

ESTUDO DE REAÇÕES ADVERSAS AO PACLITAXEL EM PACIENTES COM CÂNCER DE MAMA EM UM HOSPITAL DE REFERÊNCIA

Kamila Maria Maranhão Sidney¹
Geysa Aguiar Romeu²
Cesar Gomes Pinheiro²

STUDY OF ADVERSE REACTIONS TO PACLITAXEL IN PATIENTS
WITH BREAST CANCER IN A REFERENCE HOSPITAL

ESTUDIO DE LAS REACCIONES ADVERSAS A
PACLITAXEL EN PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA
EN UN HOSPITAL DE REFERENCIA

1 Universidade Federal do Ceará
2 Universidade de Fortaleza

RESUMO

Estudar as reações adversas evidenciadas em pacientes com câncer mamário em tratamento com Paclitaxel semanal. Estudo observacional, prospectivo e quantitativo, com 24 usuárias com câncer mamário não metastático tratadas com ciclos semanais de Paclitaxel, em um hospital oncológico de referência em Fortaleza-Ceará. Utilizaram-se as variáveis: perfil social; dose do medicamento por superfície corporal; velocidade de infusão; suspeita de reação adversa imediata e tardia. Coletaram-se os dados mediante entrevista, aplicada no momento da infusão do Paclitaxel. Cada paciente foi acompanhada por quatro ciclos consecutivos. Analisaram-se os dados com o programa estatístico Epi Info versão 3.5.4. A idade média foi de 51,2 anos (± 13 anos). Observou-se que a primeira gestação de 62,5% das pacientes ocorreu até seus 30 anos; que 70,8% amamentaram por no mínimo seis meses; que 58,3% afirmaram não ter usado contraceptivo oral; e que 58,3% tiveram diagnóstico de câncer entre seis meses e um ano antes do tratamento. Apresentaram reação adversa imediata à infusão de Paclitaxel 12,5% das pacientes, 71,4% delas descritas em bula, 66,6% classificadas como moderadas e 71,4% como prováveis, e todas evoluíram com recuperação. As pacientes (87,5%) relataram boca amarga, *rash* cutâneo, constipação e dores abdominais, reações adversas tardias, nem todas descritas na bula do medicamento. Observou-se a incidência da doença mesmo em usuárias que não usavam contraceptivos e amamentavam, protegidas, segundo a literatura, contra a ocorrência do câncer mamário. Hiperemia ocular e boca amarga, novas reações adversas identificadas, estimulam a investigação de eventos adversos.

Palavras-chave: Farmacovigilância; Neoplasias mamárias; Paclitaxel.

RESUMEN

Estudiar las reacciones adversas evidenciadas en las pacientes con cáncer de mama tratadas con paclitaxel. Estudio observacional, prospectivo y cuantitativo que consiste en una muestra de 24 usuarias que sufren de cáncer de mama no metastásico y que se sometieron a tratamiento monoterápico con paclitaxel en un hospital de referencia para el cáncer en la ciudad de Fortaleza, Ceará, Brasil. Las variables elegidas han sido: perfil social y enfermedad subyacente; dosis del fármaco por superficie corporal; velocidad de infusión; sospecha de reacción adversa inmediata con clasificación de causalidad y severidad; y aparición de reacciones adversas tardías. La edad media fue de 51,2 años (± 13 años). Se observó que la primera gestación 62,5% de las pacientes se produjo hasta los 30 años; el 70,8% ha amamantado a su bebé durante al menos seis meses; el 58,3% reportó no haber usado anticonceptivos orales; y el 58,3% ha sido diagnosticado con cáncer de entre seis meses y un año antes del tratamiento. De las participantes, el 12,5% ha sufrido reacciones adversas inmediatas a la infusión de paclitaxel, 71,4% de las cuales descritas en el prospecto, 66,6% clasificadas como moderadas y 71,4% como probables, y todas las pacientes tuvieron una recuperación. Las pacientes (87,5%) reportaron reacciones adversas tardías, algunas de las cuales no descritas en el prospecto, como boca amarga, cefaleas y mareos. Las reacciones adversas de gravedad moderada observadas, la mayor parte descrita en el prospecto, se deben probablemente a paclitaxel. Sin embargo, la aparición de reacciones no reportadas en el prospecto del fármaco pone de relieve la importancia de hacer una investigación de los eventos adversos y buscar el mejor enfoque para su gestión.

Palabras clave: Farmacovigilancia; Neoplasias de la Mama; Paclitaxel.

Recebido em: 30/06/16

Aceito em: 28/03/17

Autor para Correspondência:
Kamila Maria Maranhão Sidney
Universidade Federal do Ceará
E-Mail:
kamilasidney@hotmail.com

ABSTRACT

To study the adverse reactions observed in patients with breast cancer in treatment with Paclitaxel. Observational, prospective and quantitative type of study, with 24 users with non-metastatic breast cancer treated with Paclitaxel, at a reference hospital in cancer in Fortaleza-Ceará. The variables used were: social profile; dose of the medicine for body surface; infusion speed; suspect of adverse reaction immediate and late. Data were analyzed with the statistical program Epi Info version 3.5.4. The middle age was of 51.2 years (± 13 years). It was observed that the first pregnancy of 62.5% of patients occurred until their 30 years; that 70.8% breastfed for at least six months; that 58.3% stated have not used oral contraceptive; and that 58.3% had diagnosis of cancer between six months and a year before treatment. Presented adverse reactions to infusion of Paclitaxel 12.5% of patients, 71.4% of whom described in bula, 66.6% classified as moderate and 71.4% as likely to occurs, and all evolved with recovery. Patients (87.5%) reported bitter mouth, headache constipation, and abdominal pain, late adverse reactions, some not described in the drug labeling. The disease incidence was observed even in users who did not use contraceptives and breastfed, protected, according to the literature, against the occurrence of breast cancer. Ocular hyperemia and bitter mouth, new adverse reactions identified, stimulate the investigation of adverse events.

Keywords: Pharmacovigilance; Breast Neoplasms; Paclitaxel.

INTRODUÇÃO

De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS), em 2012, o câncer se configurou como uma das principais causas de morbidade e mortalidade no mundo, responsável por aproximadamente 14 milhões de casos e 8,2 milhões de mortes naquele ano¹.

Entre as neoplasias malignas, a mamária é a segunda mais incidente no mundo. A estimativa da OMS é que ocorram por ano mais de um milhão de casos novos de neoplasia mamária em todo o mundo, fazendo com que seja o tipo de câncer mais comum entre as mulheres. No Brasil, estima-se a ocorrência de 57.960 casos novos de câncer de mama em 2016².

Alguns fatores de risco estão relacionados ao aparecimento dessa neoplasia. O aumento da idade da mulher é um desses fatores, com incidência que dobra a cada 10 anos vividos até a menopausa. A menarca precoce, a menopausa tardia, bem como a nuliparidade (ausência de gestação) e o primeiro parto em idade avançada também são fatores relevantes para a incidência do câncer de mama³.

A abordagem terapêutica irá variar de acordo com o tipo e grau da doença, portanto, não há tratamento ideal que seja considerado padrão para o câncer mamário. Existe, atualmente, um importante alvo quimioterápico que são os microtúbulos, essenciais para a replicação celular. Alguns produtos naturais, como o Paclitaxel, são capazes de estabilizar esses microtúbulos, bloqueando o processo de divisão celular⁴.

A dose frequentemente utilizada de Paclitaxel para neoplasia mamária é de 175 mg/m² a cada 21 dias, podendo variar de acordo com protocolo médico e diagnóstico, bem como critérios de peso, altura e superfície corpórea. Recentemente, sua frequência de uso semanal vem demonstrando maior eficácia e tolerabilidade do tratamento, seja na fase inicial do câncer de mama, seja na fase metastática^{5,6}.

O uso de Paclitaxel pode produzir efeitos adversos indesejáveis, o que, de alguma maneira, interfere no regime de tratamento proposto. Reações adversas como mielodepressão, alopecia, neuropatia periférica, distúrbios gastrointestinais e reações de hipersensibilidade são evidenciadas, independentemente da dose administrada⁶.

Segundo a OMS, a melhor definição para Reação Adversa a Medicamento (RAM) é "qualquer resposta prejudicial ou indesejável e não intencional que ocorre com medicamentos em doses usualmente empregadas no homem para profilaxia, diagnóstico, tratamento de doença ou para modificação de funções fisiológicas"⁷.

As RAM constituem um problema importante na prática do profissional da saúde. Sabe-se que essas reações são causas significativas de hospitalização, de aumento do tempo de permanência hospitalar e até mesmo de óbito. Além disso, elas afetam negativamente a qualidade de vida do paciente, contribuindo para que ele perca a confiança nos profissionais de saúde envolvidos, e aumentam custos, uma vez que atrasam os tratamentos, tendo em vista a possibilidade de serem confundidas com enfermidades⁸.

O presente trabalho teve como objetivo estudar as reações adversas evidenciadas em pacientes femininas com câncer de mama em tratamento oncológico monoterápico semanal com Paclitaxel, identificando o seu perfil e classificando as suspeitas de reações adversas de acordo com a gravidade, a causalidade e o tempo de manifestação.

MÉTODO

Realizou-se estudo observacional, prospectivo e quantitativo em um hospital filantrópico, referência em oncologia no Norte e Nordeste do Brasil, localizado no município de Fortaleza-Ceará, no período de junho a agosto de 2013.

O protocolo quimioterápico utilizado pelas pacientes do estudo foi o de Paclitaxel 80mg/m² com ciclos semanais, totalizando 12 semanas de tratamento. O cálculo da dose do medicamento é realizado de acordo com a superfície corporal de cada paciente, o que faz com que ocorra variação de dose. As pacientes foram pré-medicadas com Difenidramina 50 mg, Hidrocortisona 100 mg ou Dexametasona 4mg/2,5ml por via endovenosa, com tempo de infusão de até 60 minutos, a fim de que fossem reduzidos os riscos de ocorrência de reações graves de hipersensibilidade.

Os critérios de inclusão adotados foram mulheres com idade entre 21 e 80 anos, com diagnóstico de câncer de mama primário, não metastático, em tratamento monoterápico, com ciclos semanais de Paclitaxel e que autorizaram a participação na pesquisa mediante assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). Excluíram-se as pacientes que apresentavam comorbidades e que faziam uso de outros medicamentos de forma contínua. Os medicamentos de suporte prescritos para uso domiciliar se reduziam a antieméticos (Ondansetrona 4 mg) e antitérmicos (Paracetamol 500 mg ou Dipirona 500 mg), não sendo caracterizados como critério de exclusão.

As variáveis estudadas foram: faixa etária, uso de contraceptivo, histórico gestacional, amamentação e menopausa, tempo de diagnóstico, estadiamento tumoral, exames de imuno-histoquímica e laboratoriais, história familiar de câncer, dose do medicamento por superfície corporal, velocidade de infusão, suspeita de reação adversa imediata com classificação de causalidade e gravidade e/ou reação adversa tardia por sintomas apresentados.

Para a determinação de causalidade em definida, provável, possível ou duvidosa, utilizou-se o Algoritmo de Naranjo e colaboradores⁹. Quanto ao estabelecimento da gravidade da reação em leve, moderada, severa, risco de morte e morte, adotou-se como base a classificação do *National Cancer Institute* (NCI) *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE)¹⁰.

Realizou-se a coleta dos dados por meio de entrevista, com duração média de 20 minutos, aplicada no momento da infusão do Paclitaxel, o que possibilitou a verificação da velocidade e do tempo de infusão do medicamento e a ocorrência de reações adversas imediatas. Cada paciente foi acompanhada por quatro ciclos consecutivos.

Além da análise de reação imediata, solicitou-se, a cada paciente, o registro domiciliar de possíveis reações adversas tardias em formulário que considerava data e hora e os sintomas apresentados. Informações adicionais, como exames laboratoriais, foram coletadas do prontuário da paciente.

Para análise dos dados, utilizou-se o programa estatístico Epi Info versão 3.5.4, em que as variáveis foram categorizadas e calculadas utilizando-se frequência simples. O trabalho foi realizado após aprovação do Comitê

de Ética em Pesquisa (CEP) da Universidade de Fortaleza (Unifor), com número de parecer 468.735, e seguiu os preceitos éticos preconizados pela Resolução nº 466, de 12 de dezembro de 2012, do Conselho Nacional de Saúde (CNS).

RESULTADOS

Participaram do estudo 24 voluntárias cujas idades variaram entre 27 e 72 anos, com média de 51,2 anos e desvio padrão de ± 13 anos. As pacientes que tiveram a primeira gestação até os 30 anos de idade representaram 62,5% da amostra; 20,8% tiveram três filhos e 87,0% não realizaram aborto. As mulheres que amamentaram por pelo menos seis meses corresponderam a 70,8% da amostra, enquanto 58,3% afirmaram não ter usado contraceptivo oral (Tabela I).

Tabela I. Perfil epidemiológico e clínico das pacientes acompanhadas durante os quatro ciclos de Paclitaxel (Fortaleza, CE, 2013).

Características	N	%
Faixa Etária		
21-30 anos	01	4,2
31-45 anos	07	29,2
46-60 anos	08	33,3
>60 anos	08	33,3
Idade 1ª gestação		
<21 anos	04	16,7
21-30 anos	11	45,8
31-40 anos	03	12,5
Não tiveram gestação	04	16,6
Não lembram	02	8,4
Idade da Menopausa (se houver)		
40-50 anos	08	33,3
51-60 anos	06	25,0
Não sabe	08	33,3
Não teve	02	8,4
Gestação		
0	04	16,7
01	03	12,5
02	03	12,5
03	05	20,8
04	03	12,5
05	03	12,5
06	01	4,2
>06	02	8,3
Parto		
0	05	20,8
01	03	12,5
02	02	8,3
03	05	20,8
04	03	12,5
05	04	16,7
06	01	4,2
>6	01	4,2

Aborto		
0	21	87,5
1	02	8,3
2	01	4,2
Mulheres que amamentaram		
Sim	17	70,8
Não	07	29,2
Uso de contraceptivo oral		
Sim	10	41,7
Não	14	58,3
Tempo de diagnóstico do câncer		
>6 meses	02	8,4
6 meses a 1 ano	14	58,3
<1 a 3 anos	08	33,3
Casos na família		
Tio/Tia	13	33,3
Mãe/Pai	11	25,0
Irmãos	11	29,2
Parentes 4ª grau em diante	11	33,4
Desconhece	07	29,2
Estadiamento		
I	02	8,3
II	13	54,2
III	09	37,5
Imunohistoquímica		
RE+	15	62,5
RE-	08	33,3
RP+	12	50,0
RP-	11	49,0
HER-2-	13	54,2
HER-2+	08	33,3
KI-67+	19	79,2
KI-67	---	--

*RE: Receptor de estrógeno; RP: Receptor de progesterona; HER-2: Proteína HER-2; KI-67: Proteína KI-67.

Tabela II. Perfil das pacientes de acordo com a dose de Paclitaxel prescrita com relação a superfície corpórea (Fortaleza, CE, 2013).

SUP. CORPÓREA (m ²)	DOSE (mg)			
	75-100 N (%)	101-120 N (%)	121-140 N (%)	<140 N (%)
1,00- 1,30	01 (4,2)			
1,31-1,50	04 (16,7)			
1,51-1,70	03 (12,5)	9 (37,5)	01 (4,2)	
<1,70	01 (4,2)		05 (20,8)	

No momento da infusão do medicamento, a velocidade de infusão variou de acordo com cada ciclo (semana) observado. A prevalência no ciclo 01 foi de 45,8% para uma velocidade de 131-160 gotas/min; no ciclo 02, 29,2% de 161-200 gotas/min; no ciclo 03, 58,4% de 131-200

gotas/min; e no ciclo 04, 29,2% tiveram velocidade de 161-200 gotas/min. O termo “não se aplica” refere-se às pacientes que não realizaram quimioterapia no ciclo em questão (Tabela III).

Tabela III. Análise da velocidade de infusão a cada ciclo observado (Fortaleza, CE, 2013).

Velocidade Infusão (gotas/min)	Variação do Ciclo							
	Ciclo 1		Ciclo 2		Ciclo 3		Ciclo 4	
	N	%	N	%	N	%	N	%
60-100	01	(4,2)	03	(12,5)	01	(4,2)	03	(12,5)
101-130	06	(25,0)	04	(16,7)	03	(12,5)	05	(20,8)
131-160	11	(45,8)	05	(20,8)	07	(29,2)	06	(25,0)
161-200	06	(25,0)	07	(29,2)	07	(29,2)	07	(29,2)
Não se aplica	--		05	(20,8)	06	(25,0)	03	(12,5)

As pacientes com suspeita de reação adversa ao Paclitaxel no momento da infusão representaram 12,5% da amostra, com mais de um sintoma notificado. Foram relatados e observados rubor facial, rubor corporal leve, hiperemia ocular, tosse seca, dispnéia, taquicardia e náusea, 71,4% dos quais descritos na bula contra 28,6% que não o são.

Quanto à gravidade e causalidade, 66,6% das reações adversas foram classificadas como moderadas e 71,4% como prováveis, respectivamente. Na evolução, todas as pacientes se recuperaram da reação, mas 66,6% tiveram como conduta a suspensão momentânea da infusão do medicamento e o tratamento específico da reação com hidrocortisona em soro fisiológico 0,9% (Tabela IV).

Tabela IV. Suspeitas de reação adversa no momento da infusão do Paclitaxel (Fortaleza, CE, 2013).

Variável	N	%
Reação adversa no momento da infusão		
Sim	03	12,5
Não	21	87,5
Sintomas descritos em bula		
Sim	05	71,4
Não	02	28,6
Gravidade		
Leve	01	33,3
Moderada	02	66,6
Causalidade		
Provável	05	71,4
Possível	02	28,6
Evolução		
Recuperado	03	100
Conduta (suspensão e tratamento específico)		
Sim	02	66,6
Não	01	33,3

Reações adversas tardias foram registradas por 87,5% das pacientes. Os relatos foram de sinais e sintomas de neuropatia periférica (62,5%), mialgia (58,3%), dores abdominais e boca amarga (25,0%), diarreia e tontura (16,6%), alopecia, constipação, rash cutâneo, insônia, tosse seca e cefaleia (4,2%) (Tabela V). Na análise dos exames laboratoriais constatou-se que 58,3% das pacientes tiveram anemia e 37,5% apresentaram neutropenia febril.

Tabela V. Reações adversas tardias por sintomas apresentados (Fortaleza, CE, 2013).

Reações tardias	Tempo de Manifestação			
	30min – 2h N %	<2-48 h N %	< 48h N %	TOTAL N %
Neutropenia Febril	---	---	9 (37,5)	9 (37,5)
Anemia	---	5 (20,8)	16 (66,6)	21 (87,4)
Mialgia	---	---	14 (58,3)	14 (58,3)
Neuropatia Periférica	---	2 (8,3)	13 (54,2)	15 (62,5)
Alopécia	---	---	1 (4,2)	1 (4,2)
Insônia	---	---	1 (4,2)	1 (4,2)
Diarreia	2 (8,3)	2 (8,3)	---	4 (16,6)
Constipação	---	2 (8,3)	2 (8,3)	4 (16,6)
Rash Cutâneo	1 (4,2)	---	---	1 (4,2)
Tosse seca	---	1 (4,2)	---	1 (4,2)
Boca amarga	3 (12,5)	3 (12,5)	---	6 (25,0)
Cefaléia	1 (4,2)	---	---	1 (4,2)
Dores Abdominais	3 (12,5)	3 (12,5)	---	6 (25,0)
Tontura	2 (8,3)	1 (4,2)	1 (4,2)	4 (16,7)

DISCUSSÃO

Os resultados mostram que a população estudada apresentou idade média semelhante ao encontrado em outros estudos^{2,11}, em que a idade média do diagnóstico foi de 51,1 anos.

De acordo com Lambe e colaboradores¹², cada aumento de cinco anos na idade da primeira gravidez eleva o risco de câncer de mama em 13%. No estudo em questão, foram observadas diferenças no que tange à idade da primeira gestação e ao aparecimento do câncer mamário, impossibilitando a evidência de ligação direta entre ambos.

Em relação à amamentação, estimou-se que a incidência de cânceres de mama nos países desenvolvidos seria reduzida a mais da metade (de 6,3% para 2,7%) se as mulheres amantassem por mais tempo¹³. No presente estudo, não houve como correlacionar a incidência do câncer de mama com a ausência de amamentação, já que se constatou que a maioria das mulheres entrevistadas amamenta seus filhos por um período de, no mínimo, seis meses. Com relação ao uso de contracepção oral, autores como Martin e Douglas¹⁴ afirmam que estudos epidemiológicos em geral não têm demonstrado associação entre o câncer de mama e a utilização desse tipo de terapia.

A amostra apresentou um histórico familiar diversificado em relação ao câncer, com mais de um caso na família. Mesmo consistindo em fator relevante para a ocorrência de casos de câncer de mama, uma revisão sistemática sobre fatores de risco para neoplasia mamária em mulheres brasileiras concluiu que é escasso o conhecimento sobre a prevalência do histórico familiar para esse tipo de câncer nessa população, encontrando taxas de prevalência variando entre 3,7% e 13,10%¹⁵.

O perfil clínico da doença, seu estadiamento e a imuno-histoquímica são características determinantes para o tratamento e a avaliação da evolução do câncer. Na população estudada, o estadiamento II foi o mais prevalente, com valor próximo aos encontrados nos estudos realizados por Schneider e d'Orsi¹⁶, de 46,2%. A prevalência desse estadiamento retrata uma melhora no diagnóstico precoce da doença - fato relevante para a sua evolução, em que as chances de remissão total e cura são mais elevadas -, além de aumento da sobrevida do paciente.

Nos métodos de prognóstico, os receptores de estrogênio (RE), progesterona (RP) e a mutação da proteína KI-67 apresentaram valores positivos. Na sua determinação, a presença concomitante de RE+, RP+ e KI-67+ foi verificada em grande parte das pacientes. A ausência de receptores de estrogênio indica um mau prognóstico, com evidência de recorrência da doença, e valores positivos de receptores de estrogênio e progesterona indicam um bom prognóstico, possibilitando uma predição mais acurada dos resultados clínicos¹⁷. Shimizu e colaboradores¹⁸ encontraram positividade de 50 e 60% para RE e RP, respectivamente, no tumor primário, e somente de 25 e 30% em lesões recidivadas.

Valores positivos de KI-67 indicam um tumor com pouca diferenciação, porém a sua representatividade na evolução do câncer mamário varia de acordo com sua expressão. No caso das pacientes avaliadas, valores positivos dos receptores hormonais contrastam a prevalência de positividade para o KI-67, uma vez que esse último tem alta expressão quando há negatividade de receptores hormonais¹⁹.

Para o estudo em questão, a identificação da imuno-histoquímica do tumor determina diretamente o tipo de terapêutica a ser utilizada, influenciando, assim, nos tipos de reações adversas apresentadas. As pacientes com Receptor de Estrógeno (RE) negativo e positivo se beneficiam com a administração de Paclitaxel semanal, enquanto sua administração a cada 3 semanas ou em regime de dose densa (175 mg/m² a cada 21 dias) parece não conferir benefício significativo àquelas com RE positivo^{2,20}.

No acompanhamento da administração da dose semanal de Paclitaxel por superfície corporal, verificou-se que os valores utilizados estão dentro dos padrões, de acordo com a dose preconizada de 80 mg/m²²⁰⁻²¹.

Com relação à velocidade de infusão por ciclo, observou-se uma variação relevante com média de valores em 131-160 gotas/min no primeiro ciclo e 161-200 gotas/min nos ciclos subsequentes. O volume total a ser infundido era de 500 ml de soro fisiológico 0,9%, no qual o medicamento encontrava-se diluído. O protocolo de tempo de administração⁵ é de 60 minutos, apresentando, dessa forma, velocidade de infusão ideal de 166 gotas por minuto.

Embora haja padronização do volume e da velocidade de infusão na prescrição, observou-se que nem sempre a velocidade de infusão adequada é atingida, o que pode favorecer a ocorrência de reações adversas. Uma forma de minimizar a ocorrência dessas reações no momento da infusão do medicamento seria a utilização de bomba de infusão contínua para controle mais adequado da administração do Paclitaxel. Na instituição em que foi realizado o estudo, não houve a utilização de bombas de infusão contínua nas pacientes acompanhadas.

As pacientes que apresentaram reações adversas durante os primeiros minutos da infusão relataram sintomas relacionados à hipersensibilidade, como rubor facial e corporal, dispneia, náusea, hiperemia ocular, calor e tosse seca. Todos esses sintomas, exceto a hiperemia ocular e a tosse seca, são descritos em bula⁵. Em estudo realizado por Berger e colaboradores⁶, verificou-se a incidência de reações de hipersensibilidade no momento da infusão (4%) nos primeiros dois ciclos.

As reações adversas configuradas como reações de hipersensibilidade estão bem caracterizadas, independentemente da dose de Paclitaxel administrada, ou da sua velocidade de infusão. Isso significa que as pacientes que evoluíram para esse tipo de reação podem retornar a utilizar a droga⁶. A administração do medicamento foi efetivamente restabelecida para as participantes deste estudo que tiveram suspensão momentânea da infusão do Paclitaxel para tratamento da reação com hidrocortisona após melhora da reação.

Em relação à classificação das reações, 71,4% foram enquadradas como prováveis e 66,6% como moderadas. A reação é classificada como provável na presença de um evento clínico e/ou de alterações de exames laboratoriais não justificadas pela doença de base do paciente, com manifestação em sequência temporal relacionada à administração do medicamento, em que se obtém uma resposta clínica razoável após a sua suspensão⁹.

Na reação moderada, evidenciou-se alteração na prática das atividades desenvolvidas usualmente pelo paciente, levando-o a uma incapacidade transitória sem sequelas, que resultou na mudança na terapêutica, sem que fosse necessária a suspensão do fármaco agressor. Identificou-se também prolongamento do tempo de hospitalização e necessidade de tratamento específico¹⁰.

As reações tardias relacionadas à toxicidade hematológica como neutropenia ocorrem geralmente dentro de 8 a 11 dias após a administração de Paclitaxel. Ávila e colaboradores relatam a anemia como reação tardia relacionada à administração desse fármaco, com queda de hemácias, hemoglobina e hematócrito²². Assim, uma monitorização frequente do hemograma é necessária para avaliar o quadro clínico da paciente bem como os riscos advindos da realização do tratamento numa evidência de mielodpressão. As pacientes que apresentaram redução dos valores de hematócrito e hemoglobina realizaram quimioterapia normalmente, enquanto aquelas identificadas com neutropenia não realizaram o ciclo prescrito.

O acompanhamento da paciente por quatro semanas permitiu observar que, após o primeiro ciclo, várias pacientes não realizam o protocolo semanal de Paclitaxel, ocorrendo suspensão da quimioterapia por pelo menos uma semana. A ausência dessas pacientes pode ser justificada por avaliação médica ou por neutropenia febril verificada mediante os exames laboratoriais.

A neuropatia periférica foi observada em mais da metade das mulheres (62,5%) estudadas. O Paclitaxel, por interferir na atividade dos microtúbulos, pode provocar lesão neuronal em razão de interrupção do fluxo axonioplasmático, essencial para o funcionamento da fibra muscular²³. Em um estudo de Fase III⁵, a administração semanal teve incidência de neuropatia em graus 3 e 4 de 27% em comparação à infusão a cada três semanas, que foi de 10%. Entre 60 e 90% dos doentes tratados com taxanos há desenvolvimento de neuropatia entre leve e moderada, e até 30% dos doentes tratados mostram-se propensos a desenvolver uma neuropatia sensorial incapacitante²²⁻²⁴.

As reações tardias como boca amarga, *rash* cutâneo, constipação e dores abdominais não são mencionadas na bula. Entretanto são informadas alterações transitórias na pele e aparecimento de sintomas gastrointestinais. Descreve-se a incidência de insônia apenas na terapia combinada de Paclitaxel com outros fármacos. As reações como alopecia, diarreia, tosse seca, cefaleia e tontura relatadas são citadas em bula. As reações como hiperemia ocular e boca amarga, apresentadas, são sintomas novos, não descritos na literatura para o uso de Paclitaxel em monoterapia⁵.

As reações adversas mencionadas neste estudo e comparadas em um estudo de Fase II são de doses de Paclitaxel que variam de 175-300 mg/m², administradas em 3 ou 24 horas²⁰. Estudos envolvendo RAM de Paclitaxel com doses de 80 mg/m² administradas semanalmente ainda são escassos.

Vale ressaltar como limitação do estudo o tamanho amostral, aspecto que pode influenciar quando se confrontam os achados na literatura acerca do tema abordado.

CONCLUSÃO

Mesmo em usuárias que não faziam uso de contraceptivos e realizavam a amamentação, fatores protetores contra a ocorrência do câncer mamário, observou-se a incidência da doença, contrapondo os descritos na literatura.

Observou-se que, mesmo havendo padronização do volume e da velocidade de infusão na prescrição, a não utilização de bomba de infusão contínua para controle adequado da administração do Paclitaxel interfere na ocorrência das reações adversas apresentadas nesse estudo.

As reações adversas observadas, de gravidade moderada, foram provavelmente causadas pelo Paclitaxel. Novas reações adversas identificadas, como hiperemia ocular e boca amarga, evidenciam a relevância de se investigar eventos adversos e buscar a melhor conduta para o seu manejo.

Recomenda-se, portanto, a atuação dos profissionais da saúde junto ao paciente como componente importante na tentativa de minimizar a ocorrência de eventos indesejáveis durante a infusão do medicamento, na identificação e notificação de novas reações adversas e em relação às orientações adequadas no manejo das reações adversas tardias.

Fontes de financiamento

A pesquisa não recebeu financiamento para a sua realização.

Conflito de interesses

Os autores declaram ausência de conflito de interesses.

Colaboradores

Sidney KMM, Romeu GA e Pinheiro CG contribuíram com a concepção, planejamento, análise e interpretação dos dados, realizaram a redação e revisão crítica do conteúdo. Os autores garantem a exatidão e integridade de qualquer parte da obra e aprovam a versão final publicada.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Stewart BW, Wild CP. *World Cancer Report 2014*. Lyon, 2014. France: International Agency for Research on Cancer. Disponível em: http://www.read.cube.com/articles/10.1002%2Fijc.29210?r3_referer=wol&tracking_action=preview_click&show_checkout=1&purchase_referrer=onlinelibrary.wiley.com&purchase_site_license=LICENSE_DENIED_NO_CUSTOMER, 20 jun 2015, 15h00min.
2. Instituto Nacional de Câncer (Brasil). *Estimativa 2016: Incidência de Câncer no Brasil*. Disponível em: <http://www.inca.gov.br/wcm/dncc/2015/index.asp>, 5 mar 2016, 20h00min.
3. McPherson K, Steel CM, Dixon JM. Breast cancer - epidemiology, risk factors, and genetics. *BMJ: helping doctors make better decisions*, 2000 Sep 9, 321(7261):624-628. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1118507/>, 25 nov 2013, 15h23min.
4. Carvalho P, Tirnauer JS, Pellman D. Surfing on microtubule ends. *Trends Cell Biol*, 2003, 13(5):229-237.
5. Bristol-Myers Squibb Company. *TAXOL® (paclitaxel) INJECTION (Patient Information Included)*, 2011
6. Berger MJ, et al. Feasibility of stopping paclitaxel premedication after two doses in patients not experiencing a previous infusion hypersensitivity reaction. *Support Care Cancer*, 2012, 20(9):1991-1997.
7. World Health Organization (WHO). *The Importance of Pharmacovigilance: safety monitoring of medicinal products*. Geneva: World Health Organization; 2002.
8. Menon SZ, et al. Reações Adversas a Medicamentos (RAMs). *Saúde em Revista*, 2005, 7(16):71-79.
9. Naranjo CA, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther.*, 1981, 30(2):239-245.
10. National Cancer Institute. *Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)*, 2009. Disponível em: http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/ctc.htm#ctc_40, 20 jun 2015, 15h23min.
11. Teixeira BTM, Guerra RM, Cintra DR. Sobrevida específica de pacientes com câncer de mama não-metastático submetidas à quimioterapia adjuvante. *Rev Assoc Med Bras.*, 2008, 54(4):339-346.
12. Lambe M, et al. Parity, age at first and last birth, and risk of breast cancer: a population-based study in Sweden. *Breast Cancer Res Treat.*, 1996, 38(3):305-311.
13. Toma ST, Rea FM. Benefícios da amamentação para a saúde da mulher e da criança: um ensaio sobre as evidências. *Cad. Saúde Pública*, Rio de Janeiro, 2008, 24(2):235-246.
14. Martin KA, Douglas SP. *Risks and side effects associated with estrogen progestin contraceptives*, 2015. Disponível em: http://www.uptodate.com/contents/risks-and-side-effects-associated-with-estrogen-progestin-contraceptives?source=see_link§ionName=Breast+cancer&anchor=H22#refrefere, 20 jun 2015, 14h30min.
15. Pinho VF, Coutinho ES. Risk factors for breast cancer: a systematic review of studies with female samples among the general population in Brazil. *Caderno Saúde Pública*, 2005, 21:351-360.
16. Schneider CJI, d'Orsi E. Sobrevida em cinco anos e fatores prognósticos em mulheres com câncer de mama em Santa Catarina, Brasil. *Caderno Saúde Pública*, Rio de Janeiro, 2009, 25(6):1285-1296.
17. Abreu DE, Koifam S. Fatores prognósticos no câncer da mama feminino. *Revista Brasileira de Cancerologia*, 2002, 48(1):113-131.
18. Shimizu C, et al. C-erbB-2 protein overexpression and p53 immunoreaction in primary and recurrent breast cancer tissues. *J Surg Oncol.*, 2000, 73(1):17-20.
19. Urruticoechea A, Smith IE, Dowsett M. Proliferation marker Ki-67 in early breast cancer. *J Clin Oncol.*, 2005, 23(28):7212-7220.
20. Sparano JA, et al. Weekly paclitaxel in the adjuvant treatment of breast cancer. *N Engl J Med.*, 2008, 358(16):1663-1671.
21. Ávila FF, Soares OBM, Silva RS. Perfil hematológico e bioquímico sérico de pacientes submetidas à quimioterapia antineoplásica. *Revista de enfermagem e atenção à saúde*, 2013, 2(2):32-45.
22. Afonseca SO, Silva CAM, Giglio DA. Abordagem da neuropatia periférica induzida por quimioterapia. *RBM - Especial Oncologia*, 2010. Disponível em: http://www.moreirajr.com.br/revistas.asp?fase=r003&id_materia=4500, 25 nov 2013, 15h33min.
23. Nahleh Z, et al. Melatonin, a promising role in taxane-related neuropathy. *Clin Med Insights Oncol.*, 2010, 4:35-41.
24. Postma T, et al. Paclitaxel-induced neuropathy. *Annals of Oncology*, 1995, 6(5):489-494.