

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

Faculdade de Farmácia

Disciplina de Trabalho de Conclusão de Curso de Farmácia

Desenvolvimento de Modelo de Acompanhamento  
Farmacoterapêutico a Pacientes com Câncer de Mama  
Metastático em Tratamento com Capecitabina

Guilherme Ehrenbrink

Porto Alegre, Junho de 2012

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

Faculdade de Farmácia

Disciplina de Trabalho de Conclusão de Curso de Farmácia

Desenvolvimento de Modelo de Acompanhamento  
Farmacoterapêutico a Pacientes com Câncer de Mama  
Metastático em Tratamento com Capecitabina

Guilherme Ehrenbrink

Trabalho de Conclusão de Curso de Farmácia

Profa. Dra. Isabela Heineck

Orientadora

Farm. Diego Wüst

Co-Orientador

Porto Alegre, Junho de 2012

# Desenvolvimento de Modelo de Acompanhamento Farmacoterapêutico a Pacientes com Câncer de Mama Metastático em Tratamento com Capecitabina

Guilherme Ehrenbrink <sup>(A,B)</sup>, Diego Wüst <sup>(B)</sup>, Vanessa Hegele <sup>(B)</sup>, Paula Stoll <sup>(B)</sup>, Luiza Graziottin <sup>(A,B)</sup>, Luciane Pereira Lindenmeyer <sup>(B)</sup>, Isabela Heineck <sup>(A)</sup>.

<sup>(A)</sup>: Universidade Federal do Rio Grande do Sul - UFRGS

<sup>(B)</sup>: Grupo Hospitalar Conceição - GHC

## Resumo

**Histórico:** O câncer da mama é o que mais acomete as mulheres no mundo. Em 2012, esperam-se, para o Brasil, 52.680 casos novos. A capecitabina é um pró-fármaco oral metabolizado a 5-Fluorouracila no tumor. O seu perfil de segurança em curto prazo é bem estabelecido, porém não existem informações sobre Reações Adversas a Medicamentos (RAMs) em longo prazo. **Objetivo:** Desenvolver um Modelo de Acompanhamento focado em RAMs e problemas relacionados a medicamentos (PRMs) em pacientes com neoplasia metastática de mama em tratamento com capecitabina na forma de uma revisão sistemática integrativa e na revisão dos protocolos clínicos de sociedades de oncologia e agências governamentais. **Métodos:** Para localizar ensaios clínicos randomizados (ECRs) e estudos de coortes descrevendo modelos de seguimento de pacientes com câncer de mama metastático em tratamento com capecitabina, realizou-se busca sensibilizada nas bases Medline (via Pubmed), Biblioteca Cochrane, EMBASE e Lilacs. Adicionalmente, foi realizado *handsearch* para identificação de outras publicações relevantes nos endereços eletrônicos de sociedades de oncologia e agências governamentais. Buscaram-se livros sobre farmácia clínica e atenção farmacêutica, além de *handsearch* em periódicos sobre prática farmacêutica e oncologia para auxiliar na estruturação do atendimento farmacêutico. **Resultados:** Na busca de ECRs, apenas um artigo foi selecionado, mais dois ECRs por *Handsearch*. Nenhum estudo de coorte atendeu os desfechos de interesse. Na revisão de livros sobre farmácia clínica e atenção farmacêutica, encontraram-se as seguintes metodologias de seguimento farmacoterapêutico: o “Subjetivo, Objetivo, Avaliação e Plano” (SOAP), o *Pharmacists Work-up of Drug Therapy* (PWDT) e o Método Dáder. **Conclusão:** Para o Modelo de Acompanhamento, elaborou-se uma Ficha de Acompanhamento e um Fluxograma, onde os exames iniciais incluem Exame Físico Completo, Radiografia Torácica, Hemograma Completo, incluindo Plaquetas, Mamografia, Exames de Função Hepática e Renal, Biópsias e Eletrocardiograma. Para a continuidade do tratamento e monitoramento de RAMs e PRMs relacionados à capecitabina, recomendam-se Exames Físicos Completos, Hemograma Completo, incluindo Plaquetas e Exames de Função Hepática e Renal a cada ciclo e Radiografias Torácicas a cada três ciclos. Esquemas de Manejo foram estabelecidos em casos de RAMs. Estabeleceu-se também documentação em prontuário eletrônico e um banco de dados para monitoramento dos Indicadores de Desempenho.

**Palavras-chave:** Câncer de Mama Metastático, Capecitabina, Acompanhamento Farmacoterapêutico.

## **INTRODUÇÃO:**

O câncer da mama é o tipo de câncer que mais acomete as mulheres em todo o mundo, tanto em países em desenvolvimento quanto em países desenvolvidos. Em 2012, esperam-se, para o Brasil, 52.680 casos novos de câncer da mama, com um risco estimado de 52 casos a cada 100 mil mulheres. Sem considerar os tumores da pele não melanoma, esse tipo de câncer também é o mais frequente nas mulheres das regiões Sudeste (69/100 mil), Sul (65/100 mil), Centro-Oeste (48/100 mil) e Nordeste (32/100 mil). Na região Norte é o segundo tumor mais incidente (19/100 mil) [1].

Os principais fatores de risco descritos no câncer de mama estão relacionados a fatores hormonais e reprodutivos, bem como fatores relacionados à idade, sexo e história familiar. Estima-se que, entre 15-20% de novos casos de câncer de mama apresentam relação familiar, e entre 5-10% pode estar relacionada com a predisposição genética individual. A descoberta de genes relacionados ao câncer tornou possível identificar os indivíduos que têm uma predisposição hereditária ao câncer, individualizar o risco, promover comportamentos de prevenção e realizar uma triagem individualizada para atingir uma detecção precoce [2-4].

Um importante agente antineoplásico utilizado no tratamento é a 5-Fluorouracila (5-FU), desenvolvida meio século atrás como primeiro agente quimioterápico utilizado para tumores sólidos. Diversos esquemas terapêuticos têm sido explorados para vários tipos de tumores. A administração por infusão contínua tem demonstrado ser particularmente eficaz para os cânceres de mama e colorretal [5-7]. Entretanto, este tipo de administração na realidade hospitalar ou de internação domiciliar torna-se difícil, devido a custos, riscos de infecção de dispositivos intravenosos, além de ser um desconforto para o paciente. O objetivo no desenvolvimento de pró-drogas orais baseadas em 5-FU era diminuir a carga de administração intravenosa (IV) por meio de uma forma de dosagem oral que mimetizasse uma infusão contínua e melhorar a segurança e eficácia seletivamente entregar a molécula ativa para a célula de tumor alvo, assim poupando o tecido saudável [8, 9]. A capecitabina, uma fluoropirimidina tumor-ativada, foi aprovada pelo *Food and Drug Administration* (FDA) em 1998 para o tratamento de câncer de mama metastático como monoterapia ou em combinação com docetaxel [10] e preenche tais características. Ela é um pró-fármaco de via oral (VO) que é metabolizado a 5-FU através de três passos enzimáticos de ativação. A timidina fosforilase, a enzima responsável final para a conversão para a molécula ativa, está presente em níveis mais elevados em células de tumor em comparação com o tecido saudável. Esta característica permite, teoricamente, a ativação seletiva do fármaco e menos toxicidade sistêmica [11, 12].

O perfil de segurança da capecitabina em curto prazo já está bem estabelecido [13] sendo neutropenia, síndrome mão-pé, mucosite/estomatite e diarreia as principais reações adversas a medicamentos (RAMs) [14-17]. Porém, não existem informações sobre as potenciais RAMs após seu uso prolongado, pois as evidências de eficácia e segurança de medicamentos estão limitadas ao tempo de acompanhamento preconizados nos ensaios

clínicos randomizados (ECRs). Além disso, tais estudos não priorizam a descrição e avaliação do impacto de medidas de prevenção e manejo de RAMs.

Considerando a significativa prevalência do câncer de mama, o avanço de novas terapias e a possibilidade de identificar, manejar e prevenir possíveis eventos adversos de modo a contribuir na adesão do paciente ao tratamento, este trabalho tem por objetivo desenvolver um Modelo de acompanhamento farmacoterapêutico focado na detecção, prevenção e manejo de RAMs e problemas relacionados a medicamentos (PRMs) em pacientes com neoplasia metastática de mama em tratamento com capecitabina aplicável a todo estabelecimento de saúde que possua um serviço de oncologia e realize a dispensação deste medicamento, na forma de uma revisão sistemática integrativa da literatura e na revisão dos protocolos clínicos de sociedades médicas e farmacêuticas, instituições e agências governamentais.

## ***MATERIAL & MÉTODOS:***

### **Revisão da Literatura**

Para localizar publicações como ensaios clínicos randomizados e estudos de coortes que descrevessem modelos de seguimento de pacientes com câncer de mama metastático em tratamento com capecitabina, foi realizada busca sensibilizada nas bases de dados Medline (via Pubmed), Biblioteca Cochrane, EMBASE e Lilacs em setembro de 2011. Para a base MEDLINE, as palavras-chaves, com seus respectivos *MeSH Terms*, foram: “*Breast Neoplasms*”, “*capecitabine*”, “*continuity of patient care*” e “*adverse effects*”. Nas bases EMBASE e LILACS foram usados os seguintes *EXP Terms*: “*Patient care*”, “*Follow up*”, “*Breast tumor*” e “*Capecitabine*”. Na base Cochrane, os termos foram “*Patient care*”, “*Breast tumor*” e “*Capecitabine*”. Para a busca de cada desenho de estudo, foi utilizado ainda o filtro Hynes de seleção de Ensaios Clínicos Randomizados e Ensaios de Coorte.

Adicionalmente, foi realizado *handsearch* para identificação de outras publicações relevantes nos endereços eletrônicos das seguintes sociedades médicas e farmacêuticas, instituições e agências governamentais: Instituto Nacional do Câncer (INCA); Sociedade Brasileira de Farmacêuticos em Oncologia (SOBRAFO); *National Cancer Institute (NCI)*; *National Comprehensive Cancer Network (NCCN)*; *Cancer Care Ontario (CCO)*; *National Guidelines*; *National Institute for Clinical Excellence (NICE)*; *National Healthy Service (NHS)*; *American Society of Clinical Oncology (ASCO)* e *European Society of Medical Oncology (ESMO)*.

Houve revisão de livros-texto sobre farmácia clínica e atenção farmacêutica, além de *handsearch* em periódicos sobre prática farmacêutica e sobre oncologia para auxiliar na estruturação do atendimento farmacêutico aos pacientes incluídos no seguimento.

## **Critérios de inclusão**

Os critérios de inclusão para busca de estudos indexados nas bases de dados selecionadas foram: ensaios clínicos randomizados e estudos de coorte prospectivos e comparativos que envolvessem pacientes adultos, com câncer de mama metastático, em tratamento com capecitabina após falha em tratamentos com antraciclina e taxanos, conforme indicações aprovadas pela ANVISA e demais publicações sobre modelos de seguimento de pacientes oncológicos. O desfecho de interesse é a presença de modelos de seguimento descritos nessas publicações.

## **Avaliação e extração dos dados**

Dois investigadores revisaram de forma independente os títulos e resumos dos estudos a fim de verificar a concordância com os critérios de inclusão e conclusões. Um terceiro investigador resolveria possíveis discordâncias entre os dois investigadores. A extração de dados e avaliação da qualidade dos estudos também era verificada pelos mesmos investigadores que realizaram a primeira revisão. Os ensaios clínicos randomizados selecionados foram avaliados quanto à sua qualidade metodológica conforme questões-padrão estabelecidas pela *The Cochrane Collaboration*. Os estudos de coorte foram avaliados conforme ferramenta STROBE.

## **Modelo de acompanhamento**

O modelo de acompanhamento estruturado foi desenvolvido a partir dos dados obtidos dos artigos coletados na busca sensibilizada de revisão sistemática, de livros-texto e manuais de Atenção Farmacêutica seguindo práticas correntes de seguimento com foco principal em farmacovigilância da terapia antineoplásica, em prevenção e em manejo das possíveis reações adversas decorrentes deste tratamento e em protocolos clínicos desenvolvidos por sociedades médicas e farmacêuticas, instituições e agências governamentais.

## **RESULTADOS:**

### **Revisão Sistemática Integrativa:**

Na busca realizada para identificar ensaios clínicos randomizados, foram localizadas 288 publicações, sendo incluídas apenas três por apresentarem os desfechos de interesse. Destas, duas publicações são resumos de congressos e foram excluídas. Ainda foram localizados, por Handsearch, dois ensaios clínicos randomizados que apresentavam desfechos de interesse e foram incluídos. Dentre os estudos de coorte, 194 publicações foram localizadas, mas nenhuma atendeu os desfechos de interesse. (Figura 1)

### **O'Shaughnessy, 2002**

O'Shaughnessy et al realizaram um Ensaio Clínico Randomizado Multicêntrico comparando eficácia e segurança do tratamento com docetaxel e capecitabina contra docetaxel como agente único em pacientes com câncer de mama metastático tratados anteriormente com antraciclina.

### **Chan, 2009**

Chan et al avaliaram sobrevida livre de progressão como desfecho primário comparando gencitabina e docetaxel contra capecitabina e docetaxel em pacientes com câncer de mama localmente avançado ou metastático. Os desfechos secundários incluíram a sobrevivência global, taxa de resposta global, sobrevida livre de progressão, toxicidade e qualidade de vida.

### **Pallis, 2011**

Pallis et al realizaram um ensaio clínico de Fase III para comparar a capecitabina como monoterapia *versus* vinorelbina/gencitabina em termos de sobrevida livre de progressão (desfecho primário), taxa de resposta global, perfil de segurança e sobrevida global (desfechos secundários).

## **Metodologias de Acompanhamento Farmacoterapêutico:**

Na revisão de livros-texto sobre farmácia clínica e atenção farmacêutica, foram encontradas metodologias de seguimento farmacoterapêutico, que são processos pré-estabelecidos de assistência ao paciente onde o farmacêutico se responsabiliza pelas necessidades relacionadas a medicamentos do paciente [18]. Existem diferentes métodos adotados para a realização do seguimento farmacoterapêutico, como o método "Subjetivo, Objetivo, Avaliação e Plano" (SOAP), *Pharmacists Work-up of Drug Therapy* (PWDT) e o Método Dáder.

### **Método PWDT (Pharmacist's Workup of Drug Therapy) ou Estudo Farmacêutico da Terapia Farmacológica**

Desenvolvido na *University of Minnesota* por Strand e colaboradores, é adaptável a qualquer contexto. Possui como objetivos: avaliar as necessidades do paciente em relação aos medicamentos e determinar ações, segundo os recursos disponíveis, para suprir necessidades e realizar seguimento para determinar os resultados terapêuticos obtidos. Para que essas atividades sejam realizadas, é necessário sempre estabelecer uma relação terapêutica otimizada entre farmacêutico e paciente, bem como considerar o caráter interativo do processo de cuidado ao paciente [18, 19].

### **Método SOAP (Subjetivo, Objetivo, Avaliação e Plano)**

Este método que foi desenvolvido por Even Weed é amplamente empregado por profissionais da saúde, tendo como ponto positivo seu entendimento por qualquer um desses profissionais. Cada termo refere-se a uma parte do processo de atendimento ao paciente, com atividades específicas a serem realizadas [19, 20].

### **Método Dáder de Seguimento Farmacoterapêutico**

O método Dáder foi desenvolvido pelo Grupo de Investigação em Cuidados Farmacêuticos da Universidade de Granada no fim dos anos 90 e é a ferramenta de trabalho de muitos farmacêuticos comunitários e hospitalares que praticam o acompanhamento farmacoterapêutico. Este é um método simples, que permite o farmacêutico aplicar seus conhecimentos sobre problemas relacionados a medicamentos com o objetivo de obter resultados concretos que melhorem a qualidade de vida dos pacientes. Além de proporcionar procedimentos simples para a realização do acompanhamento farmacoterapêutico, este também é um programa de evolução contínua (Programa Dáder), baseado no “Aprender fazendo”, que visa incrementar a competência e a qualidade da intervenção farmacêutica na farmacoterapia [21].

## ***MODELO DE ACOMPANHAMENTO PROPOSTO:***

### **Exames Iniciais e de Seguimento:**

As recomendações de exames a serem realizados, de acordo com cada Ensaio Clínico ou Protocolos de sociedades de Oncologia estão compiladas na Tabela 1. É recomendado para os exames preliminares o Exame Físico Completo [15-17, 22-26], Radiografia Torácica [14-17, 23, 24, 26, 27], Hemograma Completo, incluindo Plaquetas [15-17, 23, 24, 26], Mamografia [15, 17, 22-25], Exames de Função Hepática [15-17, 23, 24, 26] e Função Renal [15-17], Biópsias prévias [15, 17, 23, 26] e Eletrocardiograma [15, 17, 26]. Para a continuidade do tratamento e monitoramento de eventos adversos relacionados à capecitabina, recomenda-se a realização de Exames Físicos Completo [15-17, 22-26], Hemograma Completo, incluindo Plaquetas [15-17, 23, 24, 26] e Exames de Função Hepática [15-17, 23, 24, 26] e Função Renal [15-17] a cada ciclo e Radiografias Torácicas a cada três ciclos [14-17, 23, 24, 26, 27].

### **Manejo de Reações Adversas a Medicamentos:**

Nos casos de eventos adversos relacionados com medicamentos, o manejo foi similar entre os três trabalhos que os descrevem, considerando a redução de dose, atraso da dose, ou omissão de uma única dose ou ainda a suspensão completa do tratamento, de acordo com a severidade da reação adversa. Apenas os trabalhos de Chan et al (2009) e Pallis et al (2011) descrevem os esquemas terapêuticos de redução e retomada de doses quando uma omissão

de dose é realizada e quando cada tipo de medida deve ser tomada, de acordo com o grau de gravidade da reação adversa. O trabalho de O'Shaughnessy et al, (2002) cita apenas um procedimento padrão já estabelecido mas não descrito. Dentre os eventos adversos relacionados com a capecitabina, a síndrome mão-pé, neutropenia, mucosite e diarreia foram citados pelos três estudos [15-17].

Em casos de RAMs graus 3 ou 4, é preconizada a diminuição da dose do ciclo seguinte em 20%, até a sua diminuição para grau 1 ou 2 [15-17]. Caso haja persistência da RAM em grau 3 ou 4, proceder com a omissão daquele ciclo [15-17]. Se houver reincidência da RAM em grau 3 ou 4 com a retomada do tratamento com capecitabina, ou há perigo de óbito do paciente com este tratamento, este deve ser descontinuado [15-17].

## **Usuários**

O atendimento farmacêutico será destinado a pacientes diagnosticados com neoplasia metastática de mama e que possuam prescrição de capecitabina em seu esquema terapêutico.

## **Fichas para realização do acompanhamento farmacoterapêutico:**

Fichas serão especificamente elaboradas para a documentação das entrevistas com os pacientes, de acordo com os métodos de SFT disponíveis e iniciativas implementadas conforme revisão da literatura, em consonância com as características da área e serviço de oncologia do hospital (Apêndices 1, 2 e 3).

## **Fluxograma de trabalho.**

Para sistematizar o acompanhamento de pacientes com câncer de mama metastático em tratamento com capecitabina, um fluxograma será elaborado de acordo com a revisão da literatura e características do hospital. (Figura 2) O processo se iniciará quando o paciente consultará seu médico oncologista, que lhe prescreverá capecitabina em concordância com os exames já descritos e solicitados previamente de acordo com o momento do tratamento e a frequência preconizada – Exame Físico Completo [15-17, 22-26], Radiografia Torácica [14-17, 23, 24, 26, 27], Hemograma Completo, incluindo Plaquetas [15-17, 23, 24, 26], Mamografia [15, 17, 22-25], Exames de Função Hepática [15-17, 23, 24, 26] e Função Renal [15-17], Biópsias prévias [15, 17, 23, 26] e Eletrocardiograma [15, 17, 26] para o primeiro ciclo e Exames Físicos Completo [15-17, 22-26], Hemograma Completo, incluindo Plaquetas [15-17, 23, 24, 26] e Exames de Função Hepática [15-17, 23, 24, 26] e Função Renal [15-17] a cada ciclo subsequente e Radiografias torácicas a cada três ciclos [14-17, 23, 24, 26, 27]. Com a prescrição em mãos, o paciente será encaminhado para a Farmácia de Medicamentos Especiais, onde o farmacêutico revisará a prescrição e fará a dispensação da capecitabina. No caso de ser a primeira oportunidade de entrevista com este paciente, o farmacêutico realizará a entrevista aplicando a Ficha de Entrevista Inicial de Acompanhamento Farmacoterapêutico

(Apêndice 1), onde serão registradas as experiências prévias do paciente com medicamentos, tratamentos oncológicos anteriores, outros diagnósticos, situação familiar, identificação de PRMs, entre outros dados necessários para a avaliação farmacoterapêutica. Neste momento, também será feita a informação do paciente quanto às características da terapia com a capecitabina e possíveis RAMs. Se a Ficha de Entrevista Inicial já foi preenchida em uma oportunidade anterior, e esta não é a primeira entrevista com o paciente, o farmacêutico procederá com uma atualização do acompanhamento farmacoterapêutico, utilizando a Ficha de Entrevista Sucessiva (Apêndice 2). Essas Fichas de Entrevistas Sucessivas serão agregadas em ordem cronológica à Ficha de Entrevista Inicial, permitindo uma avaliação da evolução do paciente e do tratamento. Após cada entrevista, serão estudados os PRMs e as RAMs detectadas de acordo com a Legenda de PRMs e RAMs (Apêndice 3) e consideradas as intervenções possíveis, as quais poderão ser adotadas após contato pessoal ou telefônico com o médico. As intervenções serão adotadas no ciclo seguinte aquele em que o PRM foi detectado ou imediatamente, caso o mesmo ofereça risco ao paciente. Neste último caso, um contato telefônico deverá ser feito ao paciente, explicando a situação e a conduta a ser adotada. Reações adversas de grau 3 e 4 serão notificadas à ANVISA, pelo portal eletrônico NOTIVISA e todas as RAMs detectadas deverão ser registradas em planilha eletrônica para controle do hospital.

## **Armazenamento dos dados**

As informações obtidas pelas entrevistas com os pacientes e pelo acesso ao prontuário eletrônico serão armazenadas em local apropriado e com acesso restrito aos integrantes do serviço estabelecido, de modo a garantir a confidencialidade dos dados.

## **Documentação em prontuário**

A documentação do atendimento farmacêutico prestado será realizada em forma de evolução no prontuário eletrônico do paciente.

## **Fontes de informações para consulta**

A fim de assegurar que informações adequadas sejam utilizadas para a realização do seguimento farmacêutico, além de fornecer informações a outros profissionais da saúde, o hospital dispõe do periódico *Journal of Clinical Oncology (JCO)*, das bases de dados *UpToDate®*, *Micromedex®* e Periódicos Capes. Outras bases também poderão ser consultadas, como *ASCO*, *ESMO NCCN*, *CCO*, *NLCN*, além de consulta a livros como *Drug Information Handbook for Oncology®*.

## **Indicadores**

Para avaliar o desempenho do modelo de seguimento, alguns indicadores foram propostos, como número de pacientes acompanhados, PRMs identificados, taxa de RAMs graus III/IV identificadas, taxa de RAMs descritas e não descritas em bula, número de intervenções realizadas e taxa de aceitação.

## **CONCLUSÕES:**

A partir dos dados obtidos, observa-se uma ausência de padrão na avaliação da segurança do paciente em uso de capecitabina para o tratamento de câncer de mama metastático. Mesmo assim, podem-se observar alguns pontos em comum entre os trabalhos analisados.

Considerando o número de artigos encontrados tanto pela busca sensibilizada quanto por *handsearch*, a descrição de modelos de seguimento para medicamentos antineoplásicos, como a capecitabina, ainda é uma área a ser muito explorada e desenvolvida. Os pontos de divergência entre os trabalhos, em especial sobre os exames requisitados, refletem as experiências de cada equipe envolvida na pesquisa e as particularidades na comparação entre os tratamentos adotados em cada estudo no que se referem a quesitos de eficácia e segurança.

Por outro lado, os pontos de convergência, e neste caso, em especial as reações adversas relatadas, refletem a necessidade de se realizar um acompanhamento sistematizado devido às características do medicamento.

## **PERSPECTIVAS:**

Valendo-se destes trabalhos já publicados, foi possível o desenvolvimento de um modelo de acompanhamento farmacoterapêutico baseado em evidências para a capecitabina, com o objetivo de prevenir, detectar e manejar reações adversas de forma precoce e que fosse aplicável a outros hospitais do Sistema Único de Saúde. Também, vislumbra-se destacar a contribuição deste acompanhamento para a detecção de reações adversas ainda não descritas, além das graves e pouco frequentes, melhorando o perfil de segurança da capecitabina e a qualidade de vida dos pacientes.

## **BIBLIOGRAFIA:**

1. INCA. Estimativa 2012 : incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA 2011.
2. Statement of the American Society of Clinical Oncology: genetic testing for cancer susceptibility, Adopted on February 20, 1996. *J Clin Oncol* 1996; **14**: 1730-6; discussion 7-40.

3. Burke W, Daly M, Garber J et al. Recommendations for follow-up care of individuals with an inherited predisposition to cancer. II. BRCA1 and BRCA2. Cancer Genetics Studies Consortium. *JAMA* 1997; **277**: 997-1003.
4. Haagensen DE. Tumor markers for breast carcinoma. *Clin Lab Med* 1982; **2**: 543-65.
5. Kuter DJ. Thrombotic complications of central venous catheters in cancer patients. *Oncologist* 2004; **9**: 207-16.
6. Twelves C, Hargreaves D, Nguyen-Van-Tam J, Ng T. Capecitabine monotherapy in metastatic colorectal cancer. *Lancet Oncol* 2001; **2**: 400.
7. Ngan SY, Michael M, Mackay J et al. A phase I trial of preoperative radiotherapy and capecitabine for locally advanced, potentially resectable rectal cancer. *Br J Cancer* 2004; **91**: 1019-24.
8. Anderson N, Lokich J. Controversial issues in 5-fluorouracil infusion use. Dose intensity, treatment duration, and cost comparisons. *Cancer* 1992; **70**: 998-1002.
9. Rich TA, Shepard RC, Mosley ST. Four decades of continuing innovation with fluorouracil: current and future approaches to fluorouracil chemoradiation therapy. *J Clin Oncol* 2004; **22**: 2214-32.
10. FDA. Food and Drug Administration. 2005 [cited 21/04/2012]; Available from: <http://www.fda.gov/>
11. Miwa M, Ura M, Nishida M et al. Design of a novel oral fluoropyrimidine carbamate, capecitabine, which generates 5-fluorouracil selectively in tumours by enzymes concentrated in human liver and cancer tissue. *Eur J Cancer* 1998; **34**: 1274-81.
12. Budman DR, Meropol NJ, Reigner B et al. Preliminary studies of a novel oral fluoropyrimidine carbamate: capecitabine. *J Clin Oncol* 1998; **16**: 1795-802.
13. Klasco RK. **DRUGDEX® System**. 2008 [cited 25/03/2012]; Available from: <http://www.thomsonhc.com>
14. BRASIL MS, Estratégicos SdCTel, Tecnologia DdCe. Parecer Técnico-Científico: Uso da Capecitabina para o câncer de mama metastático. Brasília: Ministério da Saúde 2008:27.
15. O'Shaughnessy J, Miles D, Vukelja S et al. Superior survival with capecitabine plus docetaxel combination therapy in anthracycline-pretreated patients with advanced breast cancer: phase III trial results. *J Clin Oncol* 2002; **20**: 2812-23.
16. Chan S, Romieu G, Huober J et al. Phase III study of gemcitabine plus docetaxel compared with capecitabine plus docetaxel for anthracycline-pretreated patients with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2009; **27**: 1753-60.
17. Pallis AG, Boukovinas I, Ardavanis A et al. A multicenter randomized phase III trial of vinorelbine/gemcitabine doublet versus capecitabine monotherapy in anthracycline- and taxane-pretreated women with metastatic breast cancer. *Ann Oncol* 2012; **23**: 1164-9.
18. Cipolle R, Strand L, Morley P. Pharmaceutical care practice: the clinician's guide. New York: McGraw-Hill 2004.
19. Storpistis S, ALP M, A Y et al. Farmácia Clínica e Atenção Farmacêutica. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan 2008.

20. Eirmbter B. Preparing a Counseling Plan. In: QuapoS 4: Quality Standards for the Oncology Pharmacy Service with Commentary. Oldenburg 2009.
21. Dáder MJF, Muñoz P, Martínez-Martínez F. Atenção farmacêutica : conceitos, processos e casos práticos. São Paulo: RCN 2008.
22. INCA. Câncer de Mama - Documento de Consenso. Rio de Janeiro: INCA 2004:39.
23. NCCN. 2011 [cited 15/03/2012]; Available from: <http://www.nccn.org>
24. NCI. 2010 [cited 22/03/2012]; Available from: <http://www.cancer.gov/>
25. Khatcheressian JL, Wolff AC, Smith TJ et al. American Society of Clinical Oncology 2006 update of the breast cancer follow-up and management guidelines in the adjuvant setting. *J Clin Oncol* 2006; **24**: 5091-7.
26. Cardoso F, Fallowfield L, Costa A et al. Locally recurrent or metastatic breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2011; **22 Suppl 6**: vi25-30.
27. NICE. 2009 [cited 30/03/2012]; Available from: <http://www.nice.org.uk/>

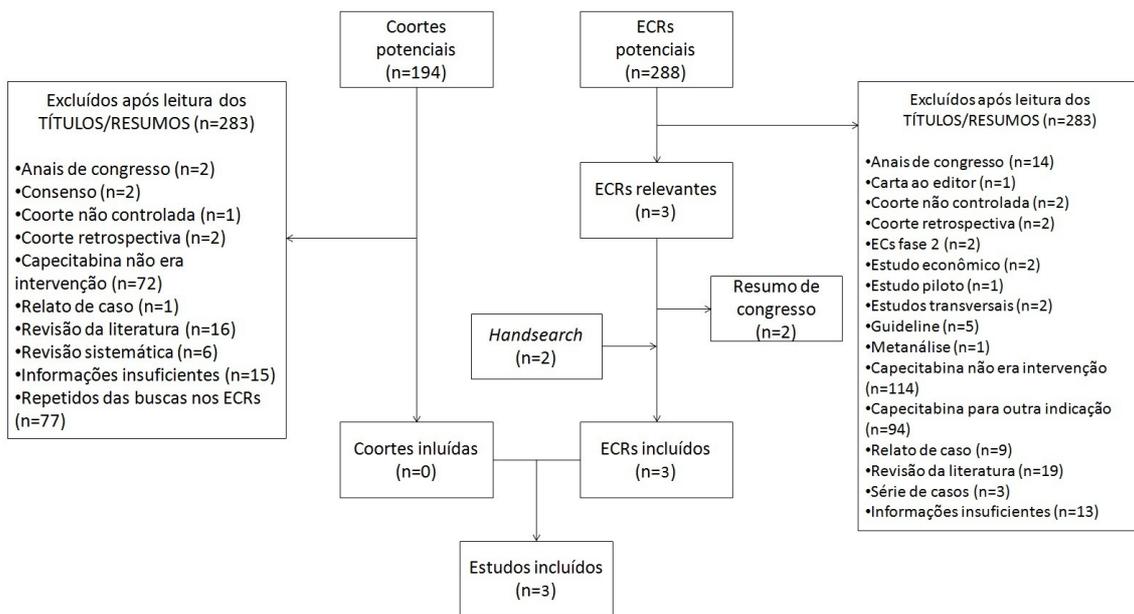


Figura 1: Fluxo de seleção de ECRs e Estudos de Coortes

Tabela 1: Exames recomendados por Instituições de Oncologia ou Ensaios Clínicos selecionados.

Exame\Referência	INCA (2004)	NCCN (2011)	NICE (2009)	NCI (2010)	ASCO (2006)	ESMO (2011)	O'Shaughnessy (2002)	Chan (2009)	Pallis (2011)
Exame físico completo	X	X		X	X	X	X	X	X
Biópsia		X				X	X		X
Cintilografia óssea	XX		O		O		X		Y
ECG						X	X		X
FDG-PET			X		O				
Função Hepática		X		X	O	X	X	X	X
Função Medular								X	
Hemograma completo/plaquetas		X		X	O	X	X	X	X
Mamografia	X	X		X	X		X		X
Presença de receptores de hormônios		X				X			X
Ressonância Magnética		O	X		O		X		
RX de ossos longos		X			O				
RX torácico	XX	X	X	X	O	X	X	X	X
Tomografia Computadorizada		O	O		O		X		Y
Ultrassom abdominal	XX				O	X			

**X** - Exame recomendado. **XX** - Exame recomendado apenas em complicações. **Y** - Exame opcional. **O** - Exame não recomendado. Campo vazio - Exame não mencionado.

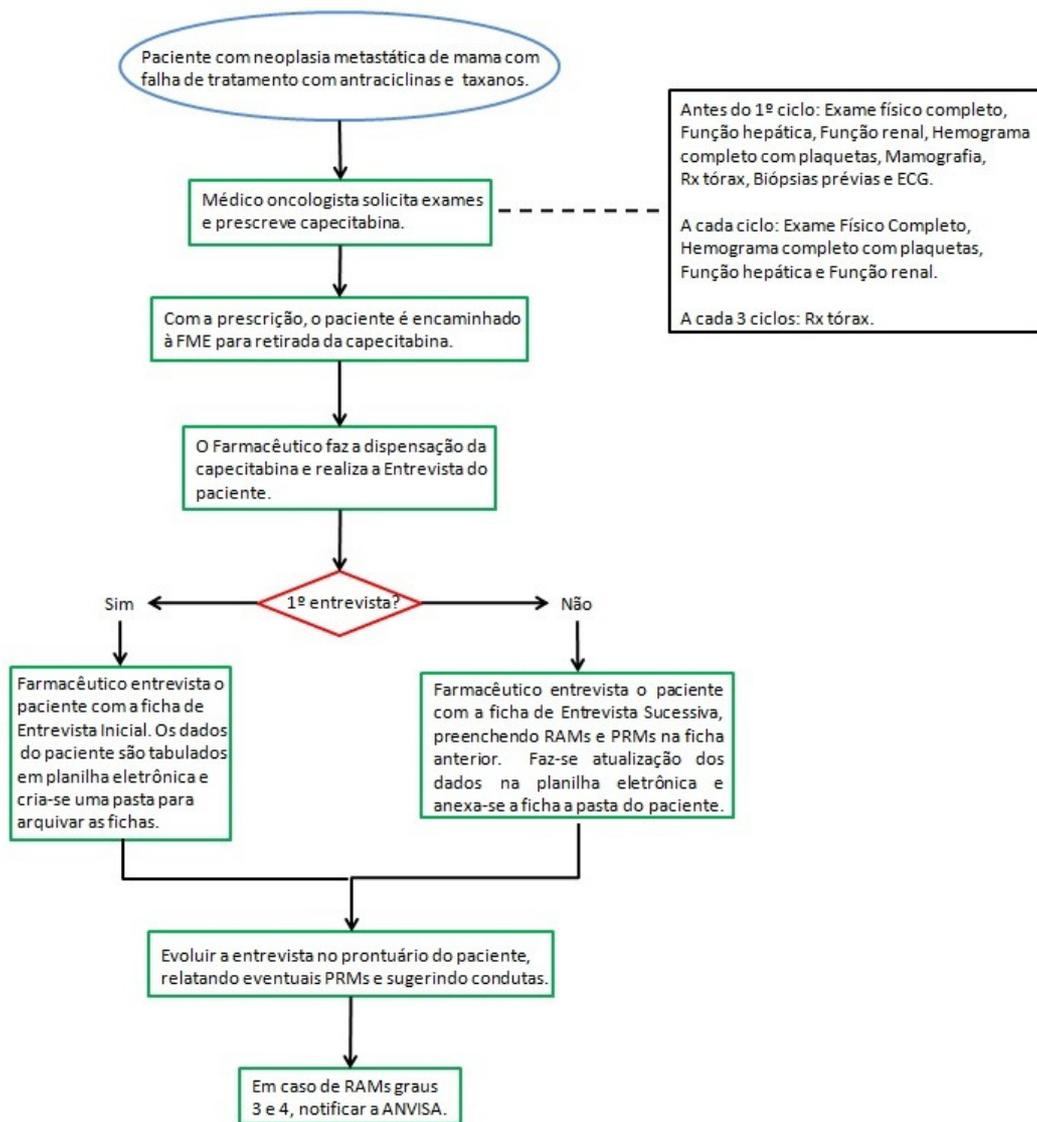


Figura 2: Fluxograma do Acompanhamento Farmacoterapêutico de pacientes em tratamento com capecitabina.

Apêndice 1: Ficha de Primeira Entrevista de Acompanhamento Farmacoterapêutico



Projeto Farmacovigilância de Medicamentos Oncológicos



FICHA PARA SEGUIMENTO FARMACOTERAPÊUTICO

**DADOS DO PACIENTE**

Nome: \_\_\_\_\_ Registro: \_\_\_\_\_  
 Gênero:  F  M Data de nascimento: \_\_/\_\_/\_\_ Idade: \_\_\_\_ (anos) Estado civil: \_\_\_\_\_  
 Escolaridade: \_\_\_\_\_ Ocupação: \_\_\_\_\_ Religião: \_\_\_\_\_  
 Origem étnica: \_\_\_\_ Peso: \_\_\_\_ (kg) Altura: \_\_\_\_ (cm) Superfície corporal: \_\_\_\_ (cm<sup>2</sup>)  
 Responsável: \_\_\_\_\_ Tel. residencial: (\_\_\_\_) \_\_\_\_\_ Celular: (\_\_\_\_) \_\_\_\_\_  
 Recados: (\_\_\_\_) \_\_\_\_\_/\_\_\_\_ Cidade: \_\_\_\_\_  
 Data da internação: \_\_/\_\_/\_\_ Data da alta: \_\_/\_\_/\_\_ Posto: \_\_\_\_ Leito: \_\_\_\_  
 Médico assistente: \_\_\_\_\_ Médico residente: \_\_\_\_\_

**COMPORTAMENTO E ESTILO DE VIDA**

Tabaco	Álcool	Cafeína
<input type="checkbox"/> Não fuma	<input type="checkbox"/> Não consome	<input type="checkbox"/> Não consome
<input type="checkbox"/> 0-1 carteira/dia	<input type="checkbox"/> < 2 copos/semana	<input type="checkbox"/> < 2 copos/dia
<input type="checkbox"/> > 1 carteira/dia	<input type="checkbox"/> 2-6 copos/semana	<input type="checkbox"/> 2-6 copos/dia
<input type="checkbox"/> História prévia de fumo	<input type="checkbox"/> > 6 copos/semana	<input type="checkbox"/> > 6 copos/dia
<input type="checkbox"/> Tentativa de parar	<input type="checkbox"/> Dependência	<input type="checkbox"/> Dependência
Qual? _____	Qual? _____	Qual? _____

Hábitos (atividades, exercícios, alimentação, etc)

**ALERTAS**

Alfabetização  Audição  Mobilidade  Visão

**AValiação Farmacoterapêutica Inicial**

Medicamentos utilizados anteriormente

Medicamento	Indicação	Via/Posologia	Início	Término	Prescritor	Resposta
						<input type="checkbox"/> S <input type="checkbox"/> N
						<input type="checkbox"/> S <input type="checkbox"/> N
						<input type="checkbox"/> S <input type="checkbox"/> N
						<input type="checkbox"/> S <input type="checkbox"/> N



					<input type="checkbox"/> S <input type="checkbox"/> N		<input type="checkbox"/> S <input type="checkbox"/> N
					<input type="checkbox"/> S <input type="checkbox"/> N		<input type="checkbox"/> S <input type="checkbox"/> N
					<input type="checkbox"/> S <input type="checkbox"/> N		<input type="checkbox"/> S <input type="checkbox"/> N
					<input type="checkbox"/> S <input type="checkbox"/> N		<input type="checkbox"/> S <input type="checkbox"/> N
					<input type="checkbox"/> S <input type="checkbox"/> N		<input type="checkbox"/> S <input type="checkbox"/> N
					<input type="checkbox"/> S <input type="checkbox"/> N		<input type="checkbox"/> S <input type="checkbox"/> N

**Registro de lotes: Capecitabina**

Lote 150 mg			Lote 500 mg		
Fabricação			Fabricação		
Validade			Validade		

**Reações adversas referentes a este ciclo**

**PROBLEMAS RELACIONADOS A MEDICAMENTOS (PRMs) IDENTIFICADOS**

Nenhum PRM identificado desta vez

<b>PRM:</b>	<b>PRM:</b>
<b>Medicamento:</b>	<b>Medicamento:</b>
<b>Manejo:</b>	<b>Manejo:</b>
<b>PRM:</b>	<b>PRM:</b>
<b>Medicamento:</b>	<b>Medicamento:</b>
<b>Manejo:</b>	<b>Manejo:</b>

Apêndice 2: Ficha de Entrevista Sucessiva de Acompanhamento Farmacoterapêutico



Projeto Farmacovigilância de Medicamentos Oncológicos



FICHA PARA SEGUIMENTO FARMACOTERAPÊUTICO

CICLO: \_\_\_\_

Data do ciclo: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

CONDIÇÕES CLÍNICAS E MEDICAMENTOS ATUAIS

Diagnóstico: \_\_\_\_\_ CID-10: \_\_\_\_\_ Estadiamento: \_\_\_\_\_ Data do diagnóstico: \_\_\_\_\_

Diagnóstico: \_\_\_\_\_ CID-10: \_\_\_\_\_ Estadiamento: \_\_\_\_\_ Data do diagnóstico: \_\_\_\_\_

Capecitabina: Registro de lotes

Lote 150 mg			Lote 500 mg		
Fabricação			Fabricação		
Validade			Validade		

Observações e Intercorrências

Reações adversas

PROBLEMAS RELACIONADOS A MEDICAMENTOS (PRMs) IDENTIFICADOS

Nenhum PRM identificado desta vez

<b>PRM:</b>	<b>PRM:</b>
<b>Medicamento:</b>	<b>Medicamento:</b>
<b>Manejo:</b>	<b>Manejo:</b>
<b>PRM:</b>	<b>PRM:</b>
<b>Medicamento:</b>	<b>Medicamento:</b>
<b>Manejo:</b>	<b>Manejo:</b>



## Apêndice 3: Legenda de PRMs e RAMs

---

### PROBLEMAS RELACIONADOS A MEDICAMENTOS (PRMs)

---

#### Indicação:

##### Terapia desnecessária:

1. Sem indicação médica válida
2. Terapia duplicada
3. Tratando RAM evitável
4. Abuso de drogas, etilismo ou tabagismo

##### Necessita de terapia adicional:

5. Condição não tratada
6. Terapia preventiva/profilática
7. Condição que necessita de potencialização/sinergismo

#### Efetividade:

##### Necessita de outro medicamento:

8. Medicamento mais efetivo
9. Medicamento refratário à condição
10. Forma farmacêutica inapropriada
11. Medicamento não efetivo para a indicação

#### Dosagem muito baixa:

12. Dose muito baixa para produzir resposta desejada
13. Frequência inapropriada
14. Interação medicamento-medicamento/medicamento-alimento
15. Duração do tratamento é inapropriado

#### Segurança:

##### Reação adversa a medicamento

16. Efeito indesejável não dose-dependente
17. Necessidade de medicamento seguro devido a fatores de risco
18. Reação alérgica
19. Medicamento contraindicado devido a fatores de risco

#### Dosagem muito alta:

20. Dose muito alta
21. Frequência inapropriada (intervalos curtos)
22. Duração do tratamento é inapropriada (longo)
23. Ocorrência de interação medicamentosa que resulta em uma reação tóxica
24. Dose administrada muito rapidamente

#### Adesão:

##### Não-adesão

25. Instruções não compreendidas
  26. Paciente prefere não fazer uso
  27. Paciente esquece-se de administrar
  28. Medicamento é muito caro
  29. Não consegue deglutir/autoadministrar
  30. Medicamento indisponível
  31. Duração do tratamento é inapropriada (muito longo)
  32. Ocorrência de interação medicamentosa que resulta em uma reação tóxica
  33. Dose administrada muito rapidamente
-

---

## REAÇÕES ADVERSAS

---

### SÍNDROME MÃO-PÉ

GRAU:

- 1) Alterações cutâneas mínimas ou dermatite não dolorosa.
- 2) Alterações cutâneas com dor (bolhas, descamação, feridas, edema ou hiperqueratose). Limitação das atividades diárias.
- 3) Alterações cutâneas severas, limitando o auto-cuidado.

### NÁUSEAS

GRAU:

- 1) Perda de apetite sem alteração dos hábitos alimentares
- 2) Decréscimo na ingestão de alimentos, sem prejuízo de peso.
- 3) Alimentação inadequada. Indicada hospitalização e NPT.

### DERMATITE

GRAU:

- 1) Assintomática. <10% do corpo.
- 2) 10% a 30% do corpo, com dor e limitando as atividades diárias.
- 3) >30% do corpo, com dor, limitando as atividades diárias de o auto-cuidado.

### DIARRÉIA

GRAU:

- 1) <4 evacuações/dia
- 2) 4 a 6 evacuações/dia
- 3) >7 evacuações/dia, limitação das atividades e incontinência.
- 4) Risco de morte.

### VÔMITOS

GRAU:

- 1) 1 a 2 episódios/dia.
- 2) 3 a 5 episódios/dia.
- 3) >6 episódios/dia. Indicada hospitalização e alimentação por sonda.
- 4) Risco de morte. Intervenção médica urgente.

### PARESTESIA

GRAU:

- 1) Sintomas leves.
- 2) Sintomas moderados, limitação da atividade cotidiana.
- 3) Sintomas graves, Limitação do auto-cuidado.

### ANOREXIA

GRAU:

- 1) Falta de apetite sem alteração dos hábitos alimentares.
  - 2) Falta de apetite sem perda de peso. Possível suplementação oral.
  - 3) Associado com perda de peso. Indicada alimentação por sonda ou NPT.
  - 4) Consequências fisiológicas com risco de morte. Intervenção médica urgente.
-