1	0,4	0	0,0
Escopolamina + dipirona	1	0,4	0	0,0
Flunitrazepam	1	0,4	0	0,0
Imipramina	1	0,4	0	0,0
Morfina	1	0,4	0	0,0
Zolpidem	1	0,4	1	0,6
Fentanil	0	0,0	1	0,6

Tabela: Cont.

Medicamentos	Etapas			
	FAC/AC		Docetaxel	
	n	%	n	%
Aparelho respiratório				
Ambroxol	20	8,0	12	7,4
Prometazina	8	3,2	8	4,9
Carbocisteína	2	0,8	0	0,0
Dexclorfeniramina	2	0,8	1	0,6
Guaifenesina	2	0,8	1	0,6
Ácido acetilsalicílico + desclorfeniramina + fenilefrina + cafeína	1	0,4	1	0,6
Guaifenesina + <i>Aconitum napellus</i> + Bálsamo de Tolu + <i>Grindeliarobusta</i> + <i>Lobelia in</i>	1	0,4	0	0,0
Bronfeniramina + fenilefrina	1	0,4	0	0,0
Clorfenamina + ácido acetilsalicílico + ácido ascórbico + cafeína	1	0,4	0	0,0
Fenoterol	1	0,4	1	0,6
Tirotricina, benzocaína, mentol, cloreto de cetilpiridínio	1	0,4	0	0,0
Formoterol	1	0,4	0	0,0
Ipratrópio	1	0,4	0	0,0
Loratadina	1	0,4	1	0,6
Mometasona	1	0,4	1	0,6
Acetilcisteína	0	0,0	1	0,6
Cloperastina	0	0,0	1	0,6
Codeína	0	0,0	1	0,6
Orgãos dos sentidos				
Betaxolol	1	0,4	1	0,6
Cetorolaco	1	0,4	1	0,6
Nafazolina + sulfato de zinco	1	0,4	1	0,6
Travoprostá	1	0,4	1	0,6
Dorzolamida + Timolol	1	0,4	0	0,0
Olopatadina	1	0,4	0	0,0

Tabela: Análise bivariada da associação na etapa FAC/AC

Fatores	Neutropenia	Mucosite	Azia	Constipação	Náusea	Cefaleia	Tontura	Fadiga/ Fraqueza
SÓCIO- DEMOGRÁFICOS								
Idade ≤ 55 anos* vs > 55 anos							2,0 (0,9 - 4,4)	
Nível de escolaridade (Médio e Superior)* vs Analfabeto e Fundamental	1,6 (0,8 - 3,0)					0,6 (0,3 - 1,2)		
Ocupação Não* vs Sim	1,8 (0,9 - 3,4)							1,5 (0,9 - 2,5)
CLÍNICOS								
Status de menopausa Pré* vs Pós			0,6 (0,3 - 1,1)			0,4 (0,2 - 0,7)	0,5 (0,3 - 1,2)	0,6 (0,4 - 1,1)
Estadiamento^{&} (0, I e II)* vs III					0,6 (0,3 - 1,1)			0,6 (0,4 - 1,2)
Comorbidades								
Hipertensão Não* vs Sim						0,3 (0,2 - 0,7)	0,6 (0,3 - 1,3)	0,7 (0,4 - 1,1)
Obesidade Não* vs Sim	0,3 (0,1 - 0,6)	1,8 (1,0 - 3,2)	1,6 (0,9 - 2,8)					
Diabetes Não* vs Sim	0,2 (0,02 - 1,2)					0,3 (0,07 - 1,3)		

Tabela: Cont.

Fatores	Neutropenia	Mucosite	Azia	Constipação	Náusea	Cefaleia	Tontura	Fadiga/ Fraqueza
Medicamentos								
Omeprazol								
Não* vs Sim	0,9 (0,7 - 1,1)		0,9 (0,7 - 1,1)	0,8 (0,6 - 1,1)				
Hidroclorotiazida								
Não* vs Sim	0,9 (0,7 - 1,1)		0,6 (0,4 - 1,1)	0,8 (0,6 - 1,1)		0,4 (0,1 - 1,2)	0,3 (0,07 - 1,5)	
Captopril								
Não* vs Sim			0,7 (0,5 - 1,1)	0,7 (0,4 - 1,1)				
Atenolol								
Não* vs Sim	0,8 (0,7 - 1,1)		0,7 (0,5 - 1,1)	0,7 (0,5 - 1,1)				
Diazepam								
Não* vs Sim			0,7 (0,5 - 1,1)	0,5 (0,2 - 1,1)				
HÁBITOS DE VIDA								
Tabagismo								
Não e ex-fumante vs Fumante			1,9 (1,1 - 3,6)					
Etilismo								
Nunca/raramente vs Frequentemente		1,7 (0,9 - 3,5)	2,3 (1,2 - 4,5)			1,9 (0,9 - 4,0)		1,8 (1,0 - 3,5)

OR: Razão de chances; IC95% intervalo de confiança; ^{sc} Estadiamento de câncer de mama; Os valores p-valor da análise univariada do teste qui-quadrado de Wald < 0,20.

* Referencia

Tabela: Análise bivariada para as RAM gastrointestinais na etapa docetaxel

Fatores	Constipação	Mucosite	Náusea	Azia	Dor abdominal	Diarreia
	OR (IC95%)	OR (IC95%)	OR (IC95%)	OR (IC95%)	OR (IC95%)	OR (IC95%)
SÓCIO-DEMOGRÁFICOS						
Idade						
≤ 55 anos* vs > 55 anos		1,6 (0,8 - 3,1)				
Cor/raça						
Branca* vs Outras		0,4 (0,2 - 0,9)			1,7 (0,9 - 3,3)	1,7 (0,9 - 3,3)
Nível de escolaridade						
(Médio e Superior)* vs Analfabeto e Fundamental	0,4 (0,2 - 0,8)					
CLÍNICOS						
Status de menopausa						
Pré* vs Pós				0,3 (0,2 - 0,7)		
Estadiamento						
(0, I e II)* vs III						0,6 (0,3 - 1,3)
Comorbidade						
Hipertensão						
Não* vs Sim			1,6 (0,8 - 3,1)	0,6 (0,3 - 1,2)		
Diabetes						
Não* vs Sim						1,8 (0,9 - 3,4)
Medicamentos						
Omeprazol						
Não* vs Sim			1,3 (1,0 - 1,6)			
Hidroclorotiazida						
Não* vs Sim			1,3 (1,0 - 1,7)			
Captopril						
Não* vs Sim			1,3 (1,0 - 1,7)			
Atenolol						
Não* vs Sim			1,3 (1,0 - 1,7)			
Diazepam						
Não* vs Sim			1,3 (1,0 - 1,7)			
Trastuzumab						
Não vs Sim		0,2 (0,02 - 1,7)				
HÁBITOS DE VIDA						
TABAGISMO						
Não/Ex-fumante vs				2,0 (0,9 - 4,2)		
ETILISMO						
Nunca/raramente vs Frequentemente		1,8 (0,8 - 4,1)		2,1 (0,9 - 4,6)		

OR: Razão de chances; IC95% intervalo de confiança; * Estadiamento de câncer de mama;

*p-valor da análise univariada do teste qui-quadrado de Wald > 0,20.

Tabela: Análise bivariada para as outras RAM na etapa docetaxel

Fatores	Cefaleia	Tontura	Fadiga/Fraqueza	Artralgia	Mialgia	Dispneia
	OR (IC95%)	OR (IC95%)	OR (IC95%)	OR (IC95%)	OR (IC95%)	OR (IC95%)
SÓCIO-DEMOGRÁFICOS						
Idade						
≤ 55 anos* vs > 55 anos						1,6 (0,8 - 3,1)
Cor/raça						
Branca* vs Outras			1,8 (0,8 - 3,9)		1,7 (0,9 - 3,6)	
Nível de escolaridade						
(Médio e Superior)* vs Analfabeto e Fundamental	0,5 (0,2 - 1,2)			0,6 (0,3 - 1,2)	0,6 (0,3 - 1,1)	
CLÍNICOS						
Status de menopausa						
Pré* vs Pós	0,4 (0,2 - 0,9)	0,5 (0,2 - 1,2)				
Estadiamento						
(0, I e II)* vs III			0,5 (0,2 - 1,1)			
Comorbidade						
Hipertensão						
Não* vs Sim	0,3 (0,1 - 0,8)		1,8 (0,8 - 4,1)	0,6 (0,3 - 1,1)		0,6 (0,3 - 1,2)
Obesidade						
Não* vs Sim		3,1 (1,3 - 7,2)				
Diabetes						
Não* vs Sim			4,4 (0,6 - 34,2)			
Medicamentos						
Hidroclorotiazida						
Não* vs Sim	0,2 (0,03 - 1,9)					
HÁBITOS DE VIDA						
TABAGISMO						
Não/Ex-fumante vs Fumante	3,2 (1,3 - 8,1)				0,5 (0,2 - 1,2)	
ETILISMO						
Nunca/raramente vs Frequentemente	3,4 (1,4 - 8,5)			4,4 (1,7 - 11,6)		

OR: Razão de chances; IC95% intervalo de confiança; * Estadiamento de câncer de mama;

*p-valor da análise univariada do teste qui-quadrado de Wald > 0,20.

Tamanho do tumor

- TX O tumor primário não pode ser avaliado
T0 Não há evidência de tumor primário
Tis Carcinoma in situ: ductal, lobular e doença de Paget (mamilo)
T1 ≤ 2 cm em sua maior dimensão
T2 > 2 cm e < 5 cm em sua maior dimensão
T3 ≥ 5 cm em sua maior dimensão
T4 Qualquer tamanho com extensão direta à parede torácica ou à pele

Linfonodos regionais

- NX Os linfonodos regionais não podem ser avaliados (p.ex., por terem sido previamente removidos)
N0 Ausência de metástase em linfonodos regionais
N1 Metástase em linfonodo(s) axilar(es), homolateral (ais), móvel(eis)

N2 Metástase em linfonodo(s) axilar(es) homolateral(is) fixo(s) ou metástase clinicamente aparente* em linfonodo(s) mamário(s) interno(s) homolateral(is), na ausência de evidência clínica de metástase em linfonodo(s) axilar(es)

N3 Metástase em linfonodo(s) infraclavicular(es) homolateral(ais) com ou sem envolvimento de linfonodo(s) axilar(es); ou clinicamente aparente* em linfonodo(s) mamário(s) interno(s) homolateral(is), na presença de evidência clínica de metástase em linfonodo(s) axilar(es); ou metástase em linfonodo(s) supraclavicular(es) homolateral(is) com ou sem envolvimento de linfonodo(s) axilar(es) ou mamário(s) interno(s)

Metástase à Distância

- MX A presença de metástase à distância não pode ser avaliada
M0 Ausência de metástase à distância
M1 Metástase à distância

Estádio	Classificação TNM
0	Tis N0 M0
I	T1* N0 M0
IIA	T0 N1 M0 T1* N1 M0 T2 N0 M0
IIB	T2 N1 M0 T3 N0 M0
IIIA	T0 N2 M0 T1* N2 M0 T2 N2 M0 T3 N1, N2 M0
IIIB	T4 N0, N1, N2 M0
IIIC	Qualquer T N3 M0
IV	Qualquer T Qualquer N M1