

ACOMPANHAMENTO E AVALIAÇÃO DOS EFEITOS ADVERSOS DA QUIMIOTERAPIA EM PACIENTES COM CÂNCER DE MAMA

AUTORES

Bruna Machado CALDEIRA

Discentes do curso de Farmácia UNILAGO

Ana Livia Silva GALBIATTI-DIAS

Docente do curso de Farmácia UNILAGO

RESUMO

O câncer de mama é o tipo mais incidente entre as mulheres. Apesar dos grandes avanços no tratamento quimioterápico, as reações adversas ainda são um grande desafio para os membros da equipe de saúde. Portanto, o objetivo deste trabalho foi realizar estudo retrospectivo dos efeitos adversos do tratamento quimioterapia em pacientes com câncer de mama atendidas em um Centro de Oncologia. Foi realizado um estudo retrospectivo com análise de prontuários clínicos de pacientes portadoras de câncer de mama, que receberam terapia antineoplásica em um Centro de Oncologia de Rio Preto no período de Dezembro de 2010 a Dezembro de 2013. Os efeitos adversos encontrados nas pacientes com câncer de mama submetidas aos esquemas terapêuticos com FAC; TAC; ATC- (Paclitaxel); AC-T (Docetaxel) e Herceptin foram: náuseas, vômitos, mucosite, diarreia, astenia, mal estar geral, constipação, alteração do paladar e mialgia. Os efeitos adversos mais comuns em pacientes com câncer de mama que realizam quimioterapia são náuseas, vômitos, mucosite, diarreia, astenia, mal estar geral, constipação, alteração do paladar e mialgia. É de fundamental importância que a equipe multidisciplinar conheça os efeitos adversos desses esquemas terapêuticos para que possa orientar as pacientes e seus cuidadores com intuito de garantir a aderência ao tratamento, evitando assim a desistência e garantido uma sobrevida melhor ao paciente portadora de câncer de mama.

PALAVRAS - CHAVE

Neoplasias da Mama, Quimioterapia, toxicidade das drogas

1.1 INTRODUÇÃO

O câncer é considerado como a doença do século XXI e, de acordo com Instituto Nacional do Câncer (INCA), estima-se cerca de 576 mil novos casos de câncer para 2014, sendo que aproximadamente 57 mil serão diagnosticados como câncer de mama. (INCA., 2017)

O câncer de mama é o tipo mais incidente entre as mulheres do mundo. No Brasil, é mais prevalente no sexo feminino, entre a faixa etária de 40 a 69 anos, sendo a maior causa de morte por câncer entre as mulheres. (INCA., 2017) A taxa de mortalidade relacionada a essa doença corresponde a 15% e esse índice cresce gradativamente, devido ao diagnóstico em estágios avançados. (TRUFELLI et al., 2008).

A história natural do câncer de mama indica que o curso clínico da doença e a sobrevida variam de paciente para paciente. Esta modificação é determinada por uma série complexa de fatores, tais como a velocidade de proliferação celular no tumor, o potencial de metastatização do câncer e outros mecanismos que ainda não são completamente compreendidos relacionados com a condição imunológica, hormonal e nutricional do paciente.³ (SILVA, 2012). O conhecimento dos fatores prognósticos, de acordo com INCA é de fundamental importância na determinação do protocolo terapêutico porque é com base no tipo histológico que a conduta médica é definida. (INCA, 2017).

A utilização de marcadores tumorais, que são substâncias presentes no câncer, na avaliação do prognóstico do câncer de mama tem crescido muito e esses marcadores podem ser localizados através do tecido por imuno-histoquímica ou por hibridização in situ. (EISENBERG et al., 2001). O HER-2 - *Human Epidermal growth factor receptor type 2* (Receptor tipo 2 do fator de crescimento epidérmico humano) é considerado um marcador tumoral para o câncer de mama e a avaliação de alterações no gene que expressa esse receptor é de extrema importância para o diagnóstico desse tipo tumoral. (LEITE, 2004).

Atualmente, existem várias opções de tratamento para o câncer de mama, e a sobrevida dessas mulheres tem aumentado devido ao avanço tecnológico para o diagnóstico e o tratamento. (ENGEL et al., 2004). As modalidades de tratamento do câncer de mama podem ser divididas em tratamento local (cirurgia e radioterapia) e tratamento sistêmico (quimioterapia, hormonioterapia e terapia biológica). (INCA, 2017).

A quimioterapia se constitui de medicamentos que controlam ou curam essa patologia, atuando na destruição de células malignas, impedindo a formação de um novo DNA (ácido desoxirribonucleico), bloqueando funções essenciais da célula ou induzindo a apoptose. Por ser um tratamento sistêmico, todos os tecidos podem ser afetados, em graus diferentes: (TARTARI et al., 2010).

Apesar dos grandes avanços no tratamento quimioterápico, as reações adversas às drogas quimioterápicas ainda são um grande desafio para os membros da equipe de saúde. Se por um lado o paciente encontra, no tratamento, uma chance cada vez maior de curar ou estabilizar a doença, os efeitos adversos das drogas utilizadas em protocolos cada vez mais agressivos, podem dificultar substancialmente a aderência ao tratamento. (SHIMADA, 2009). Por essa razão é de extrema importância o conhecimento dos efeitos adversos mais comuns em pacientes com câncer de mama submetidos ao tratamento quimioterápico.

O câncer de mama é o tipo mais comum sendo considerada a segunda causa de morte por câncer entre mulheres ocidentais. A incidência de desenvolver a doença durante a vida para uma mulher no mundo ocidental é de uma para oito. As opções de tratamento para este tipo de doença podem ser cirurgia, radioterapia e quimioterapia ou combinações de tratamento. A quimioterapia, apesar de apresentar bons resultados, leva a diversos efeitos adversos, o que pode dificultar o seguimento ou ocasionar a desistência do tratamento. É de fundamental importância que a equipe multidisciplinar conheça os efeitos adversos para poder

orientar as pacientes e seus cuidadores com intuito de garantir a aderência ao tratamento, evitar a desistência e aumentar a qualidade da sobrevivência dessas pacientes.

Com base nos dados descritos anteriormente, o objetivo deste trabalho foi realizar estudo retrospectivo dos efeitos adversos do tratamento quimioterapia em pacientes com câncer de mama atendidas no Centro de Oncologia Rio Preto - CORP no período de dezembro de 2010 a dezembro de 2013.

2. METODOLOGIA

O presente estudo foi avaliado e aprovado pelo Comitê de Ética da Instituição União das Faculdades dos Grandes Lagos sob o número 03/14. O estudo retrospectivo foi realizado com análise de 378 prontuários clínicos no Centro de Oncologia Rio Preto – CORP, em São José do Rio Preto – São Paulo, em sistema próprio (Natimedical) da clínica concedente. Os critérios de inclusão foram pacientes maiores de 18 anos, do sexo feminino, portadoras de câncer de mama, em tratamento quimioterápico de dezembro de 2010 a dezembro de 2013. Os critérios de exclusão foram pacientes que receberam tratamento com hormonioterapia e/ou radioterapia, pacientes que não deram seguimento ao tratamento, pacientes que procuraram o serviço de saúde pública, pacientes que realizaram tratamento quimioterápico fora do intervalo e pacientes que ainda estão em tratamento.

As variáveis avaliadas foram: idade, menarca, superexpressão da proteína HER2, protocolo de tratamento utilizado, quantidade de ciclos do esquema terapêutico, intervalo de dias entre os ciclos, e os principais efeitos adversos: náusea, vômito, mucosite, diarreia, astenia, mal estar geral, alteração do paladar, constipação, mialgia.

Os efeitos adversos foram avaliados de acordo com o esquema terapêutico utilizado pelos pacientes. No Quadro I encontram-se os principais esquemas terapêuticos utilizados no Centro de Oncologia Rio Preto – CORP para tratamento do câncer de mama.⁹ (CAPONERO, 2003).

Os resultados foram analisados por estatística descritiva usando o software Excel (versão 2007) e os dados foram apresentados em porcentagem.

Quadro 1. Esquemas terapêuticos utilizados no câncer de mama.

| Esquema Terapêutico | Quimioterápicos | Quantidade de ciclos |
|----------------------|--|--|
| FAC | Fluorouracil + Doxorrubicina + Ciclofosfamida | 6 ciclos com intervalo de 21 dias |
| TAC | Docetaxel + Doxorrubicina + Ciclofosfamida | 6 ciclos com intervalo de 21 dias |
| AC-T (Paclitaxel) | Doxorrubicina + Ciclofosfamida + Paclitaxel | 4 ciclos com intervalo de 21 dias; a seguir + 4 ciclos de Paclitaxel com intervalo de 21 dias. |
| AC-T (Docetaxel) | Doxorrubicina + Ciclofosfamida + Docetaxel | 4 ciclos com intervalo de 21 dias; a seguir + 4 ciclos de Paclitaxel com intervalo de 21 dias |
| Herceptin | Trastuzumabe | 17 ciclos com intervalo de 21 dias |

Quadro 1. Esquemas terapêuticos utilizados no câncer de mama.

Fonte: CAPONERO, 2003.

3. RESULTADOS

Dos 378 prontuários clínicos avaliados, apenas 108 (28 %) foram incluídos neste estudo por serem pacientes portadoras de câncer de mama que receberam tratamento quimioterápico e que foram elegíveis ao objetivo deste estudo.

Os resultados das variáveis analisadas (idade, menarca, superexpressão para a proteína HER2, protocolo de tratamento utilizado, quantidade de ciclos do tratamento, intervalo de dias entre os ciclos, e os principais efeitos adversos) estão descritos na Tabela 1.

Tabela 1. Distribuição percentual do esquema terapêutico utilizados nas pacientes com câncer de mama avaliadas no estudo.

| ESQUEMA TERAPÊUTICO | | | | | |
|------------------------------|---------------|----------------|----------------------|---------------------|----------------|
| Variáveis | FAC | TAC | AC-T (Paclitaxel) | AC-T (Docetaxel) | Herceptin |
| Números de pacientes (n=108) | 40 (37%) | 16 (14,81%) | 17 (15,74%) | 15 (13,88%) | 20 (18,51%) |
| Idade (média) | 51 | 48,5 | 63 | 54,5 | 47 |
| Menarca | 12 | 13 | 12 | 11,5 | 13 |
| HER2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 20 |
| Ciclos | 6 | 6 | 4 - 4 | 4 - 4 | 17 |
| Intervalo dos ciclos | 21 dias | 21 dias | 21 dias | 21 dias | 21 dias |
| Náusea | 30 (75%) | 12 (75%) | 12 (70,5%) | 0 | 3 (15%) |
| Vômito | 22 (55%) | 5 (31,25%) | 12 (70,5%) | 0 | 0 |
| Mucosite | 20 (50%) | 8 (50%) | 8 (47%) | 0 | 0 |
| Diarreia | 11 (27,5%) | 2 (12,5%) | 2 (11,75%) | 0 | 0 |
| Astenia | 12 (30%) | 8 (50%) | 5 (29%) | 5 (33,3%) | 3 (15%) |
| Mal estar geral | 6 (15%) | 5 (31,25%) | 3 (18%) | 0 | 2 (10%) |
| Alteração do paladar | 9 (22,5%) | 3 (18,75%) | 0 | 5 (33,3%) | 0 |
| Constipação | 3 (57,5%) | 8 (50%) | 5 (29%) | 3 (20%) | 0 |
| Mialgia | 6 (15%) | 6 (37,5%) | 5 (29%) | 0 | 0 |

4. DISCUSSÃO

O estudo foi composto 108 (28%) pacientes realizaram tratamento com quimioterapia. A idade média das pacientes incluídas nesse estudo foi 53 anos, conforme estimativa do INCA, 2014 que aponta maior incidência entre a faixa etária de 40 a 69 anos.(INCA., 2017) A média de idade em que elas entraram na menarca é de 12 anos. De acordo com estudo de MATOS et al. (2010) a menarca precoce é definida quando ocorre com a idade inferior a 12 anos, essa variável é classificada como fator de risco para câncer de mama devido a exposição ao estrogênio, a mulher que inicia um ciclo regular rapidamente, aumenta o índice de exposição acumulativo ao estrogênio, pois os níveis desse hormônio são maiores durante a fase lútea normal.

Em relação ao marcador tumoral HER-2, os resultados do presente estudo demonstraram que 18,51% das pacientes apresentaram superexpressão desse marcador, estando um pouco abaixo do valor encontrado na literatura, que afirma que cerca de 20% a 25% dos cânceres de mama superexpressam a proteína transmembrana HER-2 ou fator de crescimento epitelial (CANTINELLI et al, 2006). A proteína HER-2 em quantidades normais exerce um importante papel no crescimento e desenvolvimento de uma ampla categoria de células, designadas por células epiteliais, responsáveis por constituir o revestimento interno e externo do organismo, bem como o tecido glandular. O gene HER-2 responsável pela proteína HER-2, tem um papel regulador nas células com funcionamento normal; no entanto, um erro aleatório nesse gene pode levar ao desenvolvimento do câncer. (LEITE, 2004).

De acordo com acompanhamento realizado com as pacientes do presente estudo em tratamento quimioterápico em diferentes esquemas terapêuticos, nossos resultados mostraram um grande índice de náusea e vômitos. 75% das pacientes que realizaram os esquemas terapêuticos FAC e TAC apresentaram náusea, em relação ao vômito foi o protocolo AC-T (paclitaxel) que teve mais incidência representando 70,5% das pacientes. Já no protocolo Herceptin, apenas 15% apresentaram náuseas. Os efeitos adversos causados pela quimioterapia associam-se ao fato da sua inespecificidade pelas células cancerosas e os efeitos citotóxicos nas células normais, esses efeitos são predominante nas células que estão em constante divisão celular como, por exemplo, as do tecido hematopoiético, do tecido germinativo e do revestimento gastrointestinal. Dentre os efeitos adversos gastrintestinais podemos citar a náusea, vômitos, mucosite e diarreia. Os efeitos mais estressantes e incômodos são as náuseas e os vômitos, embora ocorram juntos devem ser avaliados separadamente (GOZZO et al., 2013). Ainda de acordo com o estudo de GOZZO et al. (2013), a incidência de náuseas e vômitos está relacionado diretamente com potencial emético das drogas que variam de potencialmente alto quando provocam esses efeitos em mais de 90% dos pacientes, até potencialmente baixo quando provocam esses efeitos em menos de 10% dos pacientes. Nossos dados mostraram o potencial emético dos esquemas terapêuticos, classificando o FAC, TAC com maior incidência (75%) em náuseas e o Herceptin com o menor índice desse efeito com (15%). Em relação ao vômito os resultados apontam o AC-T (paclitaxel) com maior incidência (70,5%) e o TAC, como o menos incidente (31,25%).

O tratamento quimioterápico de acordo com SANDOVAL et al.,(2003),¹³ aponta a mucosite oral como complicação aguda desse modalidade terapêutica, impactando na qualidade de vida do paciente durante o tratamento, o que pode levar a interrupções do tratamento, ocasionando graves consequências em termos de resposta do câncer. Conforme o estudo de VOLPATO et al. (2007) estima-se que a mucosite quimioinduzida pode variar de 40% a 76% para pacientes tratados com quimioterapia padrão e de altas doses. Dados que são confirmados com o presente estudo, no qual nos esquemas terapêuticos avaliados, a mucosite foi mais incidente no esquema FAC e TAC sendo apresentada por 50% das pacientes seguido do AC-T (Paclitaxel) que foi apresentada por 47%.

De acordo com DIAS et al. (2006), a maioria dos agentes quimioterápicos causam diarreia que é classificado como sintomas gastrintestinais, favorecendo o comprometimento do estado nutricional do paciente. Os resultados deste estudo mostram que este efeito adverso foi mais incidente no esquema terapêutico FAC, correspondendo a 27,5 % das pacientes.

Dos efeitos adversos encontrados no presente estudo, somente a astenia foi apresentada em todos os esquemas terapêuticos. Tendo maior índice no TAC com 50%, e o menor índice no esquema que utilizou o Herceptin 15%. A astenia está associada neurotoxicidade e as modificações metabólicas, induzidas por alguns quimioterápicos, esse efeito adverso também está associado á depressão psicológica e a diminuição do apetite, levando os pacientes a perderem massa muscular e diminuição do dos níveis de atividades física, resultando em um estado de fraqueza (GONÇALVES et al., 2009).

O esquema terapêutico com Herceptin é efetivo apenas contra cânceres que mostram expressão do receptor HER-2 na superfície celular, sendo importante a identificação de pacientes que possa se beneficiar desta modalidade terapêutica (OLIVEIRA et al., 2003).¹⁷ O estudo de UGGERI et al., (2013), relaciona como efeitos adversos mais frequentes do Herceptin a náusea, vômito e hipersensibilidade relativa a infusão. De acordo com o nosso estudo apenas a náusea foi apresentada nas pacientes que fizeram uso desse esquema terapêutico.

As reações adversas às drogas quimioterápicos sempre foram um grande desafio para os membros da equipe de saúde. É indispensável que a equipe da saúde conheça detalhadamente os efeitos adversos que cada droga, individualmente ou associada, pode desencadear, objetivando atender, com segurança ao paciente, orientando-o, bem como a seus cuidadores, de modo a permitir que participem ativamente na terapia. (SHIMADA, 2009).

5. CONCLUSÃO

Em conclusão os efeitos adversos encontrados nas pacientes com câncer de mama submetidas aos esquemas terapêuticos com FAC; TAC; ATC- (Paclitaxel); AC-T (Docetaxel) e Herceptin foram: náuseas, vômitos, mucosite, diarreia, astenia, mal estar geral, constipação, alteração do paladar e mialgia. É de fundamental importância que a equipe multidisciplinar conheça os efeitos adversos desses esquemas terapêuticos para que possa orientar as pacientes e seus cuidadores com intuito de garantir a aderência ao tratamento, evitando assim à desistência e garantido uma sobrevida melhor ao paciente portadora de câncer de mama

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- CANTINELLI, F. S.; SAMALETZ, O.; GONSALES, B. K.; BRAGUITTONI, E.; RENNÓ JR, J.A oncopsiquiatria no câncer de mama – considerações a respeito de questões do feminino. *Revista Psiq. Clín.* V.33, p.124-133, 2006.
- CAPONERO, R. Câncer de Mama. São Paulo: Lemos Editorial, p. 6-10, 2003.
- DIAS, V. M.; COELHO, S. C.; FERREIRA, F. M. B.; VIEIRA, G. B. S.; CLÁUDIO, M. M.; SILVA, P. D. G. O grau de interferência dos sintomas gastrintestinais no estado nutricional do paciente com câncer em tratamento quimioterápico. *Revista Brasileira Nutrição Clínica*, p.104-110, 2006.
- EISENBERG, A. L. A.; KOIFMAN, S. Câncer de mama: marcadores tumorais. *Revista Brasileira de Cancerologia*, p. 377 – 388, 2001.
- ENGEL, J.; KERR, J.; SCHLESINGER-RAAB, A.; SAUER, H.; HOLZED, D. Quality of life following breast-conserving therapy or mastectomy: results of a 5-year prospective study. *Revista: Breast J*, p. 223-231, 2004.
- GONÇALVES, L. L. C.; LIMA, A. V.; OLIVEIRA, M. M.; OLIVEIRA, L. A. R.; ABUD, A. C. F.; DALTRO, A. S. T.; BARROS, A. M. M.; GUIMARÃES, U. V. Mulheres com câncer de mama: ações de autocuidado durante a quimioterapia. *Rev. enferm. UERJ*, Rio de Janeiro, p.575-80, 2009.
- GOZZO, T. O.; Moysés, A. M. B.; SILVA, P. R.; ALMEIDA, A. M. Náuseas, vômitos e qualidade de vida de mulheres com câncer de mama em tratamento quimioterápico. *Revista Gaúcha de Enfermagem*, v. 34, nº 3, p. 110-116, 2013.
- INCA - Instituto Nacional de Câncer. Estimativas câncer de mama 2014. Disponível em: <http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/acoes_programas/site/home/nobrasil/programa_controle_cancer_mama/tratamento>. Acesso em: 20 Abril 2017.
- LEITE, I. O. Estudo de fase I da vacina anticâncer hasumi. Dissertação (Mestrado). Programa de Pós-graduação em Farmacologia. Departamento de fisiologia e farmacologia, Universidade Federal do Ceará, p.139, 2004.
- MATOS, J. C.; PELLOSO, S. M.; CARVALHO, M. D. B. Prevalência de fatores de risco para o câncer de mama no município de Maringá, Paraná. *Revista Latino-Americana de Enfermagem*, Brasil, p. 57, 2010.
- OLIVEIRA, M. A.; SANTOS, G. C.; KANAMURA, C. T.; ALVES, V. A. F. Imunoexpressão da proteína Her-2 em punção aspirativa com agulha fina de carcinoma de mama: correlação com os achados da peça cirúrgica. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia*, vol.25, n.1, Rio de Janeiro, 2003.
- SANDOVAL, R. L.; KOGA, D. H.; BULOTO, L. S.; SUZUKI, R.; DIB, L. L. Management of chemo-and radiotherapy induced oral mucositis with low-energy laser: initial result of A.C Camargo Hospital. *J Appl Oral Sci.*; Bauru, v.11, n.4, Dec. 2003.
- SHIMADA, C. S. *Efeitos Adversos: no tratamento de quimioterápicos*. São Paulo: Planmark, p. 19, 2009.
- SILVA, S. B. *Avaliação da efetividade de práticas de saúde de tratamento do câncer de mama: revisão sistemática da literatura*. Dissertação: (Doutorado) - Universidade Federal do Rio de Janeiro, p. 58, 2012.

TARTARI, R. F.; BUSNELLO, F. M.; NUNES, C. H. A. Perfil nutricional de pacientes em tratamento quimioterápico em um ambulatório especializado em quimioterapia. *Revista Brasileira de Cancerologia*, v. 56, n. 1, p. 43-50, 2010.

TRUFELLI, D. C.; MIRANDA, V. C.; SANTOS M. B. B.; FRAILE, N. M. P.; PECORONI, P. G.; GONZAGA, S. F.R.; RIECHELMANN, R.; KALIKS, R.; GIGLIO, A. D. Análise do atraso no diagnóstico e tratamento do câncer de mama em um hospital público. *Revista Associação Medicação Brasileira*, v. 54, n. 1, p. 72-6, 2008.

UGGERI, R.; HERMAN, C.T. S.; COLET C.; Efeitos Cardiotóxico decorrente do uso de trastuzumabe no tratamento de câncer de mama: uma revisão. *Revista Contexto & Saúde*, v.13, p.2-10, 2013.

VOLPATO, L. E. R.; SILVA, T. C.; OLIVEIRA, T. M.; SAKAI, V. T.; MACHADO, M. A. A. M. Mucosite bucal rádio e quimioinduzida. *Revista Brasileira de Otorrinolaringologia.*, São Paulo, v.73, n.4, Ago. 2007.