

**REAÇÕES ADVERSAS EM PACIENTES COM
CÂNCER COLORRETAL METASTÁTICO
SUBMETIDOS A TRATAMENTO COM
BEVACIZUMABE OU CETUXIMABE**

MICHELLE ARTIOLI

**Dissertação apresentada à Fundação Antônio
Prudente para obtenção do título de Mestre
em Ciências**

Área de Concentração: Oncologia

Orientadora: Dra. Erika Maria Monteiro Santos

**São Paulo
2013**

FICHA CATALOGRÁFICA

Preparada pela Biblioteca da Fundação Antônio Prudente

Artioli, Michelle

Reações adversas em pacientes com câncer colorretal metastático submetidos a tratamento com bevacizumabe ou cetuximabe / Michelle Artioli – São Paulo, 2013.

75p.

Dissertação (Mestrado)-Fundação Antônio Prudente.

Curso de Pós-Graduação em Ciências - Área de concentração: Oncologia.

Orientadora: Dra Erika Maria Monteiro Santos

Descritores: 1. NEOPLASIAS COLORRETAIS. 2. METÁSTASE NEOPLÁSICA. 3. ANTINEOPLÁSICOS/efeitos adversos. 4. ANTICORPOS MONOCLONAIS.

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho ao meu esposo que me apoiou em todo o tempo, assim como toda a minha família e amigos. Sem vocês nada disso estaria deixando de ser um sonho para se tornar realidade.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus. Ele sempre tem sido a minha condição em todas as situações da minha vida e mais uma vez não me desamparou e nem me deixou esmorecer. Em todos os momentos difíceis durante esta trajetória Ele me sustentou.

Aos meus Queridos Pais, Osmar Artioli e Jacira Arruda Artioli, sempre meus fiéis companheiros. Ajudaram-me em todo tempo. Sempre com uma palavra de esperança e ajuda. Nem que escrevesse mil páginas eu não seria capaz de expressar toda a minha gratidão.

À minha Querida Irmã, Juliana Artioli, que nos momentos em que eu me senti mais incapaz, ela sempre esteve ao meu lado dizendo constantemente o quanto acreditava em mim.

À minha sobrinha, Louise Artioli Ferreira, que mesmo sendo tão pequeninha, tem o dom de me arrancar um sorriso mesmo quando não havia motivos.

Ao meu amado Esposo, Herbert Domingues Silva, que sem ele nada disso seria possível. Em todo tempo foi compreensivo, me animando quando eu achava que tudo estava perdido e eu não chegaria até aqui. Me apoiando e dividindo comigo essa responsabilidade.

A todos os meus familiares que oraram por mim, que torceram por mim e que nunca deixaram de acreditar em mim.

À minha Orientadora, Dr^a Erika Maria Monteiro Santos, que me conduziu por mais esta trajetória. Ao longo destes anos tivemos altos e baixos, mas nada disso nos impediu de chegar até aqui com garra e determinação.

Aos meus amigos e amigas que ouviram meus desabafos, compartilharam das minhas angústias e tristezas e sempre estiveram ao meu lado nos momentos bons e nos momentos difíceis.

Em especial às Minhas Amigas Ana Carolina Paterlini e Débora Bassi, que mesmo distantes me apoiaram sempre. Talvez eu nunca consiga retribuir todo o carinho e paciência que vocês dispensaram comigo neste período. Por cada palavra amiga, por cada conselho de seguir em frente, por pegarem na minha mão e me fazer andar para frente sem olhar os obstáculos.

Aos Queridos Dr. Paulo M.G. Hoff, Dr^a Ana Amélia F.O. Hoff, Dr^a Laura Testa e Dr^a M^a Ignez Braghiroli que foram muito compreensivos comigo do início ao fim. Dispensando-me das minhas atividades do trabalho para que eu pudesse cumprir com meus deveres em relação à pós-graduação. No momento de desespero e choro foram prontos em me ajudar para que eu pudesse chegar até aqui.

À Adriana Zanchetta que sempre foi tolerante e me ajudou com as dispensas necessárias no trabalho e nos momentos de desânimo sempre esteve ao meu lado com uma palavra de coragem.

À Banca de Qualificação pelas sugestões feitas que contribuíram para a construção e melhoria deste trabalho.

À pós-graduação e à Biblioteca pela oportunidade e pela compreensão durante a realização desta dissertação.

RESUMO

Artioli M. **Reações adversas em pacientes com câncer colorretal metastático submetidos a tratamento com bevacizumabe ou cetuximabe.** São Paulo; 2013. [Dissertação de Mestrado-Fundação Antônio Prudente].

O câncer colorretal (CCR) é terceiro tumor com maior frequência na população, e aproximadamente, 15% dos pacientes apresentam doença metastática ao diagnóstico. A quimioterapia para estes casos é baseada no uso de antineoplásicos convencionais por vezes associados ao uso de bevacizumabe ou cetuximabe. Em razão das limitações em identificar as reações adversas medicamentosas (RAMs) relacionadas ao uso dos anticorpos monoclonais (AMs) nos estudos clínicos, julgamos necessário analisar as RAMs no contexto clínico. O **objetivo** deste estudo é identificar a frequência de RAMs em pacientes submetidos à terapia antineoplásica para tratamento do câncer colorretal metastático com uso de anticorpos monoclonais, e verificar a existência de fatores de risco das RAMs decorrentes do uso dos anticorpos, e caracterizar as RAMs segundo a causalidade. Optou-se como **método** adotar um estudo transversal retrospectivo que analisou 168 esquemas quimioterápicos de pacientes tratados no Hospital A.C.Camargo com CCR metastático que receberam ou não AMs entre 2006 e 2012. Os dados foram consultados a partir dos registros em prontuário, para preenchimento de formulário próprio. As RAMs foram classificadas de acordo com o algoritmo de Naranjo. **Resultado:** As principais RAMs identificadas nos pacientes que utilizaram cetuximabe foi gastrointestinal (73 eventos), dermatológica (64 eventos) e músculo esquelética (41 eventos); e nos pacientes que utilizaram o bevacizumabe foi gastrointestinal (44 eventos) e músculo esquelética (34 eventos). Os pacientes que utilizaram o cetuximabe associado ao uso do antineoplásico convencional apresentaram uma maior frequência de RAMs dermatológicas ($p=0,001$). Não foram identificadas associações significativas entre os as

características clínicas e os fatores de risco para desenvolvimento das RAMs. Em relação à causalidade, de acordo com o Algoritmo de Naranjo, a totalidade das RAMs hematológicas foram classificadas como *duvidosa*, a músculo esquelética como *provável*, enquanto que as RAMs dermatológicas foram *definidas* quando utilizado o cetuximabe e *possível* quando utilizado o bevacizumabe. A totalidade das RAMs gastrintestinal foi classificada como *possível*. **Conclusões:** Não foram identificados fatores de risco que influenciasse no aparecimento das RAMs e em relação à causalidade as RAMs dermatológicas nos pacientes que utilizaram cetuximabe foram definidas.

SUMMARY

Artioli M. **[Adverse reactions in patients with metastatic colorectal cancer submit to treatment with bevacizumab or cetuximab]**. São Paulo; 2013. [Dissertação de Mestrado-Fundação Antônio Prudente].

Colorectal cancer (CRC) is the third tumor with greater frequency in the population, and approximately 15 % of patients have metastatic disease at diagnosis. Chemotherapy for these cases is based many times on the use of conventional chemotherapy associated with the use of bevacizumab and cetuximab. Because of limitations in identifying adverse drug reactions (ADRs) related to the use of monoclonal antibodies (AMs) in clinical trials, we considered necessary to analyze ADRs in the clinical practice scenario. The aim of this study is to identify the frequency of adverse drug reactions in patients undergoing antineoplastic therapy for the treatment of metastatic colorectal cancer with monoclonal antibodies, and to verify for risk factors of adverse reactions from the use of antibodies, and to characterize the adverse drug reactions according to causality. It is a retrospective cross-sectional study that examined 168 chemotherapy regimens for patients treated at the Hospital AC Camargo with metastatic CRC who received or not AMs between 2006 and 2012. Data were retrieved from the medical charts. ADRs were classified according to the Naranjo algorithm. Results: The main ADRs identified in patients using cetuximab were gastrointestinal disorders (73 events), dermatological disorders (64 events) and musculoskeletal disorders (41 events); and in patients who received bevacizumab was gastrointestinal disorders (44 events) and musculoskeletal (34 events). Patients who received cetuximab had more dermatologic ADRs ($p=0.001$). No significant associations were identified between clinical characteristics and risk factors for development of ADRs. Regarding causality, in accordance with the algorithm Naranjo, hematological ADRs were classified as doubtful and likely musculoskeletal, and dermatologic have been defined as possible when

used cetuximab and bevacizumab. Gastrointestinal ADRs were classified as possible. Conclusions: There were no identified risk factors that influence the occurrence of ADRs and regarding causality ADRs in dermatological patients using cetuximab were defined.

LISTA DE FIGURA E TABELAS

Figura 1	Representação do desenho do estudo.....	28
Tabela 1	Distribuição de 94 pacientes do Hospital A.C. Camargo com câncer colorretal submetidos a quimioterapia para tratamento do câncer metastático, no período de 2006 a 2012, segundo características sócio-demográficas São Paulo, 2012.....	29
Tabela 2	Distribuição de 94 pacientes do Hospital A.C. Camargo com câncer colorretal submetidos a quimioterapia para tratamento do câncer metastático, no período de 2006 a 2012, segundo idade. São Paulo, 2012.....	29
Tabela 3	Distribuição da frequência de co-morbidades de 94 pacientes do Hospital A.C. Camargo com câncer colorretal submetidos a quimioterapia para tratamento de câncer metastático, no período de 2006 a 2012. São Paulo, 2012.....	30
Tabela 4	Distribuição do estadiamento clínico ao diagnóstico, de 94 pacientes do Hospital A.C. Camargo com câncer colorretal submetidos a quimioterapia para tratamento de câncer metastático, no período de 2006 a 2012. São Paulo, 2012.....	30
Tabela 5	Distribuição do tipo de cirurgia para o tumor primário e ressecção de metástase de 94 pacientes do Hospital A.C. Camargo com câncer colorretal submetidos a quimioterapia para tratamento de câncer metastático, no período de 2006 a 2012. São Paulo, 2012.....	31
Tabela 6	Distribuição de 94 pacientes do Hospital A.C. Camargo com câncer colorretal submetidos a quimioterapia para tratamento de câncer metastático, no período de 2006 a 2012, segundo a localização das metástases. São Paulo, 2012.....	31

Tabela 7	Distribuição dos 168 esquemas em relação ao tipo de protocolo de quimioterapia, associado ou não ao anticorpo monoclonal, de pacientes do Hospital A.C. Camargo com câncer colorretal metastático submetidos a quimioterapia no período de 2006 a 2012. São Paulo, 2012.....	32
Tabela 8	Frequência das RAMs em relação ao tipo de protocolo de quimioterapia associado ou não ao anticorpo monoclonal, de pacientes do Hospital A.C. Camargo com câncer colorretal metastático submetidos a quimioterapia no período de 2006 a 2012. São Paulo, 2012.....	32
Tabela 9	Distribuição dos esquemas de quimioterapia de acordo com a frequência das RAMs no sistema hematológico, classificado pela gravidade de acordo com o CTCAE - NCI, em pacientes do Hospital A.C. Camargo com câncer colorretal metastático. São Paulo, 2012.....	33
Tabela 10	Distribuição dos esquemas de quimioterapia de acordo com a frequência das RAMs no sistema músculo esquelético, classificado pela gravidade de acordo com o CTCAE – NCI *, em pacientes do Hospital A.C. Camargo com câncer colorretal metastático. São Paulo, 2012.....	34
Tabela 11	Distribuição dos esquemas de quimioterapia de acordo com a frequência das RAMs no sistema dermatológico, classificado pela gravidade de acordo com o CTCAE – NCI*, em pacientes do Hospital A.C. Camargo com câncer colorretal metastático. São Paulo, 2012.....	34
Tabela 12	Distribuição dos esquemas de quimioterapia de acordo com a frequência das RAMs do sistema neurológico, classificado pela gravidade de acordo com o CTCAE – NCI*, em pacientes do Hospital A.C. Camargo com câncer colorretal metastático. São Paulo, 2012.....	35

Tabela 13	Distribuição dos esquemas de quimioterapia de acordo com a frequência das RAMs no sistema gastrointestinal, classificado pela gravidade de acordo com o CTCAE – NCI*, em pacientes do Hospital A.C. Camargo com câncer colorretal metastático. São Paulo, 2012.....	35
Tabela 14	Distribuição das RAMs hematológicas, por esquemas de quimioterapia, em pacientes com câncer colorretal metastático em uso ou não de bevacizumabe ou cetuximabe. Hospital A.C. Camargo 2006 a 2012. São Paulo, 2012.....	37
Tabela 15	Distribuição das RAMs músculo esqueléticas, por esquemas de quimioterapia, em pacientes com câncer colorretal metastático em uso ou não de bevacizumabe ou cetuximabe. Hospital A.C. Camargo 2006 a 2012. São Paulo, 2012.....	38
Tabela 16	Distribuição das RAMs dermatológicas, por esquemas de quimioterapia, em pacientes com câncer colorretal metastático em uso ou não de bevacizumabe ou cetuximabe. Hospital A.C. Camargo 2006 a 2012. São Paulo, 2012.....	39
Tabela 17	Distribuição das RAMs neurológicas, por esquemas de quimioterapia, em pacientes com câncer colorretal metastático em uso ou não de bevacizumabe ou cetuximabe. Hospital A.C. Camargo 2006 a 2012. São Paulo, 2012.....	41
Tabela 18	Distribuição das RAMs gastrintestinais, por esquemas de quimioterapia, em pacientes com câncer colorretal metastático em uso ou não de bevacizumabe ou cetuximabe. Hospital A.C. Camargo 2006 a 2012. São Paulo, 2012.....	42
Tabela 19	Características clínicas dos pacientes com câncer colorretal metastático submetidos a terapia antineoplásica no Hospital A.C. Camargo e presença de RAMs no sistema hematológico. São Paulo, 2012.....	44

Tabela 20	Características clínicas dos pacientes com câncer colorretal metastático submetidos a terapia antineoplásica no Hospital A.C. Camargo e presença de RAMs no sistema músculo esquelético. São Paulo, 2012.....	45
Tabela 21	Características clínicas dos pacientes com câncer colorretal metastático submetidos a terapia antineoplásica no Hospital A.C. Camargo e presença de RAMs no sistema dermatológico. São Paulo, 2012.....	46
Tabela 22	Características clínicas dos pacientes com câncer colorretal metastático submetidos a terapia antineoplásica no Hospital A.C. Camargo e presença de RAMs no sistema gastrointestinal. São Paulo, 2012.....	47
Tabela 23	Características clínicas dos pacientes com câncer colorretal metastático submetidos a terapia antineoplásica no Hospital A.C. Camargo e presença de RAMs no sistema neurológico. São Paulo, 2012.....	48
Tabela 24	Distribuição das RAMs do sistema dermatológico, manifestadas nos pacientes com câncer colorretal metastático tratados no Hospital A.C. Camargo, de acordo com o tipo de anticorpo monoclonal utilizado, e a classificação segundo a pontuação do Algoritmo de Naranjo. São Paulo, 2012.....	50
Tabela 25	Distribuição das RAMs do sistema neurológico, manifestadas nos pacientes com câncer colorretal metastático tratado no Hospital A.C. Camargo, de acordo com o tipo de anticorpo monoclonal utilizado, e a classificação segundo a pontuação do Algoritmo de Naranjo. São Paulo, 2012.....	51

LISTA DE ABREVIATURAS

AM	Anticorpo Monoclonal
CCR	Câncer colorretal
CCRm	Câncer colorretal metastático
CTCAE	<i>Common terminology criteria for adverse events</i>
DM	<i>Diabetes mellitus</i>
DPOC	Doença pulmonar obstrutiva crônica
EGFR	<i>Epidermal growth factor receptor</i>
FOLFIRI	Irinotecano, 5-FU, Folinato de Cálcio
FOLFOX	Oxaliplatina, 5-FU, Folinato de Cálcio
HAS	Hipertensão arterial sistêmica
LV	Folinato de cálcio
NCI	<i>National Cancer Institute</i>
OMS	Organização Mundial da Saúde
RAMs	Reações adversas a medicamentos
SVG	Sobrevida global
SVM	Sobrevida mediana
TEP	Tromboembolismo pulmonar
TVP	Trombose venosa profunda
VEGF	<i>Vascular endothelial growth factor</i>
5-FU	5-Fluorouracil

ÍNDICE

1	INTRODUÇÃO	1
2	OBJETIVOS	5
3	REVISÃO DA LITERATURA	6
3.1	Câncer Colorretal	6
3.2	Tratamento quimioterápico do câncer colorretal metastático.	8
3.3	Anticorpos monoclonais no tratamento do câncer colorretal metastático	10
3.4	Reações adversas aos anticorpos monoclonais.....	13
4	CASUÍSTICA E MÉTODO.....	20
4.1	Tipo de estudo.....	20
4.2	Casuística.....	20
4.2.1	Crítérios de inclusão	20
4.2.2	Crítérios de exclusão	21
4.3	Método.....	21
4.3.1	Instrumentos de coleta de dados.....	21
4.4	Banco de dados.....	25
4.5	Análise estatística.....	25
4.6	Questões éticas e custos.....	26
5	RESULTADOS.....	27
5.1	Dados Sócio-demográficos.....	28
5.2	Dados Clínicos	30
5.3	Fatores de risco das RAMs no grupo submetido à terapia com anticorpo monoclonal	43
5.4	Caracterização das RAMs de acordo com a causalidade	49

6	DISCUSSÃO	52
7	CONCLUSÃO	67
8	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	68

APÊNDICE

Apêndice 1 Ficha clínica

ANEXOS

Anexo 1 Algoritmo de NARANJO et al. (1981) para determinação de causalidade das RAMs. São Paulo, 2012.

Anexo 2 Somatória dos scores proposto por NARANJO et al. (1981) resultado da utilização do Algoritmo, a fim de determinar a causalidade das reações adversas a medicamentos.

1 INTRODUÇÃO

No Brasil, o câncer é considerado como um problema de saúde pública, devido o aumento da expectativa de vida e o envelhecimento progressivo da população. Por estes e outros motivos, as neoplasias malignas ocupam o segundo lugar como causa de óbito no mundo (HABR-GAMA 2005).

Segundo as estimativas do Instituto Nacional de Câncer (INCA) são esperados mais de 30.000 novos casos de câncer colorretal (CCR) por ano no Brasil (Ministério da Saúde 2011).

O CCR resulta da interação entre fatores genéticos e ambientais, sendo que os fatores genéticos podem ser adquiridos ou hereditários. Por volta de 90% dos casos de CCR são esporádicos, não apresentando correlação com uma doença herdada geneticamente. O desenvolvimento do CCR está associado a síndromes hereditárias em apenas 10% dos casos diagnosticados (ROSSI et al. 2010).

Quanto mais precoce o diagnóstico do CCR melhor a sobrevida global (SVG). Em 90% dos pacientes diagnosticados em estadió inicial da doença a sobrevida global é de cinco anos, enquanto que pacientes com doença metastática, o valor cai drasticamente para 10% apenas (ANDERSON et al. 2011; BELOV e CHRISTOPHERSON 2011).

Tradicionalmente, os pacientes com CCR metastático iniciavam com tratamento quimioterápico de primeira linha, utilizando o tratamento

combinado com: 5-fluorouracil (5-FU), folinato de cálcio (LV), oxaliplatina ou irinotecano (FOLFOX ou FOLFIRI, respectivamente) (CIDÓN 2010).

Diante desse panorama em que o número de casos de pacientes com CCR metastático aumentava progressivamente, houve uma preocupação por parte da comunidade científica em melhorar o tratamento oferecido a estes pacientes. A partir disto, foram desenvolvidos os fármacos chamados de anticorpos monoclonais (AM) (TONON et al. 2007).

Considera-se a associação da quimioterapia convencional à terapia alvo, responsável pelo aumento da sobrevida mediana (SVM), de menos de 12 meses para mais de 24 meses, nos casos de pacientes com CCR metastático (CIDÓN 2010).

Os AM utilizados para o tratamento do CCR metastático são: o bevacizumabe, cetuximabe e o panitumumabe (VIEIRA e DI SENA 2009).

O panitumumabe não foi incluído no presente estudo, pois na época que iniciamos o estudo o mesmo ainda não era comercializado no Brasil.

O bevacizumabe é uma droga antiangiogênica, sendo esse o seu papel fundamental, provocando a necrose tumoral, consequentemente a diminuição da proliferação celular (ANWIKAR et al. 2011).

O cetuximabe é outro AM que possui atividade antitumoral, que inibe a via do *epidermal growth factor receptor* (EGFR) (TONON et al. 2007).

Segundo FAKIH e VINCENT (2010) o cetuximabe se liga ao sítio extracelular do EGFR, impedindo a junção ao ligante natural. Uma vez conectado, o complexo droga-receptor é internalizado sem que ocorra a transdução do sinal.

Como foi mencionado anteriormente, os AMs apresentam alvos determinados, o que está relacionado ao aparecimento de efeitos colaterais específicos. Desta forma assume importância a avaliação das reações adversas a medicamentos (RAMs).

As RAMs representam uma condição associada ao aumento de dias de internação, custos e morbidades (LOURO et al. 2007).

Os antineoplásicos são a classe terapêutica de medicamentos considerados os principais responsáveis pelas RAMs (EDWARDS e ARONSON 2000).

Segundo GANDHI et al. (2000) a identificação das RAMs são fundamentais na melhoria da segurança do paciente. Uma ferramenta importante para esta identificação é a farmacovigilância. Os maiores objetivos da farmacovigilância são:

- Detecção precoce das RAMs;
- Detecção no aumento da frequência de RAMs conhecidas;
- Identificação de fatores de risco;
- Disseminação de informações (EDWARDS e AROSON 2000).

As RAMs nos ensaios clínicos são difíceis de ser detectadas devido a pouca quantidade de pacientes envolvidos nos estudos e por um tempo restrito de acompanhamento, podendo assim subnotificar a presença das RAMs (NÓREN e EDWARDS 2009).

Julga-se necessário então acompanhar de perto os pacientes em uso de AMs, para identificar precocemente os eventos adversos e desta forma

planejar o cuidado junto à equipe multidisciplinar, garantindo a eficácia do tratamento, sem prejudicar a qualidade de vida e o prognóstico.

Desta forma, faz-se necessário a investigação das RAMs nos pacientes submetidos à terapia antineoplásica associada ao uso do bevacizumabe ou cetuximabe, para tratamento do câncer colorretal metastático.

2 OBJETIVOS

- Identificar a frequência de RAMs em pacientes submetidos à terapia antineoplásica para tratamento do câncer colorretal metastático com uso de anticorpos monoclonais.
- Verificar a existência de fatores de risco das RAMs decorrentes do uso dos anticorpos.
- Caracterizar as RAMs segundo a causalidade.

3 REVISÃO DA LITERATURA

3.1 CÂNCER COLORRETAL

Estima-se que no ano de 2008, ocorreram no mundo, cerca de 12,7 milhões de casos novos de câncer, sendo responsável pela morte de 7,6 milhões de pessoas, apresentando maior prevalência nos países em desenvolvimento (JEMAL et al. 2011).

No Brasil, estimam-se para o ano de 2012, 14.180 casos novos de câncer de cólon e reto nos homens, e nas mulheres 15.960 casos novos. A incidência deste tipo de câncer tem aumentado ao redor do mundo (Ministério da Saúde 2011).

O CCR abrange os tumores que acometem um seguimento do intestino grosso e o reto. Em sua grande maioria dos casos, é um tipo de câncer curável, quando detectado precocemente (Ministério da Saúde 2009).

O desenvolvimento do CCR é resultado da interação entre os fatores hereditários e os hábitos de vida. Uma dieta baseada em alto consumo de frutas, vegetais frescos, cereais, grãos, peixes, assim como o hábito de realizar atividades físicas, evitando o sedentarismo, são fatores que diminuem o risco da população em desenvolver o CCR. Ao contrário, de hábitos como: o consumo exacerbado de carne vermelha, bebidas alcoólicas, tabagismo, a obesidade ou o sobrepeso; que contribuem para o desenvolvimento deste câncer ao longo da vida (Ministério da Saúde 2009).

A incidência do CCR é maior nos indivíduos com idade entre 50 e 70 anos, havendo um aumento do risco a partir dos 40 anos, com necessidade de exames preventivos a partir dos 50 anos (BASILIO e FONSECA 2006).

A SVG em cinco anos varia de 40-55% entre os países em desenvolvimento e desenvolvidos, respectivamente. Apenas 10% dos pacientes com CCR, que tem ao diagnóstico a presença de metástase, tem uma SVG em cinco anos (Ministério da Saúde 2009).

Os casos que apresentam CCR metastático há necessidade de uma avaliação da equipe multidisciplinar para avaliar a possibilidade da ressecabilidade ou não desta metástase ao diagnóstico, pois desta forma a maneira como será conduzido o tratamento do paciente é totalmente diferente (National Comprehensive Cancer Network-NCCN 2012).

Cerca de 50% dos pacientes com CCR apresentam metástase hepática, sendo estas responsáveis por no mínimo dois terços das mortes desses pacientes (COIMBRA et al. 2011).

Nos casos de metástases irressecáveis, a primeira opção de escolha costuma ser a realização de quimioterapia, com o intuito de controlar e regredir o tumor para futuramente se possível ressecar esta metástase (ADAM et al. 2004).

3.2 TRATAMENTO QUIMIOTERÁPICO DO CÂNCER COLORRETAL METASTÁTICO

O tratamento sistêmico para tratar os pacientes com CCR metastático costuma ser a primeira opção, quando não é possível ressecar estas metástases trazendo benefício clínico ao paciente. Por este motivo então recomenda-se a quimioterapia para controlar os sintomas, como por exemplo, a dor, e a possibilidade de aumentar a sobrevida destes pacientes.

Existe uma série de drogas antineoplásicas que podem ser utilizadas para o tratamento do câncer colorretal metastático.

Os quimioterápicos tradicionalmente mais comumente utilizados para o CCR metastático incluem:

- 5-FU – Caracterizado por ser um antimetabólito que bloqueia a síntese de timidina, componente essencial do DNA humano, o que impede sua síntese. Inibe também a síntese de RNA e proteínas. É classificado como uma droga ciclo celular específica, agindo na fase S do ciclo celular.
- Oxaliplatina – Pertencente ao grupo dos agentes alquilantes e ao subgrupo das platinas. A oxaliplatina age no DNA humano, produzindo ligações alquílicas que levam à formação de pontes inter e intracatenárias e inibem a síntese e a replicação posterior do DNA. Ela interfere também na síntese do RNA e das proteínas celulares.
- Irinotecano – É um derivado semissintético da camptotecina, um alcalóide extraído de vegetais. Ele é considerado uma pró-droga

convertida pelo plasma, mucosa intestinal e enzimas hepáticas em um metabólito ativo (SN-38) inibidor da topoisomerase I, ocasionando danos irreversíveis ao DNA e RNA e apoptose (CIDÓN 2010).

Vale destacar que para aumentar o efeito citotóxico das pirimidinas fluorinadas, como o 5-FU, deve-se necessariamente administrar antes da infusão desta droga o LV, sendo caracterizado por ser um sal cálcico de um derivado folínico do ácido tetrahidrofólico, uma coenzima essencial para a síntese do ácido nucléico.

O tratamento baseado em protocolos de quimioterapia como: FOLFIRI – Irinotecano 180mg/m^2 por via IV no D1; LV 400 mg/m^2 por via IV no D1; 5-FU 400 mg/m^2 por via IV no D1; 5-FU 2400 mg/m^2 em 46 horas; ou FOLFOX – Oxaliplatina 100 mg/m^2 por via IV no D1; LV 400 mg/m^2 por via IV no D1; 5-FU 400 mg/m^2 por via IV no D1; 5-FU 2400 mg/m^2 em 46 horas; são considerados tratamentos de primeira linha para o pacientes com CCR metastático (TOURNIGAND et al. 2004).

Como descrito anteriormente há um aumento no número de casos novos de pacientes com CCR metastático, por este e outros motivos houve uma preocupação por parte da equipe multidisciplinar, em melhorar o tratamento oferecido a estes pacientes, visando assim melhor qualidade de vida, assim como maior tempo de sobrevida (TONON et al. 2007).

3.3 ANTICORPOS MONOCLONAIS NO TRATAMENTO DO CÂNCER COLORRETAL METASTÁTICO

Com o passar dos anos e o avanço das pesquisas científicas na oncologia, assim como no tratamento do CCR metastático, surgiu então a oportunidade de associar aos protocolos de quimioterapia convencional, medicamentos que vieram para revolucionar o tratamento destes pacientes. Estes medicamentos são chamados de anticorpos monoclonais. Eles agem inibindo a ação de proteínas específicas, hiper-expressas na superfície da membrana celular; proteínas estas essenciais para o crescimento desordenado das células neoplásicas e capacidade de sobrevivência à terapia aplicada (TONON et al. 2007).

Enquanto que a sobrevida mediana de um paciente com CCR, que era submetido ao tratamento com quimioterapia convencional, era de 12 meses, após a associação dos anticorpos monoclonais, esta sobrevida subiu para mais de 24 meses (CIDÓN 2010).

Os anticorpos monoclonais são divididos em três classes segundo VIEIRA e DI SENA (2009):

- Quiméricos: são formados por sequência de aminoácidos de origem humana, com sequencias de origem murina nas regiões que se liga aos epítomos antigênicos;
- Humanizados: são caracterizados pela grande parte das sequencias de aminoácidos de origem humana;
- Humanos: já estes possuem sequencia de origem 100% humana.

Os AM utilizados para o tratamento do CCR metastático são: o bevacizumabe, cetuximabe e o panitumumabe, porém este último não será incluído no presente estudo devido a não comercialização do mesmo no Brasil (VIEIRA e DI SENA 2009).

O bevacizumabe é um AM humanizado que inibe a ação da proteína *vascular endothelial growth factor* (VEGF) no seu receptor, na superfície das células endoteliais. Esta proteína estimula a angiogênese e regula a permeabilidade vascular, sendo esta uma importante etapa para o crescimento e metástase do tumor, pois ocorre o extravasamento das células plasmáticas para o meio extracelular, facilitando a formação de novos vasos (FERRARA 2001).

Ele é uma droga antiangiogênica que inibe a formação de novos vasos, interferindo no transporte de nutrientes ao tumor, o que provoca a redução na taxa de proliferação celular (ANWIKAR et al. 2011).

O CCR metastático foi a primeira patologia em que foi aprovada a utilização do bevacizumabe. Esta aprovação se deu graças a diversos estudos randomizados que comprovaram a eficácia e os benefícios do uso do bevacizumabe para estes pacientes (VIEIRA e DI SENA 2009).

HURWITZ et al. (2004) realizaram um estudo com 813 pacientes portadores de CCR metastático, comparando o tratamento em primeira linha com irinotecano, fluorouracil em bolus e leucovorin (IFL) combinado ou não ao bevacizumabe. Os achados foram surpreendentemente melhores no grupo que utilizou o bevacizumabe, comparado com o grupo que utilizou o placebo.

Um estudo semelhante foi realizado por SALTZ et al. (2008), porém utilizando a oxaliplatina associada ao bevacizumabe para o tratamento de primeira linha para o paciente portador de CCR metastático, sendo os resultados semelhantes ao do estudo citado anteriormente.

A associação do bevacizumabe à quimioterapia aumentou a taxa de resposta de 34,8% para 44,8%. A mediana da sobrevida livre de progressão no grupo que utilizou o bevacizumabe foi de 10,6 meses, comparado a 6,2 meses do grupo placebo, tendo uma redução no risco de 46%. Além disto, ainda foi constatada uma redução estatisticamente significativa de 34% do risco de morte (HURWITZ et al. 2004).

O Cetuximabe é indicado para o tratamento de pacientes com CCRm com expressão de EGFR sem mutação do gene K-Ras, em combinação com quimioterapia.

O cetuximabe é classificado como quimérico IgG1, que possui atividade citostática, sendo que por meio destas vias que ocorrem a regulação do crescimento e proliferação celular tumoral (TONON et al. 2007).

Segundo FAKIH e VINCENT (2010) o cetuximabe se liga ao sítio extracelular do EGFR, impedindo a junção ao ligante natural. Uma vez conectado, o complexo droga-receptor é internalizado sem que ocorra a transdução do sinal, consequentemente impedindo a proliferação, sobrevida e disseminação celular.

VAN CUTSEN et al. (2009) investigaram em seu estudo a eficácia do cetuximabe associado ao FOLFIRI como primeira linha de tratamento para

os pacientes com CCRm. Os pacientes foram randomizados sendo 599 pacientes que utilizaram FOLFIRI associado ao cetuximabe e 599 pacientes utilizaram FOLFIRI isoladamente. Este estudo mostrou que os pacientes que utilizaram o cetuximabe associado ao FOLFIRI tiveram uma redução no risco de progressão.

3.4 REAÇÕES ADVERSAS AOS ANTICORPOS MONOCLONAIS

Como foi mencionado anteriormente, os AMs apresentam alvos determinados, o que está relacionado ao aparecimento de efeitos colaterais específicos. Desta forma assume importância a avaliação das RAMs.

As reações adversas a medicamentos (RAMs) são relativamente comuns, e estima-se serem responsáveis por 3% a 5% de todas as internações, e ocorrem entre 10% a 20% dos pacientes internados (SCOTT e THOMPSON 2011).

As RAMs representam uma condição associada ao aumento de dias de internação, custos e morbidades (LOURO et al. 2007).

A definição de Reações adversas a medicamentos da Organização Mundial de Saúde é: “qualquer efeito nocivo, não intencionado e indesejado de um medicamento, que ocorre em doses utilizadas em humanos para profilaxia, diagnóstico ou tratamento de doenças ou para a modificação da função fisiológica” (World Health Organization-WHO 1972).

Dentre as classes terapêuticas responsáveis pela maior parte das RAMs estão os agentes antineoplásicos, sendo que estas podem comprometer a eficiência da terapia antineoplásica, levando a redução na dose, atraso na administração para controle das RAMs, e até suspensão do tratamento (EDWARDS e ARONSON 2000).

As RAMs dos anticorpos monoclonais podem ser divididas em três tipos segundo HANSEL et al. (2010):

1. Inespecíficas: são descritas como as reações infusionais. Os anticorpos monoclonais contêm elementos que são reconhecidos como estranho ao organismo, o que pode causar reações imunes. Reações agudas a infusão de anticorpos monoclonais são causadas por uma variedade de mecanismos, incluindo reações anafiláticas agudas (mediadas por IgE) e anafilactóides, síndrome de lise tumoral, e síndrome de liberação de citocinas.
2. Terapêuticas: são efeitos causados pela ação do medicamento no tratamento da doença, e neste grupo estão incluídas a mielossupressão e imunossupressão consequentes a administração de anticorpos monoclonais no tratamento de doenças hematológicas.
3. Específicas: resultam da ação dos anticorpos sob seus alvos.

As RMAs mais comuns nos pacientes que utilizam anticorpo monoclonal são as reações inespecíficas e as específicas (HANSEL et al. 2010).

No estudo de SALTZ et al. (2008), dos 694 pacientes do grupo em que foi utilizado o bevacizumabe associado a quimioterapia convencional,

207 pacientes (30%) tiveram que interromper o tratamento, sendo que 145 destes pacientes (21%) apresentaram RAM grau 3/4.

As RAMs frequentes associadas com o bevacizumabe incluem hipertensão, complicações relacionadas à cicatrização, proteinúria, sangramento, perfuração (GRENONS e CHAN 2009). Este medicamento também tem sido associado com eventos tromboembólicos arteriais e venosos (SCAPPATICCI et al. 2007; NALLURI et al. 2008).

Semelhantemente, ANWIKAR et al. (2011) descreveram que o uso do bevacizumabe pode ocasionar eventos adversos como: hipertensão, proteinúria e insuficiência cardíaca congestiva.

Nos estudos de HURWITZ et al. (2004), KABBINAVAR et al. (2005) e HOCHSTER et al. (2008) foi evidenciado uma incidência maior de hipertensão no grupo que utilizou o bevacizumabe aos que utilizaram placebo. Todos os pacientes que apresentaram hipertensão foram tratados com agentes anti-hipertensivos e nenhum dos pacientes descontinuou o tratamento.

Nos estudos de HURWITZ et al. (2004) e KABBINAVAR et al. (2004) foram identificados eventos adversos como: hemorragia (3,1% e 5%), tromboembolismo (19,4% e 17%), perfuração intestinal (1.5% e 1%) e proteinúria (26.5% e 32%).

As RAMs mais comuns em pacientes que utilizam o cetuximabe estão relacionadas às RAMs cutâneas, reações de hipersensibilidade, hipomagnesemia, e raramente, RAM pulmonar (GRENONS e CHAN 2009; HANSEL et al. 2010).

Semelhantemente, FAKIH e VINCENT (2010) os eventos adversos mais comuns aos pacientes em tratamento com cetuximabe são as erupções cutâneas acneiformes grau 3/4, paroníquia, enfraquecimento capilar, ressecamento da pele e ocular, hiperpigmentação, telangiectasia, hipomagnesemia e prurido.

FAKIH et al. (2006) realizaram um estudo no *Roswell Park Cancer Center* em Buffalo, com 114 pacientes com CCR metastático, que foram submetidos ao tratamento com cetuximabe. Este estudo teve como objetivo avaliar a frequência da hipomagnesemia, mostrando que quanto maior o tempo de uso da medicação, maior a frequência de pacientes que desenvolveram a hipomagnesemia.

Destes 114 pacientes foi identificado hipomagnesemia grau 3/4 em 6% dos pacientes em tratamento há menos de 6 meses, 23% em tratamento entre 3 e 6 meses e 47% em tratamento há mais de 6 meses, respectivamente (FAKIH et al. 2006).

Outro evento adverso, que pode manifestar-se nos pacientes em uso de cetuximabe, é a reação de hipersensibilidade que acometem uma pequena parcela dos pacientes que utilizam o cetuximabe. Um grande estudo fase II, realizado em 56 grandes centros em 11 países europeus estudou 329 pacientes com CCR metastático associando ou não o cetuximabe ao irinotecano, mostraram que destes pacientes somente quatro deles apresentaram reações de hipersensibilidade grau 3 ou 4, recuperando totalmente após intervenção medicamentosa (CUNNINGHAM et al. 2004).

Em contrapartida, um estudo realizado por O'NEIL et al. (2007) no Tennessee e Carolina do Norte, mostraram que 22% dos pacientes apresentaram reações de hipersensibilidade grau 3 ou 4, sendo significativamente maior do que o estudo anteriormente descrito.

Segundo GRENONS e CHAN (2009) as reações de hipersensibilidade apresentam variação na sua frequência, e aparentemente, sua frequência está relacionada com a distribuição de anticorpos imunoglobulina E contra galactose- α -1-3-galactose, que varia de indivíduo para indivíduo.

Os medicamentos tornaram-se uma importante ferramenta terapêutica, sendo responsáveis pela melhoria da qualidade de vida das pessoas, porém podem aumentar os custos da atenção à saúde quando utilizados de maneira inadequada levando à ocorrência de RAMs (PFAFFENBACH et al. 2002; MARIN et al. 2003).

A farmacovigilância consiste na coleta e comunicação de reações indesejadas que se apresentam após o uso de determinados medicamentos (GANDHI et al. 2000).

Segundo a OMS (2002) a Farmacovigilância é a ciência relativa à detecção, avaliação, compreensão e prevenção dos efeitos adversos ou quaisquer problemas relacionados a medicamentos.

Os maiores objetivos da farmacovigilância são (EDWARDS e AROSON 2000):

- Detecção precoce das RAMs;
- Detecção no aumento da frequência de RAMs conhecidas;

- Identificação de fatores de risco;
- Disseminação de informações.

No Brasil os primeiros esforços no sentido de abordar as questões relacionadas às RAMs ocorreram na década de 1970, porém só houve a consolidação desta teoria no ano de 1999 com a criação da ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária), através do Sistema Nacional de Farmacovigilância (DIAS et al. 2005).

As RAMs podem ser identificadas durante a fase clínica, ou seja, pré-comercialização. Os estudos clínicos são de fase I, II e III e tem como objetivo principal verificar a eficácia e segurança dos medicamentos durante a pré-comercialização, porém estes estudos apresentam limitações para os estudos fase IV, ou seja, pós-comercialização (LAPORTE e CARNE 1993).

Segundo NOREN e EDWARDS (2009) as RAMs são difíceis de ser detectadas nos ensaios clínicos devido a pouca quantidade de pacientes envolvidos nos estudos e por um tempo restrito de acompanhamento, podendo assim subnotificar a presença das RAMs.

HÄRMARK e GROOTHEEST (2008) descrevem que a maneira de obter informações sobre as RAMs pré-comercialização é por meio de ensaios clínicos fase III, porém quando estes estudos são desenhados para realizar o monitoramento das RAMs, não se pode considerar a melhor opção, devido:

- Número limitado de pacientes participando do estudo, o que pode levar a não identificação de RAMs raras;

- Curta duração dos ensaios clínicos que dificultam a identificação de RAMs tardias;
- Características da população presente nos ensaios clínicos nem sempre são as da população em geral, mostrando a necessidade do acompanhamento dos pacientes em uso do medicamento, após a comercialização do mesmo.

Da mesma maneira, STRICKER e PSATY (2004) descreveram ser necessário o monitoramento pós-comercialização dos medicamentos, em razão das limitações que são observadas em relação aos ensaios clínicos:

- Homogeneidade das populações: os ensaios clínicos incluem pacientes com perfil de saúde-doença semelhante, e geralmente excluem grupos específicos, tais como grávidas, crianças e idosos;
- Tamanho da amostra: amostras pequenas reduzem a chance de identificação de eventos raros;
- Duração limitada: a duração limitada impede a identificação de efeitos tardios;
- Inabilidade em prever situações reais: interações medicamentosas podem ser substanciais, e, geralmente, não são avaliáveis em ensaios clínicos.

4 CASUÍSTICA E MÉTODO

4.1 TIPO DE ESTUDO

Trata-se de um estudo descritivo correlacional retrospectivo.

4.2 CASUÍSTICA

A população do estudo incluiu os pacientes tratados no Hospital A.C. Camargo, situado na cidade de São Paulo.

4.2.1 Critérios de Inclusão

Foram incluídos nesse estudo os pacientes que atenderem os seguintes critérios:

- Pacientes com CCR metastático;
- Pacientes que receberam AMs (cetuximabe ou bevacizumabe) entre 2006 e 2012¹;
- Pacientes que não receberam anticorpo monoclonal associado ao uso da quimioterapia convencional no período de 2006 a 2012².

¹ Serão considerados pacientes com uso prévio de anticorpos monoclonais.

² Na banca interna da pós-graduação da Fundação Antônio Prudente, foi sugerido, que além dos pacientes com uso dos anticorpos monoclonais, fosse também incluído um grupo de paciente sem o uso deste grupo de medicamentos para a comparação das frequências das reações adversas entre estes dois grupos.

4.2.2 Critérios de Exclusão

Foram excluídos os pacientes que:

- Participaram de estudos clínicos.

4.3 MÉTODO

4.3.1 Instrumentos de Coleta de Dados

A coleta de dados foi realizada pela pesquisadora principal, por meio do preenchimento de uma ficha clínica (Apêndice 1), com os dados contidos nos prontuários dos pacientes.

A ficha clínica é composta por:

- Idade
- Sexo
- Raça
- Estado civil
- Escolaridade
- Procedência
- Performance *status* (Karnofsky Performance Status): Na oncologia a performance status é uma medida que tenta quantificar o bem geral dos pacientes. Uma de suas utilizações é para avaliar e determinar se o paciente tem condições de receber quimioterapia, se há necessidade de ajuste de dose dos medicamentos ou até mesmo a suspensão do mesmo. A escala de Karnofsky funciona como um sistema de score, utilizando uma escala de 0 a 100%, onde 100

corresponde a estado de saúde normal, sem queixas e 0 à morte (KARNOFSKY 1949).

- Co-morbidades
- Diagnóstico
- Estadiamento
- Tratamento oncológico prévio
- Protocolos de quimioterapia associados ou não ao uso de anticorpos
- Reações adversas a medicamentos
- Exames laboratoriais:

As informações relativas a estado civil, escolaridade e procedência foram coletadas para caracterização da amostra.

As RAMs foram registradas quanto ao seu início, término e gravidade. A gravidade foi classificada segundo *Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)* versão 4.0 do *National Cancer Institute* (NCI 2009).

O NCI criou o *CTCAE* com o intuito de classificar de forma padronizada as reações associadas ao tratamento quimioterápico. Desde então são realizados revisões periodicamente, aperfeiçoando o instrumento, facilitando assim na identificação da RAM e sua gravidade, com o principal objetivo de intervir precocemente, visando a segurança do paciente durante o tratamento.

Durante a coleta de dados, essas informações foram transcritas do prontuário médico pela pesquisadora principal, ou seja, o registro das RAMs quanto a gravidade.

No Hospital A.C.Camargo é padronizada a utilização da avaliação das reações adversas segundo os *CTCAE* do *NCI*.

O *CTCAE* é o critério mais utilizado em Oncologia para avaliação das RAMs na prática clínica e em ensaios clínicos, em razão de sua praticidade.

As RAMs são classificadas por categorias (hematologia, gastrintestinal, neurologia, dermatologia, músculo esquelético, dentre outros), sendo que cada categoria engloba diversas reações. Por exemplo: náusea, vômito, obstipação e diarreia, são descritas dentro das RAMs gastrintestinais (NCI 1999).

Para cada RAM é aplicada uma escala de 0 a 5, sendo que 0 representa que não houve RAM e o 5 representa morte relacionada à RAM.

Por exemplo, um paciente que apresenta diarreia, é considerado (NCI 1999):

- Grau 1 – evacuação líquida menos de 4x em 24 horas;
- Grau 2 – evacuação líquida de 4-6x em 24 horas;
- Grau 3 – evacuação líquida maior ou igual 7x em 24 horas;
- Grau 4 – colapso hemodinâmico associado a desidratação devido diarreia.

A alteração dos exames laboratoriais também foi registrada em cada ciclo, uma vez que este dado também estava disponível no prontuário médico, e as RAMs hematológicas (neutropenia, plaquetopenia, e anemia) foram registradas, e classificadas de acordo com o *CTCAE*.

As anotações de enfermagem foram consultadas para verificar a suspensão dos ciclos de quimioterapia, uma vez que o enfermeiro é o

profissional responsável pela liberação da aplicação da quimioterapia a cada uma das aplicações.

Após a coleta de dados as RAMs foram classificadas quanto à causalidade segundo o algoritmo de NARANJO et al. (1981) (Anexo 1). Este é o algoritmo mais comumente utilizado para a determinação da causalidade de um evento adverso.

Ele é composto por 10 questões, cujas respostas são objetivas, com duas opções (sim ou não), e sua principal finalidade é a de buscar informações sobre as RAMs.

Para cada resposta são atribuídos pontos, sendo que através do *score*, classifica-se as RAMs em categorias de probabilidade como: definida (9 ou +), provável (5 a 8), possível (1 a 4) ou duvidosa (0 ou pontuação negativa) (Anexo 2).

Como o presente estudo trata-se de um estudo retrospectivo, a questão número 06 (“A reação reapareceu com a introdução de um placebo?”) e a questão número 07 (“A concentração plasmática está em nível tóxico?”), foram desconsideradas durante a aplicação do Algoritmo de Naranjo.

Os paciente portadores de câncer colorretal metastático realizam quimioterapia por tempo indeterminado, de acordo com a condição clínica, laboratorial e radiológica, sendo determinação médica a continuidade ou não do tratamento.

Foram considerados uma média de 12 ciclos de quimioterapia, para melhor caracterização da amostra na tentativa de identificar o máximo de

RAMs associadas ao tratamento utilizado. Os ciclos de quimioterapia dos protocolos aqui estudados (FOLFOX ou FOLIRI, associados ou não ao Cetuximabe ou Bevacizumabe) são protocolos realizados a cada 15 dias, ou seja, 12 ciclos de quimioterapia equivalem a análise dos dados referentes a pelo menos 6 meses de tratamento.

4.4 BANCO DE DADOS

Foi elaborado um banco de dados específico pela enfermeira responsável pelo estudo, utilizando o programa SPSS 16.0, atualizando-o com as informações retiradas de cada ficha clínica a cada inclusão de paciente.

4.5 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados serão apresentados sob a forma de tabelas de frequência absolutas e relativas e medidas de tendência central.

Para permitir a análise dos dados, as RAMs foram agrupadas quanto ao grau de gravidade. As RAMs também foram agrupadas em sistemas, de acordo com a classificação do NCI.

Com o objetivo de permitir a comparação entre a frequência das RAMs com o uso dos anticorpos monoclonais, foram coletados os dados referentes às reações da quimioterapia sem a utilização do anticorpo. Esta comparação foi realizada pelo teste do qui-quadrado.

Para verificar a existência de fatores de risco para as RAMs foi realizado o teste de associação pelo qui-quadrado χ^2 . Foram selecionadas características clínicas e sociodemográficas, e foram realizados os testes de associação. Admitiu-se um erro alfa de 5%.

4.6 QUESTÕES ÉTICAS E CUSTOS

O projeto de pesquisa N 1550/11 foi aprovado pelo CEP em 16/08/2011. Uma vez que o desenho do estudo é retrospectivo, com análise de prontuários, não foi necessária a obtenção de termo de consentimento livre e esclarecido dos pacientes.

Os custos deste projeto foram relacionados à impressão dos formulários para coleta dos dados.

5 RESULTADOS

O projeto foi submetido a Comissão de Ética em Pesquisa da Fundação Antônio Prudente, sob o número N 1550/11 foi aprovado pelo CEP em 16 de agosto de 2011.

Após a aprovação foi realizado um levantamento no sistema eletrônico da instituição para a identificação dos pacientes que fizeram uso dos anticorpos bevacizumabe ou cetuximabe. Foram identificados 811 esquemas (uma vez que um paciente poderia fazer uso dos dois anticorpos) no período de 2006 a 2012. Destes, 343 estiveram relacionados a utilização com CCR, sendo coletados 168 esquemas até o encerramento do período da coleta de dados.

A coleta de dados foi realizado em um período de 12 meses, do mês de Novembro/2011 até Outubro/2012. Durante o período de coleta de dados foram avaliados 168 esquemas em 94 pacientes: 125 esquemas com anticorpos monoclonais e 43 sem anticorpos monoclonais, conforme ilustra a Figura 1 abaixo.

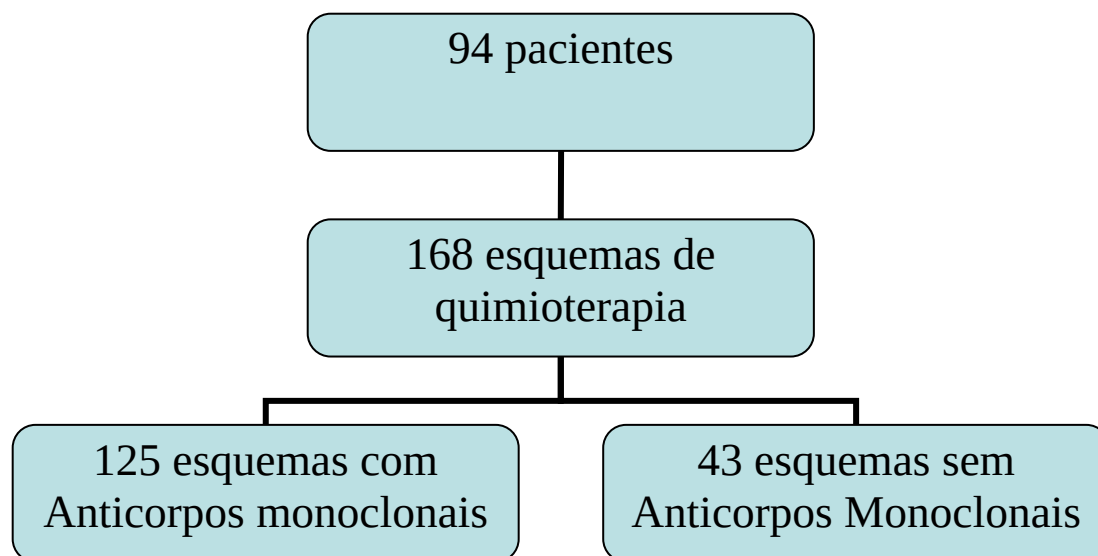


Figura 1 – Representação do desenho do estudo. São Paulo, 2013.

A seguir são apresentados os dados clínicos do grupo de 94 pacientes.

5.1 Dados Sócio-demográficos

A Tabela 1 apresenta os dados sócio-demográficos. Em relação ao sexo, 57,4% eram homens; 64,9 % dos pacientes eram casados; e 41,5% eram brancos. (Tabela 1).

Tabela 1 - Distribuição de 94 pacientes do Hospital A.C. Camargo com câncer colorretal submetidos a quimioterapia para tratamento do câncer metastático, no período de 2006 a 2012, segundo características sócio-demográficas. São Paulo, 2012.

Variável	Categoria	N	%
Sexo	Feminino	40	42,6
	Masculino	54	57,4
Estado Civil	Solteiro	13	13,8
	Viúvo	4	4,3
	Divorciado	7	7,4
	Casado	61	64,9
	Ignorado	9	9,6
Raça/ Cor	Branca	39	41,5
	Parda	10	10,6
	Amarela	3	3,2
	Ignorado	42	44,7
Escolaridade	E. Fundamental	1	1,1
	E. Médio	15	16,0
	E. Superior Completo	11	11,6
	Ignorado	67	71,3
Total		94	100,0

A Tabela 2 apresenta a distribuição dos 94 pacientes de acordo com a idade ao diagnóstico.

Tabela 2 - Distribuição de 94 pacientes do Hospital A.C. Camargo com câncer colorretal submetidos a quimioterapia para tratamento do câncer metastático, no período de 2006 a 2012, segundo idade. São Paulo, 2012.

Idade	N	%
< 50 anos	23	24,5
> 50 anos	71	75,5
Total	94	100,0

5.2 DADOS CLÍNICOS

Dos 94 pacientes coletados, em relação às co-morbidades, 41,5% são hipertensos e 16,0% são diabéticos (Tabela 3).

Tabela 3 - Distribuição da frequência de co-morbidades de 94 pacientes do Hospital A.C. Camargo com câncer colorretal submetidos a quimioterapia para tratamento de câncer metastático, no período de 2006 a 2012. São Paulo, 2012.

Co-morbidade	N*	%
HAS ¹	39	41,5
DM ²	15	16,0
DPOC ³	7	7,4
Tabagismo	7	7,4
Etilismo	6	6,4
Coronariopatia	5	5,3
Dislipdemia	4	4,3
Outros	15	16,0

* Um paciente pode apresentar mais de uma co-morbidade

1. HAS: Hipertensão arterial sistêmica; 2. DM: Diabetes mellitus; 3. DPOC: Doença pulmonar obstrutiva crônica.

Dos 94 pacientes, em relação ao estadiamento clínico ao diagnóstico, 75,5% foram diagnosticado em estágio IV (Tabela 4).

Tabela 4 - Distribuição do estadiamento clínico ao diagnóstico, de 94 pacientes do Hospital A.C. Camargo com câncer colorretal submetidos a quimioterapia para tratamento de câncer metastático, no período de 2006 a 2012. São Paulo, 2012.

Variável	Categoria	N	%
Estadiamento Clínico	IV	71	75,5
	III	22	23,4
	II	1	1,1
	I	0	0
Total		94	100,0

A Tabela 5 apresenta a distribuição dos pacientes em relação ao tratamento cirúrgico do tumor primário e ressecção das metástases. Do total, 90,4% foram submetidos a ressecção do tumor primário; 26,6% foram submetidos a ressecção das metástases.

Tabela 5 - Distribuição do tipo de cirurgia para o tumor primário e ressecção de metástase de 94 pacientes do Hospital A.C. Camargo com câncer colorretal submetidos a quimioterapia para tratamento de câncer metastático, no período de 2006 a 2012. São Paulo, 2012.

Variável	Categoria	N	%
Cirurgia Tumor Primário	Retossigmoidectomia	50	53,1
	Colectomia	29	30,9
	Laparotomia*	5	5,3
	Amputação de reto	1	1,1
	Não operados	9	9,6
Ressecção de Metástase	Sim	25	26,6
	Não	69	73,4
Total		94	100,0

* A laparotomia é uma cirurgia que tem como objetivo visualizar o tumor, mas não a ressecção do mesmo. Assim são os tumores irresssecáveis, o que é esperado em uma amostra de pacientes em uso de anticorpos monoclonais.

A metástase hepática foi a localização mais frequente, seguida da metástase pulmonar, segundo apontado pela Tabela 6.

Tabela 6 - Distribuição de 94 pacientes do Hospital A.C. Camargo com câncer colorretal submetidos a quimioterapia para tratamento de câncer metastático, no período de 2006 a 2012, segundo a localização das metástases. São Paulo, 2012.

Local da Metástase	N*	%
Fígado	70	74,2
Pulmão	37	39,4
Peritônio	18	19,1
Linfonodo	14	14,9
Ossos	5	5,3
SNC	3	3,2
Epiplon	1	1,1
Outros	5	5,3

* Um paciente pode apresentar mais de um local de metástase.

A Tabela 7 apresenta a distribuição dos pacientes em relação ao protocolo de quimioterapia utilizado.

Tabela 7 - Distribuição dos 168 esquemas em relação ao tipo de protocolo de quimioterapia associado ou não ao anticorpo monoclonal, de pacientes do Hospital A.C. Camargo com câncer colorretal metastático submetidos a quimioterapia no período de 2006 a 2012. São Paulo, 2012.

Variável	Categoria	N	%
Protocolos QT + AM	Folfiri ^{**} + Cetuximabe	51	30,3
	Folfox [*] + Bevacizumabe	27	16,0
	Folfox [*] + Cetuximabe	24	14,3
	Folfiri ^{**} + Bevacizumabe	23	13,7
Protocolos QT	Folfox [*]	28	16,6
	Folfiri ^{**}	15	9,1
Total		168	100,0

*FOLFOX – Protocolo de quimioterapia a base de 5-fluorouracil, folinato de cálcio e oxaliplatina.

** FOLFIRI – Protocolo de quimioterapia a base de 5-fluorouracil, folinato de cálcio e irinotecano.

Os resultados apresentados a seguir serão apresentados considerando o número total de esquemas realizados, ou seja, 168 esquemas/eventos em 94 pacientes.

Tabela 8 - Frequência das RAMs em relação ao tipo de protocolo de quimioterapia associado ou não ao anticorpo monoclonal, de pacientes do Hospital A.C. Camargo com câncer colorretal metastático submetidos a quimioterapia no período de 2006 a 2012. São Paulo, 2012.

REAÇÕES ADVERSAS	FOLFIRI N	FOLFOX N	FOLFIRI/ Beva. N	FOLFOX/ Beva. N	FOLFIRI/ Cetuxi. N	FOLFOX/ Cetuxi. N
Gastrointestinal	15	25	20	24	48	25
Hematológica	2	2	5	12	9	7
Músculo/ Esquelética	10	17	17	17	30	11
Dermatológica	-	4	4	3	43	21
Neurológica	02	23	07	17	14	15

As Tabelas 9 a 13 apresentam a distribuição das RAMs nos diferentes sistemas. O objetivo é apresentar a distribuição das RAMs no grupo dos pacientes que receberam terapia antineoplásica para tratamento do câncer metastático. Posteriormente, será realizada a comparação destas reações de acordo com o uso dos anticorpos monoclonais (Tabelas 14 a 18).

A Tabela 9 apresenta a distribuição da frequência das RAMs no sistema hematológico.

Tabela 9 - Distribuição dos esquemas de quimioterapia de acordo com a frequência das RAMs no sistema hematológico, classificado pela gravidade de acordo com o CTCAE NCI*, em pacientes do Hospital A.C. Camargo com câncer colorretal metastático. São Paulo, 2012.

Hematológico	Não		Grau 1-2		Grau 3-4	
	N	%	N	%	N	%
Ciclo 1	162	96,4	6	3,6	-	-
Ciclo 2	161	95,8	5	3,0	2	1,2
Ciclo 3	159	94,6	8	4,8	1	0,6
Ciclo 4	161	95,8	7	4,2	-	-
Ciclo 5	161	95,8	7	4,2	1	0,6
Ciclo 6	165	98,2	2	1,2	1	0,6
Ciclo 7	167	99,4	1	0,6	0	0,0
Ciclo 8	162	96,4	5	3,0	1	0,6
Ciclo 9	165	98,2	3	1,8	-	0,6
Ciclo 10	166	98,8	2	1,2	0	-
Ciclo 11	166	98,8	2	1,2	-	-
Ciclo 12	166	98,8	2	1,2	-	-

*CTCAE – NCI: Common terminology criteria for adverse events – National Cancer Institute.

Dos 168 esquemas coletados, no ciclo 2 e 3 foram observados, respectivamente 19,0% e 20,8% de RAMs no sistema músculo esquelético Grau 1 e 2, como apresentado na Tabela 10.

Tabela 10 - Distribuição dos esquemas de quimioterapia de acordo com a frequência das RAMs no sistema músculo esquelético, classificado pela gravidade de acordo com o CTCAE – NCI*, em pacientes do Hospital A.C. Camargo com câncer colorretal metastático. São Paulo, 2012.

Musc./Esq.	Não		Grau 1-2		Grau 3-4	
	N	%	N	%	N	%
Ciclo 1	139	82,7	29	17,3	-	-
Ciclo 2	135	80,4	32	19,0	1	0,6
Ciclo 3	132	78,6	35	20,8	1	0,6
Ciclo 4	148	88,1	20	11,9	-	-
Ciclo 5	148	88,1	19	11,3	1	0,6
Ciclo 6	156	92,8	10	6,0	2	1,2
Ciclo 7	149	89,9	15	8,9	2	1,2
Ciclo 8	155	92,3	12	7,1	1	0,6
Ciclo 9	151	89,9	16	9,5	1	0,6
Ciclo 10	162	96,4	6	3,6	-	-
Ciclo 11	161	95,8	6	3,6	1	0,6
Ciclo 12	162	96,4	5	3,0	1	0,6

*CTCAE – NCI: Common terminology criteria for adverse events – National Cancer Institute.

De acordo com a Tabela 11 os pacientes apresentaram 15,5% e 14,3% de RAMs no sistema dermatológico nos ciclos 2 e 3, respectivamente.

Tabela 11 - Distribuição dos esquemas de quimioterapia de acordo com a frequência das RAMs no sistema dermatológico, classificado pela gravidade de acordo com o CTCAE – NCI*, em pacientes do Hospital A.C. Camargo com câncer colorretal metastático. São Paulo, 2012.

Dermatológico	Não		Grau 1-2		Grau 3-4	
	N	%	N	%	N	%
Ciclo 1	145	86,3	21	12,5	2	1,2
Ciclo 2	138	82,1	26	15,5	4	2,4
Ciclo 3	142	84,5	24	14,3	2	1,2
Ciclo 4	149	88,7	19	11,3	-	-
Ciclo 5	146	86,9	21	12,5	1	0,6
Ciclo 6	150	89,3	17	10,1	1	0,6
Ciclo 7	150	89,3	18	10,7	-	-
Ciclo 8	151	89,9	17	10,1	-	-
Ciclo 9	157	93,5	11	6,5	-	-
Ciclo 10	157	93,4	11	6,6	-	-
Ciclo 11	162	96,4	6	3,6	-	-
Ciclo 12	161	97,0	5	3,0	2	1,2

*CTCAE – NCI: Common terminology criteria for adverse events – National Cancer Institute.

Dos 168 esquemas coletados, em 17,9% foram observado neuropatia periférica grau 2, no terceiro ciclo de quimioterapia (Tabela 12).

Tabela 12 - Distribuição dos esquemas de quimioterapia de acordo com a frequência das RAMs do sistema neurológico, classificado pela gravidade de acordo com o CTCAE – NCI*, em pacientes do Hospital A.C. Camargo com câncer colorretal metastático. São Paulo, 2012.

Neurológico	Não		Grau 1-2		Grau 3-4	
	N	%	N	%	N	%
Ciclo 1	149	88,7	18	10,7	1	0,6
Ciclo 2	146	86,9	21	12,5	1	0,6
Ciclo 3	137	81,5	30	17,9	1	0,6
Ciclo 4	152	90,5	16	9,5	-	-
Ciclo 5	147	87,5	21	12,5	-	-
Ciclo 6	148	88,1	20	11,9	-	-
Ciclo 7	158	94,0	9	5,4	1	0,6
Ciclo 8	151	89,9	17	-	-	-
Ciclo 9	157	93,5	11	6,5	-	-
Ciclo 10	156	92,8	10	6,0	2	1,2
Ciclo 11	161	95,8	4	2,4	3	1,8
Ciclo 12	148	88,1	19	11,3	1	0,6

*CTCAE – NCI: Common terminology criteria for adverse events – National Cancer Institute.

Dos 168 esquemas coletados, em 41,1% foram observados náusea/vômitos grau 2 no segundo ciclo de quimioterapia (Tabela 13).

Tabela 13 - Distribuição dos esquemas de quimioterapia de acordo com a frequência das RAMs no sistema gastrointestinal, classificado pela gravidade de acordo com o CTCAE – NCI*, em pacientes do Hospital A.C. Camargo com câncer colorretal metastático. São Paulo, 2012.

Gastrointestinal	Não		Grau 1-2		Grau 3-4	
	N	%	N	%	N	%
Ciclo 1	165	98,2	0	0,0	3	1,8
Ciclo 2	97	57,7	69	41,1	2	1,2
Ciclo 3	104	61,9	60	35,7	4	2,4
Ciclo 4	111	66,0	52	31,0	5	3,0
Ciclo 5	115	68,4	52	31,0	1	0,6
Ciclo 6	129	76,8	38	22,6	1	0,6
Ciclo 7	136	80,9	29	17,3	3	1,8
Ciclo 8	127	75,6	40	23,8	1	0,6
Ciclo 9	140	83,3	27	16,1	1	0,6
Ciclo 10	147	87,5	20	11,9	1	0,6
Ciclo 11	154	91,7	14	8,3	-	-
Ciclo 12	149	88,7	18	10,7	1	0,6

*CTCAE – NCI: Common terminology criteria for adverse events – National Cancer Institute.

As Tabelas 14 a 18 comparam a frequência das RAMs dividindo os eventos em dois grupos: aqueles sem o uso de anticorpo monoclonal, e aqueles com o uso do anticorpo monoclonal.

A Tabela 14 apresenta a comparação entre as RAMs do sistema hematológico durante a administração da terapia antineoplásica sem e com o anticorpo. Não foi observada uma diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos.

Tabela 14 - Distribuição das RAMs hematológicas, por esquemas de quimioterapia, em pacientes com câncer colorretal metastático em uso ou não de bevacizumabe ou cetuximabe. Hospital A.C. Camargo 2006 a 2012. São Paulo, 2012.

Hematológico por Ciclo	QT*		QT + AM**		p
Ciclo 1	N	%	N	%	
Grau 0	42	97,7	120	96,0	1,000
Grau ≥ 1	1	2,3	5	4,0	
Ciclo 2					
Grau 0	42	97,7	119	95,2	0,679
Grau ≥ 1	1	2,3	6	4,8	
Ciclo 3					
Grau 0	43	100,0	116	92,8	-
Grau ≥ 1	-	-	9	7,2	
Ciclo 4					
Grau 0	42	97,7	119	95,2	0,679
Grau ≥ 1	1	2,3	6	4,8	
Ciclo 5					
Grau 0	42	97,7	118	94,4	0,681
Grau ≥ 1	1	2,3	7	5,6	
Ciclo 6					
Grau 0	43	100,0	122	97,6	-
Grau ≥ 1	-	-	3	2,4	
Ciclo 7					
Grau 0	43	100,0	124	99,2	-
Grau ≥ 1	-	-	1	0,8	
Ciclo 8					
Grau 0	43	100,0	119	95,2	-
Grau ≥ 1	-	-	6	4,8	
Ciclo 9					
Grau 0	43	100,0	122	97,6	-
Grau ≥ 1	-	-	3	2,4	
Ciclo 10					
Grau 0	43	100,0	123	98,4	-
Grau ≥ 1	-	-	2	1,6	
Ciclo 11					
Grau 0	43	100,0	122	94,4	-
Grau ≥ 1	-	-	2	1,6	
Ciclo 12					
Grau 0	43	100,0	123	98,4	-
Grau ≥ 1	-	-	2	1,6	

*Esquemas que foram baseados na quimioterapia convencional (FOLFOX ou FOLFIRI) sem associação do anticorpo monoclonal.

**Esquemas que foram baseados na quimioterapia convencional (FOLFOX ou FOLFIRI) com associação do anticorpo monoclonal (Cetuximabe ou Bevacizumabe).

A Tabela 15 apresenta a comparação entre as RAMs do sistema músculo esquelético durante a administração da terapia antineoplásica sem e com o anticorpo. Não foi observada uma diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos.

Tabela 15 - Distribuição das RAMs músculo esqueléticas, por esquemas de quimioterapia, em pacientes com câncer colorretal metastático em uso ou não de bevacizumabe ou cetuximabe. Hospital A.C. Camargo 2006 a 2012. São Paulo, 2012.

Músculo/ Esquelético por Ciclo	QT*		QT + AM**		p
Ciclo 1	N	%	N	%	
Grau 0	33	76,7	106	84,6	0,246
Grau ≥ 1	10	23,3	19	15,2	
Ciclo 2					
Grau 0	31	72,1	104	83,2	0,114
Grau ≥ 1	12	27,9	21	16,8	
Ciclo 3					
Grau 0	36	83,7	96	76,8	0,395
Grau ≥ 1	7	16,3	29	23,2	
Ciclo 4					
Grau 0	35	81,4	113	90,4	0,116
Grau ≥ 1	8	18,6	12	9,6	
Ciclo 5					
Grau 0	36	83,7	112	89,6	0,304
Grau ≥ 1	7	16,3	13	10,4	
Ciclo 6					
Grau 0	40	93,0	116	92,8	0,961
Grau ≥ 1	3	7,0	9	7,2	
Ciclo 7					
Grau 0	41	95,3	110	88,0	0,168
Grau ≥ 1	2	4,7	15	12,0	
Ciclo 8					
Grau 0	38	88,4	117	93,6	0,268
Grau ≥ 1	5	11,6	8	6,4	
Ciclo 9					
Grau 0	39	90,7	112	89,6	1,000
Grau ≥ 1	4	9,4	13	10,4	
Ciclo 10					
Grau 0	42	97,7	120	96,0	1,000
Grau ≥ 1	1	2,3	5	4,0	
Ciclo 11					
Grau 0	42	97,7	119	95,2	0,679
Grau ≥ 1	1	2,3	6	4,8	
Ciclo 12					
Grau 0	41	95,3	121	96,8	0,641
Grau ≥ 1	2	4,7	4	3,2	

*Esquemas que foram baseados na quimioterapia convencional (FOLFOX ou FOLFIRI) sem associação do anticorpo monoclonal.

**Esquemas que foram baseados na quimioterapia convencional (FOLFOX ou FOLFIRI) com associação do anticorpo monoclonal (Cetuximabe ou Bevacizumabe).

Na Tabela 16 é possível observar uma maior frequência de RAMs dermatológicas no grupo que foi submetido ao uso de anticorpo monoclonal.

Tabela 16 - Distribuição das RAMs dermatológicas, por esquemas de quimioterapia, em pacientes com câncer colorretal metastático em uso ou não de bevacizumabe ou cetuximabe. Hospital A.C. Camargo 2006 a 2012. São Paulo, 2012.

Dermatológico por Ciclo	QT*		QT + AM**		p
Ciclo 1	N	%	N	%	
Grau 0	42	97,7	103	82,4	0,012
Grau ≥ 1	1	2,3	22	17,6	
Ciclo 2					
Grau 0	42	97,7	96	76,8	0,001
Grau ≥ 1	1	2,3	29	23,2	
Ciclo 3					
Grau 0	43	100,0	99	79,2	-
Grau ≥ 1	-	-	26	20,8	
Ciclo 4					
Grau 0	43	100,0	99	79,2	-
Grau ≥ 1	-	-	26	20,8	
Ciclo 5					
Grau 0	42	97,7	104	83,2	0,015
Grau ≥ 1	1	2,3	21	16,8	
Ciclo 6					
Grau 0	43	100,0	108	86,4	-
Grau ≥ 1	-	-	17	13,2	
Ciclo 7					
Grau 0	43	100,0	107	85,6	-
Grau ≥ 1	-	-	18	14,4	
Ciclo 8					
Grau 0	43	100,0	108	86,4	-
Grau ≥ 1	-	-	17	13,6	
Ciclo 9					
Grau 0	43	100,0	114	91,2	-
Grau ≥ 1	-	-	11	8,8	
Ciclo 10					
Grau 0	43	100,0	114	91,2	-
Grau ≥ 1	-	-	11	8,8	
Ciclo 11					
Grau 0	43	100,0	119	95,2	-
Grau ≥ 1	-	-	6	4,8	
Ciclo 12					
Grau 0	43	100,0	119	95,2	-
Grau ≥ 1	-	-	6	4,8	

*Esquemas que foram baseados na quimioterapia convencional (FOLFOX ou FOLFIRI) sem associação do anticorpo monoclonal.

**Esquemas que foram baseados na quimioterapia convencional (FOLFOX ou FOLFIRI) com associação do anticorpo monoclonal (Cetuximabe ou Bevacizumabe).

A Tabela 17 apresenta a comparação entre as RAMs do sistema neurológico durante a administração da terapia antineoplásica sem e com o anticorpo. É possível observar uma maior frequência das RAMs do sistema neurológico quando os pacientes fizeram uso da terapia antineoplásica sem o uso do anticorpo, e no ciclo 4 e 9 esta diferença foi estatisticamente significativa.

Tabela 17 - Distribuição das RAMs neurológicas, por esquemas de quimioterapia, em pacientes com câncer colorretal metastático em uso ou não de bevacizumabe ou cetuximabe. Hospital A.C. Camargo 2006 a 2012. São Paulo, 2012.

Neurológico por Ciclo	QT*		QT + AM**		p
Ciclo 1	N	%	N	%	
Grau 0	35	81,4	115	92,0	0,052
Grau ≥ 1	8	18,6	10	8,0	
Ciclo 2					
Grau 0	36	83,7	110	88,0	0,473
Grau ≥ 1	7	16,3	15	12,0	
Ciclo 3					
Grau 0	34	79,1	103	82,4	0,627
Grau ≥ 1	9	20,9	22	17,6	
Ciclo 4					
Grau 0	34	79,1	118	94,4	0,003
Grau ≥ 1	9	20,9	7	5,6	
Ciclo 5					
Grau 0	36	83,7	110	88,0	0,170
Grau ≥ 1	7	16,3	15	12,0	
Ciclo 6					
Grau 0	41	95,3	106	84,8	0,106
Grau ≥ 1	2	7,7	19,2	13,2	
Ciclo 7					
Grau 0	42	97,7	117	93,6	0,460
Grau ≥ 1	1	2,3	8	6,4	
Ciclo 8					
Grau 0	38	88,4	113	90,4	0,770
Grau ≥ 1	5	11,6	12	9,6	
Ciclo 9					
Grau 0	37	86,0	120	96,0	0,033
Grau ≥ 1	6	14,0	5	4,0	
Ciclo 10					
Grau 0	42	97,7	116	92,8	0,455
Grau ≥ 1	1	2,3	9	7,3	
Ciclo 11					
Grau 0	43	100,0	121	96,8	0,235
Grau ≥ 1	-	-	4	3,2	
Ciclo 12					
Grau 0	40	93,0	106	84,8	0,168
Grau ≥ 1	7,0	-	16	15,2	

*Esquemas que foram baseados na quimioterapia convencional (FOLFOX ou FOLFIRI) sem associação do anticorpo monoclonal.

**Esquemas que foram baseados na quimioterapia convencional (FOLFOX ou FOLFIRI) com associação do anticorpo monoclonal (Cetuximabe ou Bevacizumabe).

A Tabela 18 apresenta a comparação entre as RAMs do sistema gastrointestinal durante a administração da terapia antineoplásica sem e com o anticorpo. Não foi observada diferença estatisticamente significativa entre os grupos.

Tabela 18 - Distribuição das RAMs gastrointestinais, por esquemas de quimioterapia, em pacientes com câncer colorretal metastático em uso ou não de bevacizumabe ou cetuximabe. Hospital A.C. Camargo 2006 a 2012. São Paulo, 2012.

Gastrointestinal por Ciclo	QT*		QT + AM**		p
Ciclo 1	N	%	N	%	
Grau 0	21	48,8	76	60,8	0,171
Grau ≥ 1	22	51,2	49	39,2	
Ciclo 2					
Grau 0	21	48,8	79	60,8	0,171
Grau ≥ 1	22	51,2	49	39,2	
Ciclo 3					
Grau 0	31	72,1	75	60,0	0,151
Grau ≥ 1	12	27,9	50	40,0	
Ciclo 4					
Grau 0	26	60,5	87	69,6	0,447
Grau ≥ 1	17	39,5	38	31,2	
Ciclo 5					
Grau 0	26	61,9	89	71,2	0,447
Grau ≥ 1	16	38,1	36	28,8	
Ciclo 6					
Grau 0	34	79,1	95	76,0	0,681
Grau ≥ 1	9	20,9	30	24,0	
Ciclo 7					
Grau 0	37	86,0	100	80,0	0,116
Grau ≥ 1	6	14,0	25	20,0	
Ciclo 8					
Grau 0	34	79,1	93	74,4	0,539
Grau ≥ 1	9	20,9	32	25,6	
Ciclo 9					
Grau 0	37	86,0	104	83,2	0,175
Grau ≥ 1	5	11,6	21	16,8	
Ciclo 10					
Grau 0	39	90,7	108	86,4	0,462
Grau ≥ 1	4	9,3	17	13,6	
Ciclo 11					
Grau 0	40	93,0	114	91,2	0,709
Grau ≥ 1	3	7,0	11	8,8	
Ciclo 12					
Grau 0	40	93,0	110	88,0	0,358
Grau ≥ 1	3	7,0	15	12,0	

Esquemas que foram baseados na quimioterapia convencional (FOLFOX ou FOLFIRI) sem associação do anticorpo monoclonal.

**Esquemas que foram baseados na quimioterapia convencional (FOLFOX ou FOLFIRI) com associação do anticorpo monoclonal (Cetuximabe ou Bevacizumabe).

5.3 FATORES DE RISCO DAS RAMS NO GRUPO SUBMETIDO À TERAPIA COM ANTICORPO MONOCLONAL

Nas Tabelas a seguir serão apresentados os resultados sobre os 125 esquemas com anticorpos monoclonais para a identificação dos fatores de risco das RAMs.

Como demonstram os dados da Tabela 19, não foram observados dados associados com maior risco de RAM do sistema hematológico no grupo que foi submetido ao uso do anticorpo monoclonal. As variáveis associadas a RAM no sistema Hematológico foram nível de plaquetas ao início do tratamento e nível de Uréia.

Tabela 19 - Características clínicas dos pacientes com câncer colorretal metastático submetidos a terapia antineoplásica no Hospital A.C. Camargo e presença de RAMs no sistema hematológico. São Paulo, 2012.

	Sem RAM* Hematológica		Com RAM* Hematológica		p
	Média	DP	Média	DP	
Idade	54,11	12,954	56,41	11,204	0,351
Hemoglobina	12,55	1,663	12,26	1,509	0,430
Leucócitos	7283,13	3542,413	7344,83	2385,453	0,938
Plaquetas	311738,46	140873,977	222579,78	89002,837	0,003
Creatinina	0,98	0,234	0,89	0,142	0,193
Uréia	31,28	11,311	25,65	7,734	0,044
TGO	35,32	36,633	33,37	22,289	0,831
TGP	37,66	35,303	34,47	16,015	0,708
Fosfatase Alcalina	148,51	170,489	147,866	147,866	0,989
	N	%	N	%	
Co-Morbidade					
0 ou 1	70	79,5	29	78,4	1,000
2 ou mais	18	20,5	8	21,6	
Tabagismo					
Não	82	93,2	34	91,9	0,723
Sim	6	6,8	3	8,1	
Localização do Tumor					
Cólon direito	10	11,4	8	21,6	0,252
Cólon esquerdo	34	38,6	15	40,5	
Reto	44	50,0	14	37,8	

*RAM – Reação adversa a medicamento.

Como demonstram os dados da Tabela 20, não foram observados dados associados com maior risco de RAMs do sistema músculo esquelético no grupo que foi submetido ao uso do anticorpo monoclonal.

Tabela 20 - Características clínicas dos pacientes com câncer colorretal metastático submetidos a terapia antineoplásica no Hospital A.C. Camargo e presença de RAMs no sistema músculo esquelético. São Paulo, 2012.

	Sem RAM* Músculo/ Esquelética		Com RAM* Músculo/ Esquelética		p
	Média	DP	Média	DP	
Idade	54,12	11,948	55,26	12,849	0,620
Hemoglobina	12,25	1,597	12,63	1,629	0,263
Leucócitos	7396,32	2923,073	7227,71	3533,321	0,811
Plaquetas	307820,51	152498,813	269201,02	116888,967	0,172
Creatinina	0,92	0,185	0,98	0,232	0,390
Uréia	31,00	11,232	28,96	10,414	0,431
TGO	27,10	11,255	41,24	42,649	0,088
TGP	30,83	15,107	41,71	38,963	0,162
Fosfatase Alcalina	148,83	157,874	147,87	168,457	0,983
	N	%	N	%	
Co-Morbidade					
0 ou 1	43	84,3	56	75,7	0,271
2 ou mais	8	15,7	18	24,3	
Tabagismo					
Não	48	94,1	68	91,9	0,737
Sim	3	5,9	6	8,1	
Localização do Tumor					
Cólon direito	10	19,6	8	10,8	0,386
Cólon esquerdo	19	37,3	30	40,5	
Reto	22	43,1	36	48,6	

*RAM – Reação adversa a medicamento.

Como demonstram os dados da Tabela 21, não foram observados dados associados com maior risco de RAMs do sistema dermatológico no grupo que foi submetido ao uso do anticorpo monoclonal.

Tabela 21 - Características clínicas dos pacientes com câncer colorretal metastático submetidos a terapia antineoplásica no Hospital A.C. Camargo e presença de RAMs no sistema dermatológico. São Paulo, 2012.

	Sem RAM* Dermatológica		Com RAM* Dermatológica		p
	Média	DP	Média	DP	
Idade	54,71	11,713	54,87	13,124	0,946
Hemoglobina	12,12	1,485	12,75	1,679	0,060
Leucócitos	7135,64	2904,416	7423,75	3552,686	0,681
Plaquetas	285365,85	137794,731	285738,31	131773,442	0,989
Creatinina	0,95	0,216	0,95	0,211	1,000
Uréia	27,81	11,366	31,24	10,042	0,176
TGO	34,62	24,603	34,82	38,827	0,981
TGP	33,28	19,045	39,62	37,962	0,418
Fosfatase Alcalina	145,86	128,463	149,97	183,992	0,928
	N	%	N	%	
Co-Morbidade					
0 ou 1	46	82,1	53	76,8	0,513
2 ou mais	10	17,9	16	23,2	
Tabagismo					
Não	51	91,1	65	94,2	0,513
Sim	5	8,9	4	5,8	
Localização do Tumor					
Cólon direito	10	17,9	8	11,6	0,299
Cólon esquerdo	18	32,1	31	44,9	
Reto	28	50,0	30	43,5	

*RAM – Reação adversa a medicamento.

Como demonstram os dados da Tabela 22, não foram observados dados associados com maior risco de RAMs do sistema gastrointestinal no grupo que foi submetido ao uso do anticorpo monoclonal.

Tabela 22 - Características clínicas dos pacientes com câncer colorretal metastático submetidos a terapia antineoplásica no Hospital A.C. Camargo e presença de RAMs no sistema gastrointestinal. São Paulo, 2012.

	Sem RAM*		Com RAM*		p
	Gastrintestinal		Gastrintestinal		
	Média	DP	Média	DP	
Idade	57,25	10,644	54,54	12,649	0,475
Hemoglobina	11,33	1,500	12,59	1,591	0,260
Leucócitos	9078,75	4090,712	7125,26	3159,376	0,107
Plaquetas	285111,111	160151,057	285622,304	131711,143	0,991
Creatinina	0,91	0,169	0,96	0,218	0,608
Uréia	27,00	11,983	29,99	10,648	0,517
TGO	44,67	35,915	33,68	32,622	0,440
TGP	36,50	21,324	36,72	31,642	0,987
Fosfatase Alcalina	322,75	353,771	134,34	134,717	0,024
	N	%	N	%	
Co-Morbidade					
0 ou 1	11	84,6	88	78,6	1,000
2 ou mais	2	15,4	24	21,4	
Tabagismo					
Não	13	100,0	103	92,0	0,596
Sim	0	0,0	9	8,0	
Localização do Tumor					
Cólon direito	3	23,1	15	13,4	0,197
Cólon esquerdo	7	53,8	42	37,5	
Reto	3	23,1	55	49,1	

*RAM – Reação adversa a medicamento.

Como demonstram os dados da Tabela 23, não foram observados dados associados com maior risco de RAM do sistema neurológico no grupo que foi submetido ao uso do anticorpo monoclonal.

Tabela 23 - Características clínicas dos pacientes com câncer colorretal metastático submetidos a terapia antineoplásica no Hospital A.C. Camargo e presença de RAMs no sistema neurológico. São Paulo, 2012.

	Sem RAM [*] Neurológica		Com RAM [*] Neurológica		p
	Média	DP	Média	DP	
Idade	54,98	12,612	54,59	12,384	0,860
Hemoglobina	12,51	1,660	12,41	1,581	0,780
Leucócitos	6962,94	3282,917	7738,23	3249,722	0,268
Plaquetas	266493,35	124424,006	310375,00	142741,238	0,119
Creatinina	0,94	0,194	0,96	0,242	0,769
Uréia	31,17	10,576	27,91	10,753	0,198
TGO	33,16	31,352	37,12	35,410	0,643
TGP	31,95	21,147	43,92	40,638	0,131
Fosfatase Alcalina	154,09	183,926	139,86	128,155	0,755
	N	%	N	%	
Co-Morbidade					
0 ou 1	54	80,6	45	77,6	0,826
2 ou mais	13	19,4	13	22,4	
Tabagismo					
Não	60	89,6	56	96,6	0,174
Sim	7	10,4	2	3,4	
Localização do Tumor					
Cólon direito	10	14,9	8	13,8	0,983
Cólon esquerdo	26	38,8	23	39,7	
Reto	31	46,3	27	46,6	

*RAM – Reação adversa a medicamento.

5.4 CARACTERIZAÇÃO DAS RAMS DE ACORDO COM A CAUSALIDADE

Nas tabelas a seguir serão apresentados os resultados sobre os 125 esquemas com anticorpo monoclonais de acordo com a causalidade, conforme o Algoritmo de NARANJO et al. (1981). Para cada tabela o total representa a ocorrência das RAMs.

A totalidade da RAMs hematológicas relacionadas aos dois anticorpos (16 RAMs relacionadas ao cetuximabe e 17 relacionadas ao bevacizumabe) foram classificadas como Duvidosas.

Ao avaliar as RAMs do Sistema Musculoesquelético relacionadas ao dois anticorpos (41 RAMs relacionadas ao cetuximabe e 34 relacionadas ao bevacizumabe) a totalidade foi classificada como RAMs Prováveis.

A Tabela 24 apresenta a distribuição das RAMs no Sistema Dermatológico de acordo com o tipo de anticorpo utilizado e a classificação de causalidade segundo o Algoritmo de Naranjo. Pode ser observado que a totalidade das reações relacionados ao cetuximabe foram classificadas como Definidas; e a maioria das RAMs dermatológicas relacionadas ao bevacizumabe foram classificadas como Possíveis.

Tabela 24 - Distribuição das RAMs do sistema dermatológico, manifestadas nos pacientes com câncer colorretal metastático tratados no Hospital A.C. Camargo, de acordo com o tipo de anticorpo monoclonal utilizado, e a classificação segundo a pontuação do Algoritmo de Naranjo. São Paulo, 2012.

Classificação Algoritmo de Naranjo	Anticorpo Utilizado			
	Cetuximabe		Bevacizumabe	
	N	%	N	%
Duvidosa	0	-	0	-
Possível	0	-	5	71,4
Provável	0	-	0	-
Definida	64	100,0	2	28,5
Total	64	100,0	7	100,0

A totalidade das RAMs relacionadas ao Sistema Gastrointestinal foi classificada como Possível (73 RAMs no grupo do cetuximabe e 44 no grupo do bevacizumabe).

A Tabela 25 apresenta a distribuição das RAMs no Sistema Neurológico de acordo com o tipo de anticorpo utilizado e a classificação de causalidade segundo o Algoritmo de Naranjo. Pode ser observado que a maioria das reações relacionados ao cetuximabe foram classificadas como Prováveis; e a totalidade das RAMs do Sistema Neurológico relacionadas ao bevacizumabe foi classificada como Duvidosa.

Tabela 25 - Distribuição das RAMs do sistema neurológico, manifestadas nos pacientes com câncer colorretal metastático tratado no Hospital A.C. Camargo, de acordo com o tipo de anticorpo monoclonal utilizado, e a classificação segundo a pontuação do Algoritmo de Naranjo. São Paulo, 2012.

Classificação Algoritmo de Naranjo	Anticorpo Utilizado			
	Cetuximabe		Bevacizumabe	
	N	%	N	%
Duvidosa	0	-	24	100,0
Possível	2	6,8	0	-
Provável	27	93,1	0	-
Definida	0	-	0	-
Total	29	100,0	24	100,0

6 DISCUSSÃO

O câncer colorretal é o segundo tipo de tumor mais incidente na população adulta de países em desenvolvimento e o terceiro na população de países desenvolvidos (HOWLADER et al. 2012).

No presente estudo tivemos uma amostra de 94 pacientes com CCRm submetidos ao tratamento quimioterápico, sendo que a amostra foi composta por 54 homens e 40 mulheres (Tabela 1), ou seja, 57,4% são homens e 42,6% são mulheres. Isto corrobora os dados que encontramos em literatura e nas estimativas ao redor do mundo.

Neste estudo notou-se que 24,5% dos pacientes fizeram diagnóstico do CCR em idade abaixo dos 50 anos.

A idade avançada é uma variável predominantemente em indivíduos com CCR, sendo que 90% dos casos diagnosticados correspondem aos indivíduos com idade maior do que 50 anos. Este fato pode ser associado a (ao): maior tempo de exposição aos carcinógenos, menor capacidade de reparo do DNA, amplificação de oncogenes e disfunção de genes supressores de tumor, bem como debilidade do sistema imune (PEDRAZZANI et al. 2009).

Dentre as co-morbidades descritas em nossa amostra, 39 (41,5%) pacientes eram hipertensos, 15 (16%) pacientes tinham Diabetes mellitus, 7 (7,4%) pacientes eram tabagistas e 5 (5,3%) pacientes apresentavam coronariopatia.

No que diz respeito a relação ao CCR como a presença de comorbidades, CHAN et al. (2007) comparam o CCR com as doenças coronariopatas. Os autores apontam que indivíduos com fatores de risco como: tabagistas, hiperlipidêmicos, sedentários, consumidores de gorduras, ingestores de dieta pobre em fibras, obesos e hipertensos, podem desenvolver a doença coronariana ou câncer.

Estes fatores levam a síndrome metabólica que associada ao uso do cigarro, aumenta o risco dos indivíduos desenvolverem coronariopatia e CCR, embora ainda não conheça ao certo o mecanismo que envolva esta relação (CHAN et al. 2007).

No presente estudo avaliamos também a frequência das RAMs no diversos sistemas de acordo com o grau conforme graduado pelo CTCAE, nos pacientes que foram submetidos a terapia antineoplásica para tratamento do CCR metastático associados ou não ao uso do AM.

Na Tabela 9 foi possível observar a frequência das RAMs hematológicas, sendo que ocorreram no máximo 8 eventos G1-2 e 2 eventos G3-4 dentre os 12 ciclos de quimioterapia.

Reações grau 3 – 4 quase não foram identificadas nos dados coletados. Isto se dá ou por falta de dados descritos nos prontuários no momento da coleta ou também pelo fato de quando o paciente apresenta neutropenia ou plaquetopenia Grau 2 já existe uma intervenção médica como: alteração na dose da quimioterapia, suspensão da quimioterapia para recuperação medular ou até mesmo a utilização profilática de estimuladores de colônias; evitando assim que a RAM se agrave.

Quando avaliamos as RAMs do sistema músculo-esquelético, conforme ilustrado na Tabela 10, observamos no máximo 35 eventos G1-2 e 2 eventos G3-4.

As RAMs identificadas como dermatológicas ocorreram no máximo 26 eventos G1-2 e 4 eventos G3-4, conforme ilustrado na Tabela 11. As RAMs Grau 3-4 também quase não foram identificadas na amostra em estudo. Este fato também pode estar associado ao fato de utilizar medicamentos orais e tópicos, conforme prescrição médica, para controle do rash cutâneo e descamação da pele, evitando desta forma o agravamento da reação, não chegando a graus mais avançados que podem levar até a suspensão do medicamento.

Outras reações também foram avaliadas como as associadas ao sistema neurológico. Na Tabela 12 observamos no máximo 30 eventos G1-2 e 3 eventos G3-4.

Por fim avaliamos o sistema gastrointestinal, sendo observado que ocorreram no máximo 69 eventos G1-2 e 5 eventos G3-4.

Segundo SIEGEL et al. (2012) o tratamento do CCR pode ser associado ou isolado, ou seja, quimioterapia e/ou radioterapia e/ou cirurgia, dentre outros. Quando se trata de uma doença potencialmente curável o tratamento é conduzido com o intuito de proporcionar a cura para o paciente, porém de todos os casos novos de câncer CCR, aproximadamente 20% apresentam doença metastática no momento do diagnóstico. Isso implica num tratamento com intuito paliativo e não curativo.

Nos últimos anos houve um avanço significativo em relação aos medicamentos que passaram a ser utilizados para o tratamento destes pacientes. A sobrevida aumentou de menos de 1 ano para mais de 20 meses (SIMMONDS 2000).

Por décadas o tratamento quimioterápico utilizado foi baseado em fluoropirimidinas somente. No ano 2000 houve uma mudança importante no tratamento destes pacientes, sendo associado ao 5-FU o uso da oxaliplatina ou irinotecano juntamente com um anticorpo monoclonal (cetuximabe, panitumumabe ou bevacizumabe) (SIEGEL et al. 2012).

No presente estudo foram avaliados 168 esquemas variando os protocolos em: FOLFOX, FOLFIRI, FOLFOX associado ao bevacizumabe ou cetuximabe e FOLFIRI associado ao bevacizumabe ou cetuximabe.

Deste 168 esquemas, 43 não utilizaram o anticorpo associado, pois no período em que o paciente fez o diagnóstico de CCR metastático ainda não tinha disponível o cetuximabe e o bevacizumabe no Brasil.

Assim como os quimioterápicos, os anticorpos monoclonais, também apresentam RAMs. O cetuximabe é utilizado em pacientes com câncer colorretal metastático que não apresentam mutação no KRAS. Já o bevacizumabe, anticorpo monoclonal utilizado no tratamento do CCRm, pode ser utilizado independente do status do KRAS.

As principais RAMs que acometem os pacientes que utilizam o cetuximabe são: descamação da pele (95%); fadiga (91%); rash cutâneo (88%); náusea e diarreia (60%); pele ressecada (57%); hipomagnesemia (55%), entre outras (VIEIRA e DI SENA 2009).

São as principais reações relacionadas ao uso do bevacizumabe: fadiga (45%); hemorragia (40%); dor de cabeça (37%); eventos tromboembólicos (21%); pele ressecada (20%); hipertensão (12%); proteinúria (4-36%); neuropatia periférica (1-17%), entre outros (VIEIRA e DI SENA 2009).

Este estudo optou por agrupar as RAMs por sistema, identificando os eventos adversos como: gastrintestinais, músculo/esquelética, dermatológica, neurológica e hematológica.

Foram observados 73 eventos gastrintestinais, 16 hematológicos, 41 musculoesqueléticos, 64 dermatológicos e 29 neurológicos. É possível observar que o maior número de eventos foi relacionado aos eventos gastrintestinais, que incluem náusea, vômito, diarreia e constipação; e os eventos dermatológicos, que incluem rash cutâneo, ressecamento da pele e descamação.

É possível sugerir que este número de eventos gastrintestinais possa estar relacionado com a amostra, acometida por CCR. O paciente com CCR fora submetido a cirurgias com ressecção do trato gastrointestinal, o que reduz a capacidade de absorção, o que pode propiciar episódios de diarreia e constipação.

Dentre os eventos gastrintestinais nos indivíduos que utilizaram o anticorpo associado ao protocolo de quimioterapia o mais frequente neste estudo foi a náusea e vômito grau 1-2 de acordo com a graduação do CTCAE – NCI.

A literatura descreve que tanto o cetuximabe como o bevacizumabe podem provocar náusea, porém não é uma reação muito frequente.

A náusea e vômito são RAMs já conhecidas em relação ao uso da quimioterapia convencional. Um dos quimioterápicos utilizados nos protocolos de quimioterapia dos pacientes em nosso estudo é a oxaliplatina.

A oxaliplatina é um quimioterápico derivado da platina, considerada com moderado poder emetogênico (FLEISHMAN et al. 2011).

Mesmo utilizando antieméticos antes da infusão da oxaliplatina, associando a dexametasona para melhor controle de náusea tardia, a prática clínica e a literatura mostram que 20% dos pacientes apresentam náusea grau 1-2 de dois a cinco dias após a infusão do quimioterápico (HESKETH et al. 2012).

Outro quimioterápico utilizado em associação com o anticorpo monoclonal no presente estudo é o irinotecano. O irinotecano é um inibidor da topoisomerase I que tem alto risco emetogênico induzindo náusea e vômito em até 75% dos pacientes se não utilizado antieméticos pré infusão do quimioterápico (SHIMADA et al. 1993).

As náuseas e vômitos são eventos que contribuem de forma significativa para a redução da qualidade de vida dos doentes com câncer, e podem interferir na adesão ao tratamento. Assim, o objetivo central é o controle deste evento, com a identificação de grupos de pacientes com maior risco para o desenvolvimento destes sintomas, para a instituição de medidas farmacológicas proporcionais ao risco de êmese destes indivíduos (SANCHEZ-LARA et al. 2013).

Segundo TOURNIGAND et al. (2004) a RAM mais freqüente associada ao irinotecano é a náusea e vômito, enquanto que na oxaliplatina é a neuropatia periférica.

O terceiro medicamento que compõe os protocolos descritos neste estudo (FOLFOX e FOLFIRI) é o 5-Fluorouracil. O 5-FU é um antimetabólito que interfere na duplicação e transcrição do DNA. Vários efeitos colaterais podem ser descritos, sendo um deles a náusea e vômito (ALMEIDA et al. 2004).

Dependendo do grau da náusea é necessária avaliação médica para ajuste de dose do quimioterápico.

O enfermeiro oncologista que atua na área assistencial direta ao paciente tem a percepção de que de fato a náusea/ vômito tem maior associação com os quimioterápicos convencionais do que ao uso do anticorpo monoclonal.

Na prática clínica, pacientes que fizeram em um primeiro momento o tratamento com quimioterapia convencional associada ao AM apresentavam náusea/ vômito. A partir do momento em que o paciente entra uma fase do tratamento em que o médico opta por utilizar somente o AM para controle da doença metastática, o paciente refere melhora significativa da náusea.

Mediante os dados encontrados neste estudo, os dados encontrados na literatura e a experiência que a prática assistencial traz para o enfermeiro, é factível que a náusea e vômito tem maior relação ao quimioterápico convencional do que ao uso do cetuximabe e bevacizumabe.

Se observarmos a Tabela 18 que mostra a distribuição das RAMs no sistema gastrointestinal entre os pacientes que utilizaram o anticorpo monoclonal e os que não utilizaram, na análise estatística não houve diferença estatisticamente significativa do padrão de RAMs gastrointestinais entre os indivíduos que tiveram o anticorpo monoclonal associado aos protocolos de quimioterapia convencional.

Em relação aos eventos hematológicos o mais frequente no grupo que utilizou o cetuximabe foi a neutropenia e plaquetopenia grau 1-2; e no grupo que utilizou o bevacizumabe foi a neutropenia, plaquetopenia e o epistaxe.

Nos estudos clínicos realizados, a incidência total de eventos hemorrágicos variou de 0,4% a 6,5% em pacientes que foram tratados com o bevacizumabe, em comparação com 0 a 2,9% dos pacientes que só realizaram a quimioterapia (Agência Nacional de Vigilância Sanitária-ANVISA 2013).

Um dos eventos hemorrágicos observados durante estes estudos foi o epistaxe. Em todos os estudos clínicos do bevacizumabe foi observada a hemorragia muco cutânea em até 50% dos pacientes que utilizaram o anticorpo (ANVISA 2013).

A epistaxe não apresenta duração superior a 5 minutos e se resolveu sem necessidade de intervenção clínica. Sendo assim não foi necessário ajuste de dose e nenhuma alteração no esquema de tratamento (ANVISA 2013).

Os pacientes que apresentaram epistaxe, no presente estudo, não necessitaram de intervenção clínica e nem de ajuste de dose em decorrência deste evento adverso.

Na Tabela 14 é ilustrado a distribuição das RAMs hematológicas em pacientes que utilizaram anticorpo e os que não utilizaram, associado ao protocolo de quimioterapia convencional. À análise estatística não demonstrou diferença significativa entre os grupos.

Dos eventos músculo/esquelético o mais frequente foi a fadiga grau 1-2 tanto nos pacientes que utilizaram o anticorpo como o que não utilizaram. Quando observamos a Tabela 15 podemos analisar que não houve diferença estatisticamente significativa em relação às toxicidades músculo/esqueléticas descritas em ambos os grupos.

A fadiga é uma RAM decorrente do tratamento quimioterápico que interfere em diversos aspectos da qualidade de vida do paciente com CCRm. Os pacientes relatam que a fadiga é um dos eventos mais importantes e estressantes relacionados ao tratamento do câncer (GUPTA et al. 2007).

Tanto pacientes que realizam tratamento convencional como os que utilizam o bevacizumabe ou cetuximabe associado ao regime antineoplásico apresentam a fadiga. Isto pode justificar o fato de não termos encontrado diferença estatisticamente significativa no grupo que utilizou o AM em relação aos que não utilizaram.

Nos casos dos pacientes que apresentaram eventos dermatológicos os mais frequentes foram o rash cutâneo e a pele ressecada. O grau de

RAM variou entre grau 1-3. Os pacientes que apresentaram rash cutâneo grau 3 tiveram o medicamento suspenso até melhora do rash cutâneo e quando o medicamento foi re-introduzido houve alteração na dose.

Na Tabela 16 onde é ilustrado a distribuição das RAMs no sistema dermatológico nos pacientes que não utilizaram e os que utilizaram o AM associado aos protocolos de quimioterapia é possível identificar diferença estatisticamente significativa. Isso é sinônimo de que os pacientes que utilizaram o AM apresentaram RAM dermatológica com maior frequência do que os indivíduos que não utilizaram.

Uma das RAMs mais frequentes em pacientes que utilizam o cetuximabe é o rash cutâneo. A intensidade do rash é de baixa a moderada. Afeta principalmente o tronco ântero-posterior e face, mas pode ocorrer em qualquer parte do corpo. Em casos mais severos o rash se apresenta de maneira difusa como couro cabeludo, braços e pernas (PETRELLI et al. 2013).

Os estudos clínicos realizados com o cetuximabe mostraram que o fato do paciente apresentar rash cutâneo tem melhor benefício clínico, ou seja, os pacientes que apresentaram rash grau 3-4 apresentaram melhor resposta terapêutica (CUNNINGHAM et al. 2004).

Segundo um grupo de oncologistas italianos pacientes em tratamento com cetuximabe precisam de atenção multidisciplinar. As enfermeiras devem ser treinadas para manejar a RAM dermatológica grau 1-2 e quando em grau 3-4 comunicar o oncologista e discutir o encaminhamento para um

dermatologista especialista em reações cutâneas para avaliação e introdução da antibiótico terapia (PINTO et al. 2011).

No Brasil o enfermeiro oncologista atua de forma efetiva no cuidado do paciente, mas atuar na identificação e graduação do rash cutâneo e das outras RAMs, requer conhecimento e preparo do enfermeiro.

A atuação do enfermeiro oncologista abrange diversas áreas no Brasil e no mundo. Nos países desenvolvidos o enfermeiro atua em práticas avançadas de enfermagem que proporcionam maior autonomia no cuidado. Como citado pelo grupo italiano nos parágrafos anteriores.

O intuito de frisar estes dados é de fortalecer a enfermagem e desenvolver as práticas avançadas em oncologia tornando enfermeiros cada vez mais especialistas em determinadas áreas.

Em relação aos eventos neurológicos o mais frequente neste estudo foi a neuropatia periférica grau 1-2. Ao avaliar a Tabela 17, que tem representado os dados em relação a distribuição da RAMs neurológicas, podemos concluir que é possível observar uma maior frequência das RAMs neurológicas nos pacientes que utilizaram a terapia antineoplásica sem a associação do anticorpo.

Até 45% dos pacientes que utilizam o cetuximabe podem apresentar neuropatia periférica grau 1-2. Os pacientes que utilizam bevacizumabe de 1% a 17% dos pacientes podem apresentar neurotoxicidade, mas o principal quimioterápico relacionado a neuropatia periférica é a oxaliplatina (TOURNIGAND et al. 2004).

Em média 76% dos pacientes apresentam neuropatia periférica e é uma reação dose limitante. Dependendo do grau da neuropatia a qualidade de vida do paciente é influenciada por comprometer as atividades da vida diária, podendo levar a suspensão do medicamento (MANNELLI et al. 2012).

O paciente em tratamento de CCR metastático com FOLFOX, a depender do serviço, o paciente é visto em consulta médica ciclo sim, ciclo não. Quando o paciente não passa em avaliação com o médico, obrigatoriamente ele tem resultado dos exames de sangue e vai direto para enfermagem.

Este é mais um dos momentos em que o enfermeiro tem uma atuação importante. Mesmo que os exames de sangue estejam dentro dos parâmetros para liberação da quimioterapia é importante que o enfermeiro avalie quais RAMs o paciente apresenta.

Para isso é preciso que o enfermeiro tenha conhecimento dos eventos que são toleráveis e aqueles que são impeditivos de fazer um novo ciclo de quimioterapia. Um deles é em relação a neuropatia periférica como descrito anteriormente.

Mediante a avaliação clínica do paciente é possível saber qual o grau da neuropatia e em caso de neuropatia grau 3-4 o enfermeiro deve comunicar a equipe médica para avaliar se a oxaliplatina será suspensa ou não.

Uma RAM frequente em 55% dos pacientes que utilizam o cetuximabe é a hipomagnesemia. Durante a coleta de dados não foi possível registrar de forma sistemática os valores do magnésio, possivelmente pelo

caráter retrospectivo dos dados. Desta forma vale ressaltar que esta é uma informação importante para acompanhamento do paciente, sendo um dado precário nos prontuários, necessitando de maior atenção ao registro desses exames no serviço em questão.

A hipomagnesemia é uma das RAMs que o paciente pode apresentar durante o período que está em tratamento com o cetuximabe. Não se sabe ao certo qual o mecanismo que provoque este evento, mas acredita-se que que esteja relacionado ao número de receptores EGFR que encontra-se localizado na alça ascendente de Henle, provocando assim a hipomagnesemia. Embora que este mecanismo não acontece em outros medicamentos que agem no mesmo receptor como o gefitinibe e o erlotinibe (FAKIH et al. 2006).

Uma revisão composta por 244 pacientes que receberam cetuximabe como monoterapia ou em combinação com quimioterapia convencional, a incidência foi que 50% destes pacientes não apresentaram hipomagnesemia e 10-15% dos pacientes apresentaram hipomagnesemia grau 3-4.

Mesmo que a incidência de hipomagnesemia severa seja consideravelmente baixa, este evento é considerado sério, pois leva a alterações eletrolíticas estando associado a um maior risco do paciente desenvolver arritmia cardíaca (CEREMUZYNSKI et al. 2000).

É importante que o enfermeiro oncologista juntamente com a equipe médica atentem para os resultados dos exames laboratoriais, assim como do magnésio. Se possível, estabelecer uma rotina para coleta dos exames,

registrar de forma sistemática no prontuário, permitindo fazer uma análise temporal.

Fazendo assim é possível identificar a hipomagnesemia precocemente, evitando complicações no quadro clínico do paciente e garantindo a segurança do mesmo.

As Tabelas 19 a 23 ilustram as características clínicas dos pacientes com CCR metastático submetidos a terapia antineoplásica associada ou não ao uso do anticorpo monoclonal relacionado aos eventos adversos de acordo com o sistema.

Na Tabela 19 as variáveis associadas a RAM no sistema hematológico foram: nível de plaquetas ao início do tratamento e nível de uréia. Nas Tabelas 20 a 23 não foram observados dados associados com maior risco de RAM nos demais sistemas (dermatológico, gastrointestinal, músculo esquelético e neurológico) nos pacientes que foram submetidos ao uso do anticorpo monoclonal.

Após estas análises foi realizado a caracterização das RAMs de acordo com a causalidade conforme o Algoritmo de Naranjo (1981).

Em relação a RAM hematológica, nos pacientes que utilizaram anticorpo monoclonal, ela foi classificada como *duvidosa*.

As principais RAMs hematológicas encontradas neste estudo, nos pacientes que utilizaram cetuximabe ou bevacizumabe, foram neutropenia, plaquetopenia e epistaxe. A neutropenia e plaquetopenia são RAMs mais associadas ao uso do quimioterápico convencional.

Em relação a causalidade da RAM musculoesquelética elas foram caracterizadas na sua totalidade como *prováveis*. Isto pode estar associado ao fato de que tanto os quimioterápicos convencionais como os anticorpos monoclonais possam causar fadiga (RAM mais frequente nesta casuística).

Ao avaliar a causalidade de RAM gastrointestinal classificou-se na sua totalidade como *possível*.

Na Tabela 24 foi possível avaliar a distribuição das RAMs dermatológicas de acordo com o uso do cetuximabe ou bevacizumabe. A causalidade da RAM dermatológica para os pacientes que utilizaram cetuximabe foi descrita como *definidas*.

Este achado corrobora os dados descritos em literatura, sendo o rash cutâneo e a descamação de pele as RAMs mais comumente associada ao uso do cetuximabe.

Na Tabela 25 avaliou-se a distribuição das RAMs neurológicas de acordo com o uso do cetuximabe ou bevacizumabe. A causalidade da RAM neurológica para os pacientes que utilizaram cetuximabe foi classificada como *provável* e os pacientes que utilizaram bevacizumabe foi classificada como *duvidosa*.

7 CONCLUSÃO

Foi realizado um estudo transversal retrospectivo com intuito de identificar a frequência das RAMs associada ao uso de anticorpo monoclonal em pacientes submetidos ao tratamento antineoplásico para câncer colorretal metastático.

Neste estudo foi possível identificar a frequência das RAMs em pacientes submetidos à terapia antineoplásica para tratamento do câncer colorretal metastático com uso de bevacizumabe ou cetuximabe.

As principais RAMs foram:

- Cetuximabe: gastrintestinal, dermatológicas e músculo esquelética;
- Bevacizumabe: gastrintestinal e músculo esquelética.

Não foram identificados nenhum fator de risco que aumentasse ou contribuísse para o aparecimento das RAMs nos pacientes que utilizaram anticorpo monoclonal associado à quimioterapia.

Em relação à causalidade das RAMs através do Algoritmo de Naranjo as RAMs dermatológicas nos pacientes que utilizaram cetuximabe foram definidas.

Faz-se necessários estudos nesta área para acompanhar de perto as RAMs que acometem os pacientes para garantir melhor qualidade de vida durante o tratamento oncológico.

8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Adam R, Delvart V, Pascal G, et al. Rescue surgery for unresectable colorectal liver metastases downstaged by chemotherapy: a model to predict long-term survival. **Ann Surg** 2004; 240:644-57.

Almeida EPM; Guterrez MG; Adami NP. Monitoramento e avaliação dos efeitos colaterais da quimioterapia em pacientes com câncer de colon. **Rev Latino Am Enferm** 2004; 12:760-6.

Anderson EC, Hessman C, Levin TG, Monroe MM, Wong MH. The role of colorectal cancer stem cells in metastatic disease and therapeutic response. **Cancer** 2011; 3:319-39.

ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Avastin (bevacizumabe) produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A.** Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=3667502013&pIdAnexo=1604556> [2013 maio 12].

Anwikar SR, Bandekar MS, Patel TK, Patel PB, Kshirsagar NA. Tetany: possible adverse effect of bevacizumab. **Indian J Cancer** 2011; 48:31-3.

Basilio P, Fonseca LMB. Detecção de linfonodo sentinela no câncer colorretal: importância, técnicas e resultados. **Arq Gastroenterol** 2006; 43:163-7.

Belov JZ, Christopherson RI. Cell surface markers in colorectal cancer prognosis. **Int J Mol Sci** 2011;12:78-113.

Ceremuzynski L, Gebalska J, Wolk R, Makowska E. Hypomagnesemia in heart failure with ventricular arrhythmias beneficial effects of magnesium supplementation. **J Intern Med** 2000; 247:78-86.

Chan AOOC, Jim MH, Lam KF, et al. Prevalence of colorectal neoplasm among patients with newly diagnosed coronary artery disease. **JAMA** 2007; 298:1412-9.

Cidón EU. The challenge of metastatic colorectal cancer. **Oncology** 2010; 4:55-60.

Coimbra FJF, Pires TC, Costa Jr WL, Diniz AL, Ribeiro HSC. Avanços no tratamento cirúrgico das metástases hepáticas colorretais. **Rev Assoc Med Bras** 2011; 57:220-7.

Cunningham D, Humblet Y, Siena S, et al. Cetuximab monotherapy and cetuximabe plus irinotecan in irinotecan refractory metastatic colorectal cancer. **N Engl J Med** 2004; 351:337-45.

Dias MF, Souza NR, Bittencourt MO, Nogueira MS. Fontes de notificação em farmacovigilância [periodico on-line] **Rev Farm Med** 2005; 34:6. Disponível em: <URL:http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/a79c76004ad87ec0a90dafa337abae9d/Fontes_de_Notificacao_em_Farmacovigilancia.pdf?MOD=AJPERES> [2013 set 13].

Edwards IR, Aroson JK. Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management. **Lancet** 2000; 356:1255-9.

Fakih M, Vincent M. Adverse events associated with anti EGFR therapies for the treatment of metastatic colorectal cancer. **Med Oncol** 2010; 17suppl 1:S18-S30.

Fakih MG, Wilding G, Lombardo J. Cetuximab induced hypomagnesaemia in patients with colorectal cancer. **Clin Colorectal Cancer** 2006; 6:152-6.

Ferrara N. Role of vascular endothelial growth factor in regulation of physiological angiogenesis. **Am J Physiol Cell Physiol** 2001; 280:1358-66.

Fleishman SB, Mahajan D, Rosenwald V, Nugent AV, Mirzoyev T. Prevalence of delayed nausea and/or vomiting in patients treated with oxaliplatin-based regimens for colorectal cancer. **J Oncol Pract** 2011; 8:136-40.

Gandhi TK, Seguer DL, Bates DW. Identifying drug safety issues: from research to practice. **Int J Quality Health Care** 2000;12:69-76.

Grenon NN, Chan J. Managing toxicities associated with colorectal cancer chemotherapy and targeted therapy: a new guide for nurses. **Clin J Oncol Nurs** 2009; 13:285-96.

Gupta D, Lis CG, Grutsch JF. The relationship between cancer-related fatigue and patient satisfaction with quality of life in cancer. **J Pain Symptom Manage** 2007; 34: 40-7.

Habr-Gama A. Câncer colorretal: a importância de sua prevenção. **Arq Gastroenterol** 2005; 42:2-3.

Härmark L, Van Grootheest AC. Pharmacovigilance: methods, recente developments and future perspectives. **Eur J Clin Pharmacol** 2008; 64:743-52.

Hansel TT, Kropshofer H, Singer T, Mitchell JA, George AJ. The safety and side effects of monoclonal antibodies. **Nat Rev Drug Discovery** 2010; 9:325-38.

Hesketh PJ, Sanz-Altamira P, Bushey J, Hesketh AM. Prospective evaluation of the incidence of delayed nausea and vomiting in patients with colorectal cancer receiving oxaliplatinbased chemotherapy. **Support Care Cancer** 2012; 20:1043-7.

Hochster HS, Hart LL, Ramanathan RK, et al. Safety and efficacy of oxaliplatin and fluoropyrimidine regimens with or without bevacizumab as first-line treatment of metastatic colorectal cancer: results of the TREE study. **J Clin Oncol** 2008; 26:3523-9.

Howlader N, Noone AM, Krapcho M, et al. **SEER Cancer Statistics Review, 1975-2010**. Available from: <URL:http://seer.cancer.gov/csr/1975_2010/ basedonNovember2012SEER data submission,posted to the SEER web site,2013> [2012 dez 12].

Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. **N Engl J Med** 2004; 350:2335-42.

Jemal A, Bray F, Ferlay J, et al. Global cancer statistics. **CA Cancer J Clin** 2011; 61:69-90.

Kabbinavar FF, Hambleton J, Mass RD, Hurwitz HI, Bergsland E, Sarkar S. Combined analysis of efficacy: The addition of bevacizumab to fluorouracil/Leucovorin improves survival for patients with metastatic colorectal cancer. **J Clin Oncol** 2005; 23:3706-12.

Karnofsky DA, Burchenal JH. The clinical evaluation of chemotherapeutic agents in cancer. In: MacLeod CM, editor. **Evaluation of chemotherapeutic agents**. Columbia: University Press; 1949. p.196.

Laporte JR, Carné X. Metodología epidemiológica básica en farmacovigilância. In: Laporte JR, Tognoni G, organizador. **Princípios de epidemiologia del medicamento**. Barcelona: Masson;1993. p.111-30.

Louro E, Romano-Lieber NS, Ribeiro E. Eventos adversos a antibióticos em pacientes internados em um hospital universitário. **Rev Saúde Pública** 2007; 41:1042-8.

Mannelli LDC, Zanardelli M, Failli P, Ghelardini C. Oxaliplatin-Induced neuropathy: Oxidative stress as pathological mechanism: protective effect of silibinin. **J Pain** 2012; 13:276-84.

Marin N, Luiza VL, Osorio-de-Castro CGS, Machado-dos-Santos S. **Assistência Farmacêutica para gerentes municipais**. Rio de Janeiro: OPAS/OMS; 2003. Uso racional de medicamentos; p.287-330.

Ministério da Saúde. Instituto Nacional do Câncer. **Estimativa/2010: Incidência de Câncer no Brasil**. Rio de Janeiro: INCA; 2009.

Ministério da Saúde. Instituto Nacional do Câncer. **Estimativa/2012: Incidência de Câncer no Brasil**. Rio de Janeiro: INCA; 2011.

Nalluri SR, Chu D, Keresztes R, Zhu X, Wu S. Risk of venous thromboembolism with the angiogenesis inhibitor bevacizumab in cancer patients: a meta-analysis. **JAMA** 2008; 300:2277-85.

Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. **Clin Pharmacol Ther** 1981; 30:239-45.

[NCI] National Cancer Institute. **Cancer therapy evaluation program: Common toxicity criteria manual.** 1999. <URL:http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/docs/ctcmanual_v4_10-4-99.pdf> [2012 dez 2].

[NCI] National Cancer Institute. **Common Terminology Criteria for Adverse Events-CTCAE.** 2009. Available from: <URL:http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_5x7.pdf> [2012 dez 2].

[NCCN] National Comprehensive Cancer Network. **Guidelines for treatment of cancer by site.** 2012. Available from: <URL:<http://www.nccn.org/patients/guidelines/colon/index.html#/26/zoomed>> [2013 jun 31].

Nóren GN, Edwards IR. Modern methods of pharmacovigilance detecting adverse effects of drugs. **Clin Med** 2009; 9:486-9.

[OMS] Organização Mundial da Saúde. **Safety monitoring of medicinal products: the importance of pharmacovigilance.** 2002. Available from: <URL:<http://whqlibdoc.who.int/hq/2002/a75646.pdf>> [2013 set 12].

O'Neil BH, Allen R, Spigel DR, et al. High incidence of cetuximabe related infusion reactions in Tennessee and North Carolina and the Association with atopic history. **J Clin Oncol** 2007; 25:3644-48.

Pedrazzani C, Cerullo G, De Marco G, et al. Impact of age-related comorbidity on results of colorectal cancer surgery. **World J Gastroenterol** 2009; 15:5706-11.

Petrelli F, Borgonovo K, Barni S. The predictive role of skin rash with cetuximab and panitumumab in colorectal cancer patients: a systematic review and meta-analysis of published trials. **Target Oncol** 2013; 8:173-81.

Pfaffenbach G, Carvalho OM, Bergsten-Mendes G. Reações adversas a medicamentos como determinante da admissão hospitalar. **Rev Assoc Med Brasil** 2002; 48:237-41.

Pinto C, Barone CA, Girolomoni G, et al. Management of skin toxicity associated with cetuximab treatment in combination with chemotherapy or radiotherapy. **Oncologist** 2011; 16:228-38.

Rossi BM, Aguiar Júnior S, Ferreira FO, Nakagawa WT, Lopes A. Como eu trato câncer colorretal. **Rev Bras Med Especial Oncologia** 2010; 67 supl 5:4-9.

Saltz LB, Clarke S, Díaz-Rubio E, et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin-based chemotherapy as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: a randomized phase III study. **J Clin Oncol** 2008; 26:2013-19.

Sanchez-Lara K, Ugalde-Morales E, Motola-Kuba D, Green D. Gastrointestinal symptoms and weight loss in cancer patients receiving chemotherapy. **Br J Nutr** 2013; 109:894-7.

Scappaticci FA, Skillings JR, Holden SN, et al. Arterial thromboembolic events in patients with metastatic carcinoma treated with chemotherapy and bevacizumab. **J Natl Cancer Inst** 2007; 99:1232-9.

Scott S, Thompson J. Adverse drug reactions. **Anaesthesia Int Care Med** 2011; 12:319-23.

Shimada Y, Yoshino M, Wakui A, et al. Phase II study of CPT-11, a new camptothecin derivative in metastatic colorectal cancer. **J Clin Oncol** 1993; 11:909-13.

Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics. **CA Cancer J Clin** 2012; 62:10.

Simmonds PC. Palliative chemotherapy for advanced colorectal cancer: systematic review and meta-analysis. **BMJ** 2000; 321:531.

Stricker BH, Psaty BM. Detection, verification, and quantification of adverse drug reactions. **BMJ** 2004; 329:44-7.

Tonon LM, Secoli SR, Caponero R. Câncer colorretal: uma revisão da abordagem terapêutica com bevacizumabe. **Rev Bras Cancerol** 2007; 53:173-82.

Tournigand C, André T, Achille E, et al. FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: a randomized GERCOR study. **J Clin Oncol** 2004; 22:229.

Van Cutsem E, Kohne CH, Hitre E, et al. Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer. **N Engl J Med** 2009; 360:1408-17.

Vieira FMAC, Di Sena VO. Câncer colorretal metastático: papel atual dos anticorpos monoclonais e a individualização de seu uso. **ABCD Arq Bras Cir Dig** 2009; 22:45-49.

[WHO] World Health Organization. **International drug monitoring: the role of national centers**. 1972. [WHO technical Report Series, 498].

Apêndice 1 - Ficha Clínica

Ficha Nº

Ficha Clínica

a. Dados de Identificação e Sócio-Demográficos

NOME: _____

REGISTRO HOSPITALAR (RGH): _____

DATA NASCIMENTO: ____/____/____

IDADE AO DIAGNÓSTICO: _____

NACIONALIDADE: _____

PROCEDÊNCIA: _____

SEXO: 1. Feminino 2. Masculino 999. Ignorado

ESTADO CIVIL: 1. Solteiro 2. Viúvo 999. Ignorado

3. Divorciado 4. Casado

RAÇA: 1. Branca 2. Negra 999. Ignorado

3. Parda 4. Amarela

ESCOLARIDADE: 0. Não Alfabetizado 1. Ensino Fundamental 2. Ensino

Médio 3. Ensino Superior 4. Pós Graduado 999. Ignorado

b. Dados Clínicos

CO-MORBIDADES: 0. Não 1. Sim 999. Ignorado

Quais? _____

ESTADIAMENTO AO DIAGNÓSTICO:

1. I 2. II 3. III

4. IV 999. Ignorado

CIRURGIA: 0. Não realizada 1. Tipo: _____

(____/____/____)

METÁSTASE: 1. Fígado() 2. Pulmão() 3. Peritônio()

4. Ossos () 5. Cérebro () 6.

Outros: _____

TRATAMENTO ANTERIOR: 0. Não 1. Sim 888. Não se aplica
(___ / ___ / ___) Esquema: _____
Interrupção: 0. Não 1. Sim
Motivo Interrupção: 888. Não se aplica 1. Progressão
2. Reação Adversa Limitante

RADIOTERAPIA NEOADJUVANTE

0. Não 1. Sim 999. Ignorado
Dose: _____ Interrupção: 0. Não 1. Sim
Motivo Interrupção: _____

QUIMIOTERAPIA NEOADJUVANTE

0. Não 1. Sim 999. Ignorado
Esquema: _____
Interrupção: 0. Não 1. Sim 999. Ignorado
Motivo Interrupção: _____

RADIOTERAPIA ADJUVANTE

0. Não 1. Sim 999. Ignorado
Dose: _____ Interrupção: 0. Não 1. Sim
Motivo Interrupção: _____

QUIMIOTERAPIA ADJUVANTE

0. Não 1. Sim 999. Ignorado
Esquema: _____
Interrupção: 0. Não 1. Sim 999. Ignorado
Motivo Interrupção: _____

EXAMES LABORATORIAIS

$\frac{1}{2}$	$\frac{1}{2}$		
$\frac{1}{2}$	$\frac{1}{2}$		
$\frac{1}{2}$	$\frac{1}{2}$		
$\frac{1}{2}$	$\frac{1}{2}$		
$\frac{1}{2}$	$\frac{1}{2}$		
$\frac{1}{2}$	$\frac{1}{2}$		
$\frac{1}{2}$	$\frac{1}{2}$		
$\frac{1}{2}$	$\frac{1}{2}$		
$\frac{1}{2}$	$\frac{1}{2}$		
$\frac{1}{2}$	$\frac{1}{2}$		
$\frac{1}{2}$	$\frac{1}{2}$		
$\frac{1}{2}$	$\frac{1}{2}$		
$\frac{1}{2}$	$\frac{1}{2}$		
$\frac{1}{2}$	$\frac{1}{2}$		
$\frac{1}{2}$	$\frac{1}{2}$		
$\frac{1}{2}$	$\frac{1}{2}$		
$\frac{1}{2}$	$\frac{1}{2}$		
$\frac{1}{2}$	$\frac{1}{2}$		
$\frac{1}{2}$	$\frac{1}{2}$		
$\frac{1}{2}$	$\frac{1}{2}$		
$\frac{1}{2}$	$\frac{1}{2}$		
$\frac{1}{2}$	$\frac{1}{2}$		
$\frac{1}{2}$	$\frac{1}{2}$		
$\frac{1}{2}$	$\frac{1}{2}$		
$\frac{1}{2}$	$\frac{1}{2}$		
$\frac{1}{2}$	$\frac{1}{2}$		
$\frac{1}{2}$	$\frac{1}{2}$		
$\frac{1}{2}$	$\frac{1}{2}$		
$\frac{1}{2}$	$\frac{1}{2}$		
$\frac{1}{2}$	$\frac{1}{2}$		
$\frac{1}{2}$	$\frac{1}{2}$		
$\frac{1}{2}$	$\frac{1}{2}$		
$\frac{1}{2}$	$\frac{1}{2}$		
$\frac{1}{2}$	$\frac{1}{2}$		
$\frac{1}{2$			

TRATAMENTO DE QUIMIOTERAPIA DESDE ADMISSÃO NO AC CAMARGO (Iniciar com as prés medicações em ordem de infusão e seguir para os quimioterápicos após).

PESO: _____kg **ALT.:** _____cm **SC:** _____m² **KPS:** _____

DATA INÍCIO: ____/____/____

[illegible]

DATA INTERRUPTÃO: ____/____/____

MOTIVO INTERRUPT: 888. Não se aplica 1. Progressão 2. RAM limitante

OUTROS:

CICLOS DE QUIMIOTERAPIA

[illegible]

RAMs

[illegible]

Anexo 1 - Algoritmo de NARANJO et al. (1981) para determinação de causalidade das RAMs. São Paulo, 2012.

Questões	Sim	Não	Desconhecido	Score
1.Existem notificações conclusivas sobre esta reação?	+1	0	0	
2.A reação apareceu após a administração do fármaco?	+2	-1	0	
3.A reação melhorou quando o fármaco foi suspenso?	+1	0	0	
4.A reação reapareceu quando o fármaco foi readministrado?	+2	-1	0	
5.Existem causas alternativas que poderiam ter causado esta reação?	-1	2	0	
6.A reação reapareceu com a introdução de um placebo?	-1	1	0	
7.A concentração plasmática está em nível tóxico?	+1	0	0	
8.A reação aumentou com dose maior ou diminui quando foi reduzida a dose?	+1	0	0	
9.O paciente tem história de reação semelhante com o mesmo fármaco ou similar em alguma exposição prévia?	+1	0	0	
10.A reação foi confirmada por qualquer evidência objetiva?	+1	0	0	
			TOTAL	

Anexo 2 - Somatória dos scores proposto por NARANJO et al. (1981) – resultado da utilização do Algoritmo, a fim de determinar a causalidade das reações adversas a medicamentos.

SOMATÓRIA DOS SCORES	Classe de Causalidade
9 ou +	Definida
5 a 8	Provável
1 a 4	Possível
0 ou -	Duvidosa