



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ
INSTITUTO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA**

FABÍOLA DO SOCORRO BARROS MENDES

**CUIDADO FARMACÊUTICO A PACIENTES ONCOLÓGICOS E A
INSERÇÃO DA ACUPUNTURA NO MANEJO DE REAÇÕES
ADVERSAS MEDICAMENTOSAS**

**Belém
2022**

FABÍOLA DO SOCORRO BARROS MENDES

**CUIDADO FARMACÊUTICO A PACIENTE ONCOLÓGICOS E A
INSERÇÃO DA ACUPUNTURA NO MANEJO DE REAÇÕES
ADVERSAS MEDICAMENTOSAS**

Trabalho de Conclusão de Mestrado Profissional
apresentado ao Programa de Pós-Graduação em
Assistência Farmacêutica da Universidade Federal
do Pará - UFPA para obtenção do Título de Mestre
em Farmácia.

Orientador(a): Profa. Dra. Maria Fâni Dolabela

**Belém
2022**

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP) de acordo com ISBD
Sistema de Bibliotecas da Universidade Federal do Pará
Gerada automaticamente pelo módulo Ficat, mediante os dados fornecidos pelo(a)
autor(a)

- B277c Barros Mendes, Fabíola do Socorro.
Cuidado Farmaceutico a Pacientes Oncológicos e a
Inserção da Acupuntura no Manejo de Reações Adversas
Medicamentosas / Fabíola do Socorro Barros Mendes. —
2022.
104 f.
- Orientador(a): Prof^a. Dra. Maria Fâni Dolabela
Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal do Pará,
Instituto de Ciências da Saúde, Programa de Pós-Graduação
em Assistência Farmacêutica , Belém, 2022.
1. Câncer . 2. Quimioterapia . 3. Interações
Medicamentosas. 4. Reações Adversas
Medicamentosas . 5. Cuidado Farmacêutico . I. Título.

CDD 610

**Programa de Pós-Graduação em Assistência Farmacêutica
da Universidade Federal do Pará**

BANCA EXAMINADORA

Aluno(a): Fabíola do Socorro Barros Mendes

Orientador(a): Profa. Dra. Maria Fâni Dolabela

Profa. Dra. Maria Fâni Dolabela / Presidente, orientador

Programa de Pós-Graduação em Assistência Farmacêutica da Universidade Federal do
Pará, UFPA.

Profa. Dra. Maria Heliana Alencar da Costa/ Membro Titular
CESUPA

Profa. Dra. Valéria Regina Cavalcante/ Membro Titular

Programa de Pós-Graduação em Assistência Farmacêutica da Universidade Federal do
Pará, UFPA

Prof. Dr. José Luiz Fernandes Vieira / Membro Suplente

Programa de Pós-Graduação em Inovação Farmacêutica da Universidade Federal do
Pará, UFPA

Data: 30/11/2022

*“Dedico este trabalho primeiramente a Deus,
por ser essencial em minha vida, autor de meu destino, meu guia,
socorro presente na hora da angústia, ao meu pai Francisco Mendes,
minha mãe Heloisa Mendes e a meu marido e filho Jhonata Lima e João
Miguel.”*

AGRADECIMENTOS

Primeiramente à Deus, por todas as bênçãos derramadas sobre mim, pela minha profissão e todas as oportunidades que Ele coloca em minha frente, sobretudo agradeço pelo Seu infinito amor e misericórdia diante de minha infidelidade que me permite recomeçar todos os dias.

A minha orientadora Dra Maria Fâni Dolabela por compartilhar seus conhecimentos, pela paciência, dedicação, pelo exemplo de profissionalismo, pelo acolhimento, pelas conversas e momentos agradáveis nas nossas reuniões.

Aos pacientes que se dispuseram a participar desta pesquisa, pela receptividade, boa vontade e contribuição para melhoria de toda assistência.

Agradeço aos meus pais Francisco Avelino Mendes e Heloisa Maria Barros Mendes, que me ensinaram o valor dos estudos, que sempre me apoiaram em absolutamente todas as minhas escolhas, que se doaram de corpo e alma para que eu tivesse suporte necessário de correr atrás dos meus sonhos, e que hoje são a inspiração da mãe que quero ser para meu amado filho João Miguel.

À minha família, especialmente minhas tias Ana Cristina e Jacirena que se dedicaram a minha família enquanto cumpria com as atividades do mestrado e de minha profissão.

Ao meu esposo, Jhonata Lima Conceição que foi meu maior incentivador, admirador e apoiador, sendo meu parceiro, meu confidente, meu amigo em todos os momentos difíceis, sempre serei grata pelas palavras certas no momento certo e por ceder seus ombros e ouvidos para me confortar quando precisei.

Ao Hospital Adventista de Belém, pela confiança no meu trabalho e oportunidade de desenvolver o projeto do mestrado.

1 INTRODUÇÃO	13
2 OBJETIVOS	17
3 ARTIGO 1.....	16
4 ARTIGO 2.....	40
5 PRODUTO TÉCNICO OU TECNOLÓGICO.....	69
5 DISCUSSÃO GERAL.....	90
6 CONSIDERAÇÕES FINAIS	92
REFERÊNCIAS	93
ANEXOS E APÊNDICES	96

LISTA DE TABELAS, FIGURAS, ANEXOS E APÊNDICES

Artigo 1. Figura 1	Fluxograma da seleção dos artigos	19
Artigo 1. Tabela 1:	Artigos incluídos e seus objetivos	21
Artigo 1. Tabela 2:	Estadiamento do câncer, tratamento utilizado e síntese dos resultados	26
Artigo 2. Tabela 1:	Perfil dos pacientes incluídos no presente estudo	48
Artigo 2. Tabela 2.	Esquema de Medicamentos e Interações	51
Artigo 2. Tabela 3:	Pesquisa de Reações adversas medicamentosas	57
Produto. Figura 1:	Fluxograma de seleção dos artigos incluídos no trabalho	72
Produto. Quadro 1:	Artigos incluídos no presente estudo	74
Produto. Quadro 2:	Uso de acupuntura para o tratamento da ansiedade	78
Produto. Quadro 3:	Uso de acupuntura para o tratamento da insônia	80
Produto. Quadro 4:	Uso de acupuntura para o tratamento de náuseas e vômitos	82
Anexo 1:	Parecer do Comitê de Ética	96
Anexo 2:	TCLE	97
Anexo 3:	Cartas de Aceite do Artigo 1	99
Anexo 4:	Carta de Submissão do Artigo 2	100
Anexo 5:	Carta de Aceite do Produto Técnico (Capítulo de Livro)	101
Anexo 6:	Instrumento de coleta de reações adversas do Artigo 2	102

SÍMBOLOS, SIGLAS E ABREVIATURAS

PIC	Práticas Integrativas Complementares	14
OMS	Organização Mundial da Saúde	15
QT	Quimioterapia	15
BRCA1 e BRCA2	Genes que produzem proteínas que auxiliam na reparação do DNA danificado	18
PCb	Paclitaxel e carboplatina	18
pCR	Remissão completa da patologia	18
LDE	Nanopartículas com núcleo lipídico	21
I3C	Indol-3-carbinol	21
EGCG	I3C e epigallocatequina-3-galato	21
PROs	Resultados relacionados ao paciente	21
AIVD	Atividades Instrumentais de Vida Diária pré-tratamento	21
cCR	Completa resposta clínica	21
MRD	doença residual mínima	21
DC	Células dendríticas	21
PFS	Sobrevida Livre de Progressão	22
LDE	Nanopartículas núcleo lipídico não proteico	23
PTX	Paclitaxel	23
EAs	Eventos adversos adicionais	23

DIM	3,3'-diindolylmetano	24
CP	Pegfilgrastin	24
G-CFS	Filgrastin	24
AIVD	tividades instrumentais de vida diária	24
AVD	Atividades de vida diária	24
QV	Qualidade de vida	25
TGFβ	Fator de crescimento transformador Beta	29
shRNA bifuncional	cido ribonucléico em grampo curto; uma nova fração de interferência de RNA	29
cDNA rhGMCSF	(fator de estimulação de colônia de granulócitos-macrófagos humanos recombinantes	29
Vigil® Ovarian	Gemogenovatu cel- T	29
Vigil	Vacina	29
RFS	Sobrevida livre de recorrência	29
MRD	Doença residual mínima	29
OC-DC	Lisado de tumor oxidado autólogo	29
PEP-DC	Vacina dez peptídeos	29
NeoAg	Peptídeos de neoantígeno	29
ER	Receptor de estrogênio	30
AI	Agente único	30
PFS	Taxa de sobrevivência livre de progressão	30

PRM	Problemas relacionados a medicamentos	31
RAM	Reações adversas medicamentosas	40
IM	Interações medicamentosas	40
VO	Oral	40
EV	Endovenosa	40
SOAP	Subjetivo, Objetivo, Avaliação e Plano	43
PWDT	Pharmacist's Workup of Drug Therapy	43
TOM	Therapeutic Outcomes Monitoring	43
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	45
HAS	Hipertensão arterial sistêmica	46
AINES	Anti-inflamatórios não-esteroidais	46
DPOC	Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica	46
PNPIC	Política Nacional de práticas integrativas e complementares	85
Qi	Energia vital	71
Yin	Polaridades negativas	71
Yang	Polaridades positivas	71
SUS	Sistema Único de Saúde	85

CUIDADO FARMACÊUTICO A PACIENTE ONCOLÓGICOS E A INSERÇÃO DA ACUPUNTURA NO MANEJO DE REAÇÕES ADVERSAS MEDICAMENTOSAS.

Mendes, F.S.B.¹; Dolabela, M.F.¹

¹Programa de Pós-Graduação em Assistência Farmaceutica, Univerisdade Federal do Para.

Introdução: O tratamento do câncer pode envolver a utilização de quimioterápicos e outros medicamentos, deixando o paciente exposto a interações medicamentosas (IM) e reações adversas (RAM). A detecção precoce destes problemas e o manejo é extremamente importante. **Objetivo:** Analisar os tratamentos quimioterápicos adjuvantes que vêm sendo adotados para o tratamento do câncer de ovário e propor estratégias que podem ser adotadas para o cuidado farmacêutico a este paciente. Desenvolver um instrumento que auxilie no cuidado farmacêutico a pacientes oncológicos, bem como uso da acupuntura no manejo de reações adversas medicamentosas. **Metodologia:** Inicialmente, foi realizada uma revisão integrativa utilizando a plataforma capes sobre os tratamentos do câncer de ovário. Também, foi desenvolvido um formulário contendo questões relacionadas ao tratamento, seguida de entrevista com pacientes e análise dos resultados. Por fim, investigou a contribuição da acupuntura para o manejo das RAM. **Resultados:** Foi identificado na revisão integrativa que os pacientes faziam a quimioterapia convencional associado a bevacizumabe, indol-3-carbinol, epigalocatequina-3-galato, pegfilgrastin e/ou filgrastin, vígil, lisado de tumor oxidado autólogo (OC-DC) e vacina de dez peptídeos (PEP-DC), everolimo e letrozol, todos os estudos demonstraram alguma melhora para a paciente. Com a utilização do instrumento de coleta proposto, foi identificado que maioria dos pacientes incluídos no estudo tiveram diagnóstico tardio e a quimioterapia teve finalidade paliativa, sendo que a maioria apresentava comorbidades, em especial diabetes e hipertensão arterial. Em relação as IM, foram observadas interações moderadas a graves e RAM graves (leucopenia, neutropenia) e moderadas (hemoglobinemia, náuseas e vômitos, diarreia, tontura, alopecia, anorexia, astenia,). As principais estratégias de intervenções inclusão de medicamento e suplemento alimentar, orientação de estratégias para redução de náuseas e vômitos e manejo da diarreia em domicílio, orientações gerais. Em relação ao uso da acupuntura no manejo das RAM, observou-se beneficio, principalmente, para náuseas e vômitos. **Conclusão:** Que o instrumento desenvolvido foi eficiente para a detecção de IM e RAM, e pode ser usado durante a consulta farmacêutica. Uma estratégia valiosa para o manejo das RAM relacionadas aos quimioterápicos é a acupuntura.

Palavras-Chave: Câncer; Quimioterapia; Interações Medicamentosas; Reações Adversas Medicamentosas; Acupuntura; Cuidado Farmacêutico.

PHARMACEUTICAL CARE FOR ONCOLOGICAL PATIENTS AND THE INSERTION OF ACUPUNCTURE IN THE MANAGEMENT OF ADVERSE DRUG REACTIONS.**Mendes, F.S.B.¹; Dolabela, M.F.¹**¹Programa de Pós-Graduação em Assistência Farmaceutica, Univerisdade Federal do Para.

Introduction: Cancer treatment may involve the use of chemotherapy and other drugs, leaving the patient exposed to drug interactions (IM) and adverse reactions (ADR). Early detection of these problems and management is extremely important. **Objective:** To analyze the adjuvant chemotherapy treatments that have been adopted for the treatment of ovarian cancer and to propose strategies that can be adopted for the pharmaceutical care of this patient. Develop an instrument that assists in pharmaceutical care for cancer patients, as well as the use of acupuncture in the management of adverse drug reactions. **Methodology:** Initially, an integrative review was carried out using the capes platform on ovarian cancer treatments. Also, a form was developed containing questions related to the treatment, followed by an interview with patients and analysis of the results. Finally, it investigated the contribution of acupuncture to the management of ADRs. **Results:** It was identified in the integrative review that patients were undergoing conventional chemotherapy associated with bevacizumab, indole-3-carbinol, epigallocatechin-3-gallate, pegfilgrastin and/or filgrastin, vigil, autologous oxidized tumor lysate (OC-DC) and vaccine of ten peptides (PEP-DC), everolimus and letrozole, all studies showed some improvement for the patient. With the use of the proposed collection instrument, it was identified that most patients included in the study had a late diagnosis and chemotherapy had a palliative purpose, and the majority had comorbidities, especially diabetes and arterial hypertension. Regarding DI, moderate to severe interactions and severe (leukopenia, neutropenia) and moderate (hemoglobinemia, nausea and vomiting, diarrhea, dizziness, alopecia, anorexia, asthenia) were observed. The main intervention strategies include medication and food supplements, guidance on strategies to reduce nausea and vomiting and management of diarrhea at home, general guidelines. Regarding the use of acupuncture in the management of ADRs, benefits were observed, mainly for nausea and vomiting. **Conclusion:** That the instrument developed was efficient for the detection of DI and ADR, and can be used during the pharmaceutical consultation. A valuable strategy for the management of chemotherapeutic-related ADRs is acupuncture.

Key words: Cancer; Chemotherapy; Drug interactions; Adverse Drug Reactions; Acupuncture; Pharmaceutical Care.

Câncer abrange mais de 100 diferentes tipos de doenças malignas que têm em comum o crescimento desordenado de células, podendo invadir tecidos adjacentes ou órgãos a distância (INCA, 2021), sendo uma das quatro principais causas de morte prematura (antes dos 70 anos de idade) na maioria dos países (BRAY, 2018). No Brasil, estima-se para cada ano do triênio 2020-2022 tenha ocorrido 625 mil casos novos de câncer.

A quimioterapia antineoplásica é amplamente utilizada para o tratamento de diferentes tipos tumorais (INCA, 2021), sendo o principal objetivo destruir as células tumorais e preservar as normais, porém a seletividade é relativamente baixa. Frequentemente, podem ocasionar eventos adversos imediatos como náuseas e vômitos. Outros podem ocorrer após um período de administração, como exemplo a alopecia. Ainda podem ocorrer a toxicidade mais tardiamente para os sistemas nervoso, cardiovascular, excretor e respiratório. Enfatiza-se então que as reações adversas têm grande influência sobre a não aceitação do tratamento pelo paciente e também provoca interferências na efetividade, visto que a severidade destes problemas pode levar a suspensão temporária do tratamento (NOGUEIRA et al., 2016).

Durante o tratamento medicamentoso deve-se garantir a segurança do paciente, tornando-se essencial a identificação das interações medicamentosas, possíveis RAM que podem ocasionar e os seus riscos potenciais (MCDONNELL *et al*, 2002), bem como traçar estratégias de intervenções. O farmacêutico pode dar valiosa contribuição para a detecção precoce das interações medicamentosas, bem como de RAM e nas possíveis intervenções. Neste contexto, é importante elaborar instrumentos que o auxiliem, durante a consulta farmacêutica, a investigação destes problemas.

Muitas vezes, o tratamento dos eventos adversos é realizado adicionando novos medicamentos, que podem gerar novas reações adversas, podendo levar a cascata da prescrição e elevando o risco de dano (BOYLE, NAGANATHAN & CUMMING, 2010). A busca de alternativas terapêuticas não medicamentosas pode contribuir para o tratamento do evento adverso e reduzir o risco relacionado a cascata da prescrição, podendo ser adotado uma prática integrativa e complementar (MENIN & ORSO, 2020).

As práticas integrativas e complementares (PICs) são práticas terapêuticas pautadas em um modelo de saúde, normalmente bioenergético/vitalista em sobreposição ao modelo biomédico/maquinista, que podem ser usadas em conjunto com o tratamento alopático. Estas terapias são utilizadas na perspectiva de promover o cuidado integral por meio da busca de mecanismos naturais para prevenir agravos ou doenças e recuperar a saúde, fortalecendo o vínculo terapêutico e integrando o ser humano ao meio ambiente e a sociedade (BRASIL, 2015).

Alguns estudos tem mostrado que a acupuntura pode contribuir para o tratamento dos eventos adversos (GREENLE *et al.*, 2017; ZHANG *et al.*, 2021; HAN *et al.*, 2021; HADDAD & PALESH, 2014; GARCIA *et al.*, 2013; GARCIA *et al.*, 2018). A acupuntura tem como objetivo restaurar o equilíbrio dos canais meridianos, sendo que os chineses consideram que nosso corpo possui uma energia vital denominada Qi. De acordo com o pensamento oriental, a vida se faz a partir de uma energia primordial chamada C'hi ou Qi, que se condensa e se dispersa ininterruptamente num movimento rítmico e cíclico. Esta energia potencializadora da vida opera em duas forças energéticas opostas e, ao mesmo tempo, complementares, as polaridades Yin (negativas) e Yang (positivas). Estas duas forças regem a estrutura e funcionalidade de todos os órgãos e sistemas corporais do ser humano, controlando e coordenando, inclusive, processos mentais e emocionais (TEIXEIRA, 2010).

Para O'Regan & Filshie, a crescente busca pela acupuntura relaciona-se com uma necessidade não satisfeita pela medicina convencional, especialmente pela toxicidade associada com o tratamento oncológico. Segundo os autores, a acupuntura é uma forma eficaz, segura e de baixo custo, que contribui para o autocuidado e reduz o uso de medicações, além de apresentar grande potencial nos cuidados paliativos. Geralmente os estudos que avaliam o efeito da acupuntura na oncologia são realizados no manejo da sintomatologia da doença, variando com o tipo de tumor e também no controle dos sintomas adversos do tratamento oncológico. A OMS orienta para a importância de integração dos tratamentos tradicionais nos sistemas nacionais de saúde e recomenda a investigação a fim de proporcionar maior segurança, eficácia e qualidade, assim como o uso racional por profissionais e pacientes.

De modo geral o profissional farmacêutico é o responsável pela eficiência do cuidado ao paciente com câncer, onde resultam decisões e ações, assim contribuindo nos resultados clínicos, como: no progresso do tratamento da dor; na atenuação de reações adversas, erros relacionados aos fármacos, na redução de internações e na melhor da qualidade de vida em geral. (HAZIN, 2016). O acompanhamento do farmacêutico é uma arma importante para a redução de erros na medicação e no tratamento, tornando o tratamento mais eficaz garantindo que a terapia medicamentosa esteja devidamente ajustada, sendo mais eficaz, seguro e conveniente para os pacientes (OLIBONI, 2009).

A busca pela recuperação dos pacientes em tratamento oncológico abrange não somente a medicina convencional, mas também as PICS, uma vez que estimular meios alternativos efetivos que diminuam esses efeitos é uma ferramenta de grande relevância no manejo de reações adversas relacionadas a quimioterapia (LEITE *et al.*, 2018). Diante das neoplasias malignas, a acupuntura exerce um papel adjuvante no controle de sinais e sintomas que estejam associados não somente ao câncer, como é o caso da dor

oncológica, mas também aos efeitos secundários do tratamento antineoplásico comuns em pacientes submetidos à quimioterapia para diversas neoplasias malignas (CHIEN, 2013).

Diante do exposto será apresentado na presente dissertação o primeiro artigo com a revisão integrativa sobre tratamentos quimioterápicos adjuvantes que vêm sendo adotados para o tratamento do câncer de ovário, já o segundo artigo será apresentado uma ferramenta de coleta de dados para conduzir o cuidado farmacêutico aos pacientes oncológicos de uma maneira mais eficiente, e diante dos resultados encontrados foi desenvolvido o capítulo de livro como produto do mestrado com a proposta da utilização da acupuntura no manejo das reações adversas a quimioterapia.

2.1. Objetivo geral

Desenvolver um instrumento que auxilie no cuidado farmacêutico a pacientes oncológicos

2.2. Objetivos específicos

- A revisão integrativa teve como objetivo analisar os tratamentos quimioterápicos adjuvantes que vêm sendo adotados para o tratamento do câncer de ovário. Bem como, propor estratégias que podem ser adotadas para o cuidado farmacêutico a este paciente.
 - O estudo do artigo 2 relatou as Reações Adversas a Medicamentos apresentadas por pacientes em quimioterapia (QT) e propôs estratégias de intervenções, utilizando uma ferramenta desenvolvida pelas autoras.
 - O objetivo do produto técnico foi investigar o uso da acupuntura para o tratamento de eventos adversos em pacientes com câncer.
-

Aceito para publicação/Publicado ao 17/12/2021/ na Revista Research, Society and Development

Quimioterapia adjuvante para o tratamento do câncer de ovário e o cuidado farmacêutico: uma revisão integrativa

Orcid 1: <https://orcid.org/0000-0003-4289-7680>

Orcid 2: <https://orcid.org/0000-0003-0804-5804>

Adjuvant chemotherapy for the treatment of ovarian cancer and pharmaceutical care: an integrative review

Quimioterapia adjuvante para el tratamiento del cáncer de ovario y la atención farmacéutica: una revisión integradora

Resumo

Este estudo teve como objetivo analisar os tratamentos quimioterápicos adjuvantes que vêm sendo adotados para o tratamento do câncer de ovário. Bem como, propor estratégias que podem ser adotadas para o cuidado farmacêutico a este paciente. Inicialmente, foi buscado os artigos na plataforma Capes, sendo incluídos artigos revisados por pares, publicados entre 2016 a 2021 e utilizado os seguintes termos: “pharmaceutical care protocol and câncer ovary and chemotherapy adjuvante”. Foram encontrados 125 artigos e procedeu a leitura dos títulos e resumos, sendo que somente 10 artigos tiveram relação com o tema do trabalho e 7 trabalhos foram incluídos no estudo. Estes artigos, os pacientes faziam a quimioterapia convencional associado a bevacizumabe, indol-3-carbinol, epigalocatequina-3-galato, pegfilgrastin e/ou filgrastin, vígil, lisado de tumor oxidado autólogo (OC-DC) e vacina de dez peptídeos (PEP-DC), everolimo e letrozol. Os estudos demonstraram respectivamente: aumento da sobrevida livre de doença, porém é necessário mais estudos devido algumas controversas; ausência de toxicidade que exigisse alteração no regime de terapia padrão; que ao pacientes com maior pontuação de AIVD tem maior probabilidade de completar 4 ciclos de quimioterapia e menos probabilidade de apresentar toxicidade de grau 3 ou superior; melhora da resposta imune; a segurança, bem como alteração na sobrevida; uma taxa de PFS promissora, sendo que 47% teve 12 semanas e toxicidade leve. Também, o desenvolvimento de formulação Nanopartículas de Paclitaxel-LDE (lipídeos não proteicos- PTX-LDE) levou uma melhora na resposta para o câncer de ovário. O papel do farmacêutico na equipe multiprofissional é muito importante, pois envolve o acompanhamento clínico do paciente, a prevenção de agravos a saúde da equipe devido a exposição aos quimioterápicos, a manipulação dos fármacos e detecção dos problemas relacionados aos medicamentos. Em síntese, ainda são escassos os estudos que visem a busca de alternativas terapêuticas mais eficazes para o tratamento do câncer de ovário.

Palavras-chave: Câncer de ovário; Quimioterapia adjuvante; Cuidado farmacêutico.

Abstract

This study aimed to analyze the adjuvant chemotherapy treatments that have been adopted for the treatment of ovarian cancer. As well as, propose strategies that can be adopted for the pharmaceutical care of this patient. Initially, articles were searched on the Capes

platform, including peer-reviewed articles, published between 2016 and 2021 and using the following terms: “pharmaceutical care protocol and ovary cancer and adjuvant chemotherapy”. 125 articles were found and the titles and abstracts were read, with only 10 articles related to the theme of the work and 7 works were included in the study. In these articles, patients underwent conventional chemotherapy associated with indole-3-carbinol, epigallocatechin-3-gallate, pegfilgrastin, filgrastin, vigil, autologous oxidized tumor lysate (OC-DC), ten-peptide vaccine (PEP-DC), everolimus and letrozole, with an improvement in the response to treatment of ovarian cancer, with no increase in toxicity. Also, the development of Paclitaxel-LDE (non-protein lipids-PTX-LDE) Nanoparticles formulation led to an improved response for ovarian cancer. The role of the pharmacist in the multidisciplinary team is very important, as it involves the clinical follow-up of the patient, the prevention of health problems for the team due to exposure to chemotherapy, the handling of drugs and detection of problems related to medications. In summary, studies aimed at finding more effective therapeutic alternatives for the treatment of ovarian cancer are still scarce.

Keywords: Ovary cancer; Adjuvant chemotherapy; pharmaceutical care

Resumen

Este estudio tuvo como objetivo analizar los tratamientos de quimioterapia adyuvante que se han adoptado para el tratamiento del cáncer de ovario. Así como, proponer estrategias que se puedan adoptar para la atención farmacéutica de este paciente. Inicialmente, se buscaron artículos en la plataforma Capes, incluidos artículos revisados por pares, publicados entre 2016 y 2021 y utilizando los siguientes términos: “protocolo de atención farmacéutica y cáncer de ovario y quimioterapia adyuvante”. Se encontraron 125 artículos y se leyeron los títulos y resúmenes, con solo 10 artículos relacionados con la temática del trabajo y se incluyeron 7 trabajos en el estudio. En estos artículos, los pacientes se sometieron a quimioterapia convencional asociada a indol-3-carbinol, epigallocatequina-3-galato, pegfilgrastina, filgrastina, vigil, lisado tumoral oxidado autólogo (OC-DC), vacuna de diez péptidos (PEP-DC), everolimus y letrozol, con una mejora en la respuesta al tratamiento del cáncer de ovario, sin aumento de la toxicidad. Además, el desarrollo de la formulación de nanopartículas de paclitaxel-LDE (lípidos no proteicos-PTX-LDE) condujo a una mejor respuesta para el cáncer de ovario. El papel del farmacéutico en el equipo multidisciplinar es muy importante, ya que implica el seguimiento clínico del paciente, la prevención de problemas de salud para el equipo por exposición a quimioterapia, el manejo de fármacos y detección de problemas relacionados con medicamentos. En resumen, aún son escasos los estudios encaminados a encontrar alternativas terapéuticas más eficaces para el tratamiento del cáncer de ovario.

Palabras clave: Cáncer de ovario; Quimioterapia adyuvante; cuidado farmacéutico

1-Introdução

O câncer de ovário é considerado um dos mais letais, pois frequentemente seu diagnóstico é tardio e mulheres. Estima-se que existam mais de 30 tipos diferentes de câncer de ovário, e há variação na incidência e perspectiva em termos dos diferentes tipos. No entanto, os números de óbitos pela doença devem aumentar em até 50% nos próximos anos, tendo sido notificado 207.000 mortes e considerado o sétimo câncer mais comum em mulheres no mundo (World Ovarian Cancer Coalition, 2021).

A idade e susceptibilidade genética são considerados os fatores de risco não modificáveis para o câncer de ovário, sendo que em 10 % dos casos existe o componente genético ou familiar. Algumas mutações deletérias nos genes têm sido relacionadas a este câncer, tais como: BRCA1 no cromossomo 17q12-21 e BRCA2 no cromossomo 13q12-13 (Easton, Ford & Bishop, 2995; Struewing, et al., 1997; Luiz, et al., 2008).

Dependendo do estadiamento e da diferenciação celular, o tratamento do câncer de ovário pode ter o objetivo curativo ou paliativo. O tratamento pode envolver procedimento cirúrgico de citorredução e quimioterápico neoadjuvante ou adjuvante. Em termos de quimioterapia, o tratamento de primeira deste tumor envolve 6 ciclos de carboplatina e paclitaxel (Lawrie, et al., 2015; Jiang, et al., 2017; Brasil, 2019), sendo a adição de outros fármacos, como bevacizumabe, uma importante ferramenta para o tratamento da doença em estágios avançados (Wright, et al., 2016; Rauh-Hain, et al., 2017).

Estudo avaliou a atividade e segurança do uso associado de paclitaxel e carboplatina (PCb) no tratamento neoadjuvante do câncer de mama, sendo avaliado a remissão completa da patologia (pCR) através da ausência de câncer invasivo. Dos 107 pacientes receberam tratamento semanal com PCb por 1 ano, apenas um foi diagnosticado com câncer de mama bilateral. Destes pacientes, 85,2% foram inicialmente diagnosticados com doenças em estágio III e a taxa de resposta clínica foi de 86,1% com taxa de remissão completa de 32,4%. No caso de tratamento neoadjuvante, 19,4% dos pacientes alcançaram pCR. A incidência de neutropenia de grau 3-4 foi de 40,2% e apenas um paciente foi relatado com neutropenia febril. Anemia grave e trombocitopenia ocorreram em 4,7% e 0,9%, respectivamente, dos pacientes. A neuropatia periférica foi frequente, mas nunca grave (Chen, et al., 2010).

Esquemas terapêuticos alternativos têm sido utilizados no tratamento quimioterápico neoadjuvante e adjuvante do câncer de ovário. A quimioterapia neoadjuvante é considerada em situações clínicas em que o diagnóstico é realizado em estágios avançados e a citorredução máxima não puder ser realizada (Moura, et al., 2018). No caso de mulheres com a doença de alto risco (estádios IB e IC graus 2 e 3 e estágio IA grau 3) recomenda-se a utilização da quimioterapia adjuvante, pois metanálise demonstrou maior sobrevida em cinco e sobrevida livre de progressão do que aquelas que não receberam quimioterapia adjuvante (Adams, et al., 2010).

A presente revisão integrativa teve como objetivo analisar os tratamentos quimioterápicos adjuvantes que vêm sendo adotados para o tratamento do câncer de

ovário. Bem como, propor estratégias que podem ser adotadas para o cuidado farmacêutico a este paciente.

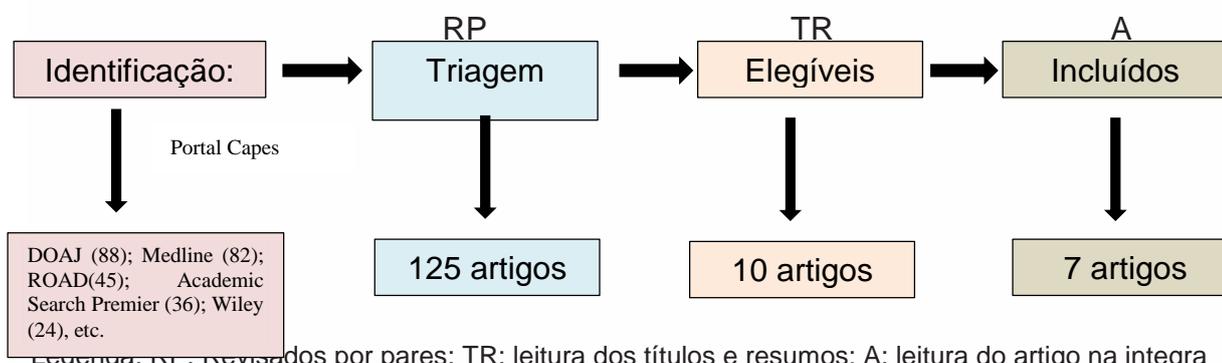
2. Metodologia

Na construção da revisão integrativa foi utilizado o método comparativo, do tipo qualitativo, sendo comparado os resultados dos diferentes estudos relacionados a quimioterapia adjuvante no câncer de ovário (Pereira, et al., 2018). O levantamento bibliográfico foi realizado no portal de periódicos Capes (Cesario, Carneiro & Dolabela, 2020; Cruz, Almeida & Dolabela, 2020), adotando os descritores: *pharmaceutical care protocol and ovary câncer and chemotherapy adjuvante*.

Como critério de inclusão adotou-se: artigos revisados por pares; publicados nos últimos 5 anos; deveriam ser estudos primários; e abordar a quimioterapia adjuvante no tratamento do câncer de ovário. Foram excluídos artigos que abordassem a quimioterapia adjuvante de outros tipos de câncer; relatos de estudos *in vitro* e em animais; artigos de revisão e sem relação ao tema. Também se excluiu artigos que não fossem redigidos em português, inglês e espanhol.

Foram encontrados na busca inicial 155 artigos no total, destes apenas 125 foram revisados por pares. Na primeira etapa, foram lidos os títulos e resumos, sendo excluídos os artigos que não cumpriram os critérios de inclusão, sendo a principal causa de exclusão o tratamento adjuvante de outros tipos de tumores, restando apenas 10 artigos que foram lidos na íntegra e excluídos 3 artigos por utilizarem estudos *in vitro* e/ou em animais. Na segunda etapa, os 7 artigos incluídos foram lidos na íntegra e coletadas as seguintes informações: objetivo, estadiamento, esquema terapêutico adotado e síntese dos resultados. O fluxograma faz a síntese do protocolo adotado neste trabalho (Figura 1).

Figura 1: Fluxograma da seleção dos artigos



Legenda: RP: Revisados por pares; TR: leitura dos títulos e resumos; A: leitura do artigo na íntegra
Fonte: Autor, 2021

3. Resultados e Discussão

Na presente revisão integrativa foram incluídos estudos que avaliaram a toxicidade da quimioterapia (Grazini, et al., 2017), a eficácia (Kiseley, et al., 2018), prolongamento do tempo de sobrevida da paciente com câncer de ovário (del Carmen, et al., 2016; Oh, et al., 2016; Colon-Otelo, et al., 2017) e segurança. Ainda, um estudo avaliou o tratamento com quimioterápicos em portadoras de câncer de ovário e com idade avançada (von Gruenigen, et al., 2017). Por fim, incluiu um artigo que, teoricamente não tinha relação direta com a quimioterapia adjuvante, porém avaliou um aspecto muito importante que é aumento da sobrevida, tendo sido utilizado como estratégia terapêutica a vacina (Tabela 1) (Sarivalasis, et al., 2019).

No câncer de ovário, em geral, o diagnóstico é tardio e a taxa de letalidade é elevada (Sopik, et al., 2015), logo a quimioterapia adjuvante tem como objetivo o prolongamento da sobrevida da paciente (Moura, et al., 2018). Além do tratamento convencional, tendo sido proposto a inclusão de anticorpo monoclonal, bevacizumabe, para ampliar o tempo de sobrevida livre da progressão. A inclusão de bevacizumabe ainda é controversa, pois em estudos randomizados foram obtidos resultados controversos. Em um, onde foram incluídas pacientes em estadiamento de III a IV houve um aumento na sobrevida livre da progressão (Komiya, et al., 2018), enquanto em outro estudo não foi possível detectar esta diferença na sobrevida (Chan, et al., 2016).

O uso associado da carboplatina ao paclitaxel tem sido relacionado a reações adversas hematológicas (anemia, trombocitopenia, neutropenia e neutropenia febril), alopecia, ototoxicidade e neuropatia periférica (du Bois, et al., 2010). Muitas vezes, o desenvolvimento de nova formulação pode contribuir para redução da toxicidade do medicamento (Graziani, et al., 2017). Também, estudar novos esquemas terapêuticos é importante (Colon-Otero, et al., 2017).

Tabela 1: Artigos incluídos e seus objetivos

Referências	Objetivos dos artigos
1. Graziani, S.R., et al. Phase II study of paclitaxel associated with lipid core nanoparticles (LDE) as third-line treatment of patients with epithelial ovarian carcinoma. <i>Med Oncol.</i> , v.34, p.151, 2017	O estudo de fase II avaliou a toxicidade paclitaxel associada com nanopartículas com núcleo lipídico (LDE) em pacientes com câncer de ovário
2. Kiselev, V.I. et al. A new promising way of maintenance therapy in advanced ovarian cancer: a comparative clinical study. <i>BMC Cancer</i> , v.18, p.904, 2018	Avaliar a eficácia da terapia de manutenção de cinco anos com indol-3-carbinol (I3C), bem como I3C e epigallocatequina-3-galato (EGCG) conduzido antes, durante e após o tratamento combinado em comparação com o tratamento combinado sozinho no câncer de ovário avançado.
3. von Gruenigen, V.E., et al. Chemotherapy completion in elderly women with ovarian, primary peritoneal or fallopian tube cancer – An NRG oncology/Gynecologic Oncology Group study. <i>Gynecologic Oncology</i> , v.144, p.459-467, 2017.	Explorar a associação entre as Atividades Instrumentais de Vida Diária pré-tratamento (AIVD) e a capacidade do paciente de completar 4 ciclos de quimioterapia sem redução da dose ou atraso no tratamento de N7 dias para pacientes com 70 anos e mais velhos com câncer primário de ovário, peritoneal ou trompa de Falópio. Os objetivos secundários incluíram explorar se idade, medidas geriátricas e resultados relacionados ao paciente (PROs) foram correlacionados com toxicidade ou conclusão da quimioterapia.
4. Oh, J., et al. Phase II study of Vigil® DNA engineered immunotherapy as maintenance in advanced stage ovarian cancer. <i>Gynecologic Oncology</i> , v.143, p. 504-510, 2016.	Demonstrar o prolongamento da Sobrevida Livre de Recorrência com manutenção de Vigil em pacientes com câncer de ovário nos estágios III / IV atingindo completa resposta clínica (cCR) seguir a gestão da linha de frente; portanto, com doença residual mínima (MRD).
5. Sarivalasis, A., et al. A Phase I/II trial comparing autologous dendritic cell vaccine pulsed either with personalized peptides (PEP-DC) or with tumor lysate (OC-DC) in patients with advanced high-grade ovarian serous carcinoma. <i>J Transl Med.</i> , v.17, p.391, 2019	O objetivo do estudo randomizado de fase I / II em pacientes com câncer de ovário avançado é comparar a imunogenicidade e avaliar a segurança e viabilidade de duas vacinas personalizadas de células dendríticas (DC).
6. del Carmen, M. G., et al. Phase I/II Study of Carboplatin and Pralatrexate in Patients with Recurrent Platinum Sensitive	Relatar a dose máxima tolerada de pralatrexato associada a carboplatina e a taxa de resposta. Os objetivos secundários incluíram a medição de sobrevida livre de progressão e

Ovarian, Fallopian Tube or Primary Peritoneal Cancer. *Cancer*, v. 122, n.21, p.3297-3306, 2016

7. Colon-Otero, G. et al. Phase 2 trial of everolimus and letrozole in relapsed estrogen receptor-positive high-grade ovarian cancers. *Gynecologic Oncology*, v.146, p. 64-68, 2017

sobrevida global, avaliação das toxicidades do tratamento e caracterização de PK deste regime.

Avaliar o potencial benefício clínico da combinação de Inibidores de Aromatase e everolimus em ER-positivo câncer de ovário em um ensaio clínico de fase 2 com o objetivo primário taxa de Sobrevida Livre de Progressão (PFS) de 12 semanas.

Fonte: Autores

Estudo demonstrou a presença de receptores de LDL nas células tumorais de ovário, estes receptores estão envolvidos na captação de nanopartículas núcleo lipídico não proteico (LDE). Além disso, receptores LRP-1 também estão presentes nas células tumorais e têm a capacidade de internalizar LDL nativo (Strickland, Kounnas & Argraves, 1995; Herz & Strickland, 2001) e paclitaxel (PTX) transportado em núcleo de lipídeo não proteico nanopartículas (LDE; PTX-LDE). Logo, o desenvolvimento da formulação pode contribuir para ampliar a captação do fármaco pelo tumor (Graziani, et al., 2017).

A toxicidade dos quimioterápicos utilizados no tratamento do câncer de ovário tem sido relatada, sendo importante a busca de medicamentos com menor potencial tóxico. Em relação à toxicidade PTX-LDE (dose usual= 175 mg / m², aos 14 pacientes, totalizando 74 ciclos) não foram observadas alterações clínicas significativas e sugestivas de efeitos tóxicos, também não houve alterações laboratoriais (Tabela 2) (Graziani, et al., 2017). As toxicidades das formulações PTX padrão, nas quais o óleo de rícino polioxietilado é usado como veículo, consistem principalmente em mielotoxicidade, especialmente neutropenia (Maier et al., 1997), bem como mucosite (Raber-Durlacher, et al., 2000), arritmias ventriculares, bradicardia e bloqueios de condução (Arbuck, et al., 1993), reações de hipersensibilidade, como dispneia, urticária e a hipotensão arterial estão relacionada ao veículo e não à PTX (Weiss, et al., 1990).

A ausência de toxicidade clínica e laboratorial aumenta a possibilidade da utilização de doses mais elevadas PTX veiculada na LDE com o objetivo de aumentar a PFS, bem como elevar a tolerabilidade ao tratamento. Outro estudo utilizou o mesmo medicamento para o tratamento do câncer de mama avançado, na dose de 250 mg / m² / 3 em 3 semanas e não se observou efeitos tóxicos (Graziani, et al., 2017).

Outro estudo avaliou a eficácia da associação de indol-3-carbinol (I3C) e/ou epigallocatequina-3-galato (EGCG) carboplatina/paclitaxel (quimioterapia neoadjuvante, citorredução e adjuvante), sendo que estas associações contribuíram com a elevação da sobrevida dos pacientes. Estas associações ainda contribuíram para a melhoria da qualidade de vida e da capacidade funcional dos pacientes. A administração de I3C e EGCG não afetou negativamente a condição geral dos pacientes e não causar quaisquer eventos adversos adicionais (EAs) além do causados pela administração de drogas quimioterápicas padrão. Não houve EAs exigindo redução no padrão dosagens de quimioterapia ou quaisquer alterações no regime de terapia padrão e / ou de manutenção. Não houve casos de descontinuação, ou alteração do recomendado dosagens de fármacos

contendo I3C e EGCG e nenhuma morte relacionada ao tratamento (Tabela 2) (Kiselev, et al., 2018).

Os produtos naturais I3C e EGCG suprimem a proliferação de células tumorais, induzindo seletivamente a parada do ciclo celular e a apoptose. Estudo demonstrou a atividade antiangiogênica, antimigratória, antimetastática, antiinflamatória e antioxidante. I3C e o metabolito 3,3'-diindolylmetano (DIM) ligam aos receptores de hidrocarbonetos de arila, que tem sido relacionado ao desenvolvimento do câncer. Estes compostos ainda alteram o metabolismo de xenobiótico e estrogênio, melhorando a razão 2-hidroxiestrone / 16 α -hidroxiestrone no sangue e tecidos dependentes de estrogênio. I3C, DIM e EGCG também têm atividade antitumoral epigenética inibindo as principais enzimas como DNA metiltransferase (Fang, et al., 2003; Haefele, et al., 2007; Lyn-Cook, et al., 2010; Wu, et al., 2013) e histona desacetilase (Li, Li & Guo, 2010; Pandey, Shukla & Gupta, 2010; Beaver, et al., 2012). O EGCG é considerado promissor, com atividade epigenética de desmetilação de DNA comparável aos atuais medicamentos aprovados pela FDA (Li & Tollefsbol, 2010). I3C, DIM e EGCG podem modular perfis de expressão de miRNA não codificantes, levando a inibição do crescimento de células tumorais, indução de apoptose, reversão da transição epitelial-mesenquimal, ou aumento da eficácia de terapias convencionais contra o câncer (Li, et al., 2010).

Outro estudo avaliou o tratamento do câncer de ovário com apenas a terapia padrão (Carboplatina e paclitaxel) e associada Pegfilgrastin (CP) ou a Filgrastin (G-CFS) em pacientes geriátricas (Tabela 2) (von Gruenigen, et al., 2017). A maioria dos estudos de tratamentos medicamentosos não incluem pacientes idosas, que podem apresentar resposta ao tratamento diferente a do adulto. Logo, estudos clínicos envolvendo idosas é muito importante para avaliar a resposta e possíveis eventos adversos (Hurria, et al., 2011; Dale, et al., 2012; Hurria, Naylor & Cohen, 2013; Hurria, et al., 2014; Hurria, et al., 2015; von Gruenigen, et al., 2017).

A avaliação do tratamento quimioterápicos na geriátrica deve incluir uma avaliação do estado funcional, condições comorbidades presentes nesta etapa da vida, estado psicológico, suporte social, estado nutricional e cognição (Wildiers, et al., 2014; von Gruenigen, et al., 2017). Na avaliação do estado funcional precisa inclui a capacidade do paciente de realizar atividades instrumentais de vida diária (AIVD), que são habilidades de autocuidado que permitem o funcionamento independente dentro da comunidade e atividades de vida diária (AVD) e habilidades básicas de autocuidado, como a capacidade

de tomar banho e se vestir. Para tais avaliações podem ser usadas o questionário PRO, onde as respostas são coletadas diretamente do paciente (Deshpande, et al., 2011; von Gruenigen, et al., 2017), sendo considerados os sintomas apresentados, estado funcional e a qualidade de vida (QV) (von Gruenigen, et al., 2017).

No estudo com mulheres com mais 70 anos, as pacientes no grupo CP, tratadas com carboplatina + Paclitaxel + Pegfilgrastin, apresentaram escores basais de AIVD mais altos. A pontuação de AIVD de base parece não estar associada com conclusão de 4 ciclos de quimioterapia sem redução da dose ou atrasos, porém teve relação com a redução da toxicidade. Após o ajuste para o regime de quimioterapia, AIVD também foi associado à sobrevida global para pacientes que receberam CP. Em síntese, os pacientes com maior pontuação de AIVD tem maior probabilidade de completar 4 ciclos de quimioterapia e menos probabilidade de apresentar toxicidade de grau 3 ou superior (Tabela 2) (von Gruenigen, et al., 2017).

A Pegfilgrastin é um fator de crescimento de leucócito, aprovado pelo FDA para diminuir a incidência de infecção em pacientes com neutropenia febril e com doenças malignas não mieloides em tratamento com mielossupressores. Também, este medicamento é indicado para aumentar a sobrevida em pacientes expostos agudamente a mielossupressores e radiação. Estudo randomizado, duplo-cego, de fase 3 comparou uma única dose fixa de 6 mg de Pegfilgrastin, administrada uma vez por ciclo de quimioterapia com injeções diárias de Filgrastin, sendo a pegfilgratin tão eficaz quanto diariamente Filgrastin para o tratamento da neutropenia em pacientes de alto risco (Green, 2011).

Tabela 2: Estadiamento do câncer, tratamento utilizado e síntese dos resultados

nº Estadiamento dos pacientes incluídos	Tratamento	Síntese dos resultados
1 CEORDP	Grupo 1: Nanopartículas de Paclitaxel-LDE (lipídeos não proteicos- PTX-LDE) Monitorados com: exames de imagens e bioquímicos	Grupo 1: 74 ciclos sem toxicidade; sobrevida livre de progressão média (PFS)= 3,0 meses. E; 4 a PFS foi de 6 meses; em 2 a FPS 1 ano; menos 4 entre 14 pacientes tiveram parada do tumor pelo tratamento e benefício.
2 Estágio III a IV Câncer de ovário	<p>Grupo 1: 200 mg de indol-3-carbinol (I3C) (VO, 2x/dia), por 5 anos+ carboplatina-paclitaxel (Ciclos de 2 a 3 semanas)- quimioterapia neoadjuvante, citorredução e adjuvante</p> <p>Grupo 2: 200 mg de I3C (VO, 2x ao dia) + 200 mg de epigallocatequina-3-galato (EGCG) (VO/2x/dia), por 5 anos+ carboplatina-paclitaxel (Ciclos de 2 a 3 semanas)- quimioterapia neoadjuvante, citorredução e adjuvante;</p> <p>Grupo 3: 200 mg de I3C + 200 mg de EGCG (VO, 2x ao dia) + carboplatina-paclitaxel (quimioterapia neoadjuvante, citorredução e adjuvante de longo prazo (ciclos 2 a 3 meses)</p> <p>Grupo 4: carboplatina-paclitaxel (Ciclos de 2 a 3 semanas)- citorredução e quimioterapia adjuvante</p> <p>Grupos 5: carboplatina-paclitaxel (Ciclos de 2 a 3 semanas)- quimioterapia neoadjuvante, citorredução e adjuvante</p>	<p>PFS: grupo 1= 42,5 meses; grupos 2= 48,5; grupo 3= 34,5 meses; grupo 4= 22 meses; grupo 5 = 22 meses</p> <p>Sobrevida geral OS: grupo 1= 60 meses; grupos 2 e 3= 46 meses; grupo 4= 44 meses; grupo 5 =39 meses</p> <p>Associação carboplatina-paclitaxel (Ciclos de 2 a 3 semanas)- quimioterapia neoadjuvante, citorredução e adjuvante associada ao I3C por longo prazo de administração parece ser promissora</p>
3 ≥70 anos estágio CEO I-IV,	Grupo CP: carboplatina + Paclitaxel + Pegfilgrastin (por 3 semanas)	CP= 92% completaram 4 ciclos, mais reações adversas (neutropenia, anemia, diarreia e desidratação); 4 óbitos (1 problema cardíaco e 1 aspiração); escores basais de

- peritônio ou trompa de Falópio. Grupo G-CSF: Carboplatina + Paclitaxel + Filgrastin (por 3 semanas)
Grupo C: Carboplatina (ciclos de 3 semanas)
 Neoadjuvantes (4 ciclos)+ citorredução cirúrgica (para pacientes que não tiveram cirurgia) e / ou adjuvante
- 4 Estágios III / IV CEO, câncer de falópio ou câncer peritoneal primário **Grupo 1** (31 pacientes): citorredução cirúrgica e adjuvante carboplatina / paclitaxel ou neoadjuvante+ Vigil (1.0×10^7 células/Intradérmica /mês por 4 e 12 doses
 Monitorado (mensal): função hematológica, enzimas hepáticas, função renal e eletrólitos, função imune em série, incluindo ELISPOT, função da célula mononuclear e células tumorais (início, antes da injeção Vigil e nos meses 2, 4, 6 e EOT).
Grupo 2 (11 pacientes): citorredução cirúrgica e adjuvante carboplatina / paclitaxel ou neoadjuvante
- 5 Câncer de ovário seroso de alto grau (HGSOC) estágio III ou IV Citorredução + quimioterapia
 Grupo 1: lisado de tumor oxidado autólogo (OC-DC)
 Grupo 2: OC-DC +vacina dez peptídeos (PEP-DC)
- 6 Câncer recorrente de ovário, trompa de Falópio ou peritoneal **Fase I:**dose fixa de carboplatina (i.v.) + dose crescente de pralatrexato (i.v.), ao longo de 30-60 minutos a cada 28 dias). Dose inicial de pralatrexato= 30 mg/m^2 , nos dias 1 e 15, escalonado por 15
- atividades do dia-a-dia (AIVD) mais altos; redução da dose foi associado a conclusão de 4 ciclos e razão de chances (OR) de toxicidade grau 3+
 C= 75% completaram 4 ciclos; anemia e trombocitopenia foram relatadas; 3 óbitos devido a progressão da doença;
- Grupo 1:** nenhuma toxicidade \geq Grau 3 relacionada ao produto foi observada. Indução de células T ativadas contra tumor autólogo individual pré-processado Vigil em comparação com o pré-Vigil linha de base usando resposta ELISPOT de IFN γ (30/31 ELISPOT negativo pré-vigília a 31/31 ELISPOT positivo pós-vigília, mediana 134 pontos). RFS= média de 826 dias / mediana de 604 dias no braço Vigil
Grupo 2: RFS= média de 481 dias / mediana de 377 dias
- Pré-tratamento com OC-DC seguida vacinação PEP-DC parece induzir a propagação do epítipo, a resposta imune contra ampla gama de antígenos específicos do paciente e para melhorar clones pré-existentes de células T específicas do NeoAg.
Fase I: 25/ 30 pacientes apresentaram eventos adversos; 4 pacientes foram de grau 3 e 2 tiveram neutropenia febril e reação de hipersensibilidade
Fase II: 15/20 pacientes apresentaram eventos adversos; 1 paciente trombocitopenia grau 3; 1 neutropenia febril; 1

<p>7 Recidiva mensurável de ovário ER, trompa de Falópio ou carcinomas peritoneais primários.</p>	<p>mg/m² no ciclo completo Dose máxima administrada ou a toxicidade limitante da dose (DLT) foi avaliada.</p> <p>Fase II: foi definida como um nível de dose sob DLT e anotada como o máximo dose tolerada (MTD). As toxicidades foram classificadas usando as escalas National Cancer Institute (NCI) Common Terminology Criteria for Advse Eventos versão 4.0</p> <p>Grupo intervenção: everolimo (10 mg VO/dia) + letrozol (2,5 mg, VO/dia). Ocorrência da doença progressão ou desenvolvimento de toxicidade: redução da dose do everolimo para 5mg ou 2,5mg em caso de toxicidade 3 ou grave</p>	<p>reação de hipersensibilidade. A redução da dose, reduziu a neutropenia.</p> <p>Grupo intervenção: PFS 47% mediano de 3,9 meses, PFS de 6 meses de 32%; 3 pacientes estavam vivos em 18,6 meses; 3 (16%) resposta parcial confirmada; nenhum teve resposta completa; 7s (37%) estabilização da doença com controle de 53%; 4 (21%) redução da doença em 50%; 4resposta parcial à terapia; 2 tiveram uma melhor resposta de doença estável; 12 pacientes (63%):pelo menos 1 toxicidade grau 3 ou piora do evento adverso (AE); 3 pacientes (16%) grau 4 ou piora de AE; 3 pacientes diminuição de neutrófilos de grau 4, 1 anemia de grau 4 e diminuição de leucócitos de grau 4, 1de grau 5 não relacionado ao tratamento. AEs de grau 3 (10% dos pacientes):dor abdominal (16%), intestino delgado obstrução (16%), mucosite oral (11%) e anemia (11%).</p>
---	--	--

1- Graziani, et al., 2017; 2-Kiselev, et al., 2018; 3-von Gruenigen, et al., 2016; 4- Oh, et al., 2016; 5-Sarivalasis, et al., 2019; 6-del Carmen, et al., 2016; 7-Colon-Otero, et al., 2017

Estudo preliminar em pacientes com câncer ovariano tem demonstrado que este é imunogênico e são apropriados para abordagens imunomediadas (Kandalaft, et al., 2011), como pelo Vigil. Aumentos significativos em TGF β 1 foram observados em ambos os tecidos de câncer de ovário primário e recorrente (Bristow, et al., 1999) e a presença de proteínas imunossupressoras intrínsecas, como TGF β , pode trazer benefícios clínicos. Vigil® Ovarian (gemogenovatucl- T), incorporando o cDNA rhGMCSF (fator de estimulação de colônia de granulócitos-macrófagos humanos recombinantes) e o shRNA bifuncional (ácido ribonucléico em grampo curto; uma nova fração de interferência de RNA) visando furina (para bloquear furina conversão mediada de pró-proteínas TGF β em TGF β 1 e β 2 ativos, imunossupressores). Além disso, usando tecido tumoral autólogo, Vigil (vacina) fornece a matriz completa do antígeno específico do tumor dentro do células do próprio paciente, e estudo de Fase I em pacientes com tumor sólido, incluindo pacientes com câncer de ovário demonstrou segurança marcante da imunoterapia Vigil (Senzer, et al., 2012). Acompanhamento de longo prazo, em pacientes tratados com esta vacina, demonstrou a segurança, bem como alteração na sobrevida (Senzer, et al., 2013).

Estudo realizado em pacientes com câncer de ovário em quimioterapia convencional e receberam Vigil demonstrou prolongamento de sobrevida livre de recorrência (RFS) e com doença residual mínima (MRD). Em conjunto com a segurança demonstrada, a alta taxa de indução de ativação de células T e a correlação com a melhora no RFS justifica uma avaliação adicional de Fase II / III do Vigil (Tabela 2) (Oh, et al., 2016).

Outro estudo avaliou a contribuição da vacinação para gerar uma nova resposta antitumoral e amplificar uma resposta imune existente. Estudo demonstrou a importância do uso do lisado de tumor oxidado autólogo (OC-DC), seguida da vacina dez peptídeos (PEP-DC) (Tabela 2). Vacinas contra o câncer baseadas em NeoAgs têm a vantagem de ser mais específico para o tumor, reduzindo o potencial de tolerância imunológica e induzindo imunogenicidade robusta (Sarivalasis, et al., 2019). Peptídeos de neoantígeno (NeoAg) exibidos na superfície da célula tumoral por moléculas de antígeno de leucócito humano mostram especificidade tumoral requintada e podem induzir rejeição tumoral mediada por células T (Li, et al., 2021).

Quando as vacinas têm como alvo autoantígenos não mutados definidos ou compartilhados antígenos que são superexpressos no tumor, a eficácia é frequentemente baixa porque a reatividade das células T a autoantígenos é reduzido devido à tolerância central (Schieteringer, Philip & Schreiber, 2008). Alternativamente, neoantígenos (NeoAgs),

que surgem de somáticos, são alvos eficazes para a infiltração de tumores e podem apresentar maior eficácia contra tumores com carga de mutação moderada ou alta. Estudos de fase I usando NeoAg personalizado relataram imunogenicidade e resultados clínicos interessantes de segurança e eficácia (Carreno, et al., 2015; Ott, et al., 2017; Sabin, et al., 2017; Ott, et al., 2018).

Estudo de Fase I / II avaliou o impacto da redução da dose do pralatrexato na eficácia e tolerabilidade da terapia combinada de carboplatina e pralatrexato, no manejo de pacientes com sensibilidade à platina câncer e com ovariano epitelial recorrente, trompa de Falópio ou peritoneal. A maioria dos pacientes apresentaram eventos adversos em níveis aceitáveis, tanto nos estudos de fase 1 como de fase 2 (Tabela 2). Este estudo tempo relacionar os eventos adversos aos aspectos farmacocinéticos ocasionados pela redução da dose, porém não foram observadas alterações significativas. Logo, é importante identificar os fatores que podem predispor ao paciente aos efeitos tóxicos desta associação (del Carmen, et al., 2016).

A combinação de everolimo e letrozol está associada a uma taxa de PFS promissora, sendo que 47% teve 12 semanas. Toxicidade leve relacionada ao medicamento foi observada consistindo principalmente de anemia e mucosite oral. Esta combinação merece avaliação adicional em recidiva de câncer de ovário receptor de estrogênio (ER) positivo (Tabela 2) (Colon-Otero, et al., 2017).

O letrozol é um inibidor da aromatase, sendo a terapia com inibidor de aromatase de agente único (AI) associada à atividade clínica limitada no câncer de ovário, isto é, alguns ensaios clínicos de fase 2 demonstraram taxas de resposta variando de 0% a 38% no cenário de recaída (Bowman, et al., 2002; del Carmen, et al., 2003; Papadimitriou, et al., 2004; Krasner, et al., 2005; Gourley, et al., 2006; Tchekmedyan, et al., 2006; Kavanagh, et al., 2007; Li, et al., 2008; Colon-Otero, et al., 2017). No maior ensaio de fase 2, a terapia com letrozol no câncer de ovário recidivante foi associada a taxa de sobrevivência livre de progressão (PFS) em 12 semanas de 20% (Bowman, et al., 2002). Um potencial mecanismo de resistência está relacionado a interferência da sinalização ER (Osborne, et al., 2006), levando ativação de várias vias de sinalização, incluindo o PI3K / AKT /via mTOR, que é inibida pelo everolimo (Simoncini &Hafezi-Moghadam, 2000; Colon-Otero, et al., 2017).

3.1. Cuidado farmacêutico ao paciente em quimioterapia para o câncer de ovário

Ao se analisar os 7 artigos fica claro que, a maioria dos estudos visavam a incorporação de novo tratamento visando melhorar a eficácia do tratamento e não impactar na toxicidade. Alguns trabalhos sugeriram a incorporação de vacinas (Oh, et al., 2016; Sarivalasis, et al., 2019) e produto que atua na resposta imune. Muitas vezes, estes produtos possuem preço elevado e deve ser avaliado o benefício de sua incorporação e o farmacêutico pode participar ativamente nestes estudos que visem a avaliação de novas tecnologias de saúde. A avaliação de tecnologia em saúde envolve uma avaliação das consequências da inserção do produto em curto e longo prazo, sendo considerado as questões clínicas, sociais, econômicas éticas e organizacionais relacionadas ao uso da tecnologia em saúde. Esta pesquisa deve adotar métodos para a tomada de decisão, e deve ser feita de forma imparcial, transparente e sistemática (Brasil, 2016).

Dentro da equipe multidisciplinar envolvida no tratamento do câncer, o farmacêutico é responsável por toda a logística do medicamento (seleção, programação, aquisição, armazenamento e dispensação), bem como pela a manipulação dos fármacos. As metas globais relacionadas à assistência farmacêutica envolvem desde a promoção do cuidado de alta qualidade com a melhoria dos resultados, bem como a proteção dos trabalhadores quanto aos riscos aos fármacos, prevenção dos erros relacionados aos medicamentos e gerenciamento dos medicamentos (Silva & Osório-de-Castro, 2019).

De acordo com o Consenso de Granada, realizado pelo Comitê de Consenso (2002), alguns problemas envolvem a utilização dos medicamentos (PRM), tais como: *necessidade*, isto é, o paciente realmente tem o problema de saúde (PRM1), ou este problema é consequência do uso de medicamento que não necessita (PRM2); *ausência de resposta*, sendo que problema pode estar relacionado a falta de resposta ao tratamento, devido a não adesão ao tratamento, interações farmacocinéticas e limitações de acesso aos medicamentos; por fim a *segurança do paciente* (PRM 4), envolvendo as consequência do uso de medicamento, como as reações adversas aos medicamentos, tóxicas e interações medicamentosas contraindicadas e graves, podendo ocorrer danos à saúde. Além disso, o paciente pode sofrer problemas de saúde resultante de uma incerteza quantitativa (PRM5) ou resultante de uma insegurança qualitativa.

Na presente revisão integrativa, observou-se a preocupação, em especial, com os eventos adversos. O farmacêutico, dentro da equipe multiprofissional, pode ser o responsável pela a detecção destes eventos, bem como participar de ações que visem a

redução destes problemas. Por fim, o paciente oncológico pode ser polimedicado, aumentando o risco de reações adversas e cabe ao farmacêutico a análise destas interações e sua classificação relacionada ao risco clínico.

4. Conclusão

Esta revisão integrativa permitiu estabelecer alguns problemas relacionados ao tratamento de primeira escolha para o câncer de ovário e possíveis estratégias para aumentar a eficácia terapêutica sem impactar na toxicidade. As vacinas para o tratamento do câncer de ovário parecem ser promissoras, bem como os antagonistas de ER e inibidores da aromatase. Também, associação da quimioterapia ao I3C se mostrou bastante promissora. Conforme pode se observar, ainda existe uma escassez de estudos que visem a melhoria da quimioterapia adjuvante, havendo necessidade de estudos adicionais.

O papel do farmacêutico na equipe multiprofissional envolve a promoção do cuidado de alta qualidade com a melhoria dos resultados, a proteção dos trabalhadores quanto aos riscos aos fármacos, prevenção dos erros relacionados aos medicamentos e gerenciamento dos medicamentos (Silva & Osório-de-Castro, 2019).

Referencias

Adams G, Zekri J, Wong H, Walking J, & Green JA. (2010). Platinum-based adjuvant chemotherapy for early-stage epithelial ovarian cancer: single or combination chemotherapy? *BJOG.*, 117(12), 1459-67.

Adams, G., Zekri, J., Wong, H., Walking, J. & Green, J.A. (2010). Platinum-based adjuvant chemotherapy for early-stage epithelial ovarian cancer: single or combination chemotherapy? *BJOG.*, 117(12),1459-67.

Arbuck, S. G, Strauss, H., Rowinsky, E., Christian, M., Suffness, M., Adams, J., Oakes, M., McGuire, W., Reed, E., & Gibbs, H. (1993). A reassessment of cardiac toxicity associated with Taxol. *J Natl CancerInst Monogr.*, 15:117–30.

Beaver, L.M., Yu, T.W., Sokolowski, E.I., Williams, D.E., Dashwood, R.H., & Ho, E. (2012). 3,3'- Diindolylmethane, but not indole-3-carbinol, inhibits histone deacetylase activity in prostate cancer cells. *Toxicol Appl Pharmacol.*, 263(3), 345–51.

Bowman, A., Gabra, H., Langdon, S.P, Lessells, A., Stewart, A., Young, A., & Smyth, J.F. (2002). CA125 response is associated with estrogen receptor expression in a phase II trial of letrozole in ovarian cancer: identification of an endocrine-sensitive subgroup. *Clin. Cancer Res.* 8, 2233–2239.

Brasil, Ministério da Saúde. (2019). *Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas de Neoplasia maligna epitelial de ovário*, 419, 109,.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde. (2016). *Entendendo a Incorporação de Tecnologias em Saúde no SUS : como se envolver* [recurso eletrônico], . 34 p.

Bristow, R.E., Baldwin, R.L., Yamada, S.D., Korc, M., & Karlan, B.Y. (1999). Altered expression of transforming growth factor-beta ligands and receptors in primary and recurrent ovarian carcinoma, *Cancer* ,85 (3), 658–668.

Moura, A.C., de Barros Júnior, A.P., Gouveia, G.C., & de Oliveira, V.R (2018). *Diretrizes Oncológicas: Câncer de Ovário*. cap. 23, p.333-352.

Carreno, B.M., Magrini, V., Becker-Hapak, M., Kaabinejadian, S., Hundal, J., Petti, A.A., Ly, A., Lie, W.R., Hildebrand, W. H., Mardis, E.R., & Linette, G.P. (2015). Cancer immunotherapy. A dendritic cell vaccine increases the breadth and diversity of melanoma neoantigen-specific T cells. *Science*, 348(6236), 803–8.

Cesario, M. S. A., [Carneiro, A. M. F.a.](#) & Dolabela, M. F. (2020). Tratamento medicamentoso em pacientes neonatos com cardiopatia congênita: apontamentos a partir da literatura recente. *Research, Society And Development*, 9(11). <http://dx.doi.org/10.33448/rsd-v9i11.9946>

Chen, X.S., Nie, X.Q., Chen, C. M., Wu, J. Y., Wu, J., Lu, J. S., Shao, Z. M., Shen, Z. Z. & Shen, K.W. (2010). Weekly paclitaxel plus carboplatin is an effective nonanthracycline-containing regimen as neoadjuvant chemotherapy for breast câncer. *Annals of Oncology*, 21: 961–967. doi:10.1093/annonc/mdq041

Chen, X.S., Nie, X.Q., Chen, C.M., Wu, J.Y., Wu, J., Lu, J.S., Shao, Z.M., Shen, Z.Z., & Shen, K.W. (2010). Weekly paclitaxel plus carboplatin is an effective nonanthracycline-containing regimen as neoadjuvant chemotherapy for breast câncer. *Annals of Oncology* 21, 961–967. doi:10.1093/annonc/mdq041.

Colon-Otero, G., Weroha, S. J., Foster, N.R., Haluska, P., Hou, X., Wahner-Hendrickson, A.E., Jatoi, A., Block, M.S., Dinh, T.A., Robertson, M.W., & Copland, J.A. (2017). Phase 2 trial of everolimus and letrozole in relapsed estrogen receptor-positive high-grade ovarian cancers. *Gynecologic Oncology*, 146, 64–68.

Comitê de Consenso (2002). Segundo Consenso de Granada sobre problemas relacionados com medicamentos. *Ars Pharm.*, 43(3-4), 175-184.

Cruz, L. O., Almeida, M. K. C., & Dolabela, M. F . (2020). Contributions of complementary therapies and other strategies to the treatment of schizophrenia: an integrative review. *Research, Society And Development*, 9(11). <http://dx.doi.org/10.33448/rsd-v9i11.10376>

Dale, W., Mohile, S.G., Eldadah, B.A., Trimble, E.L., Schilsky, R.L., Cohen, H.J., Muss, H.B., Schmader, K.E., Ferrell, B., Extermann, M., Nayfield, S.G., & Hurria, A. (2012). Biological, clinical, and psychosocial correlates at the interface of cancer and aging research. *J. Natl. Cancer Inst.* 104, 581–589.

del Carmen, M. G., Supko, J.G., Horick, N.K., Rauh-Hain, J.A., Clark, R.M., Campos, S.M., Krasner, C.N., Atkinson, T., & Birrer, M.J. (2016). Phase I/II Study of Carboplatin and Pralatrexate in Patients with Recurrent Platinum Sensitive Ovarian, Fallopian Tube or Primary Peritoneal Cancer. *Cancer*, 122: 3297–3306. DOI: [10.1002 / cncr.30196](https://doi.org/10.1002/cncr.30196).

del Carmen, M.G., Fuller, A.F., Matulonis, U., Horick, N.K., Goodman, A., Duska, L.R., Penson, R., Campos, S., Roche, M., & Seiden, M.V. (2003). Phase II trial of anastrozole in women with asymptomatic mullerian câncer. *Gynecol. Oncol.*, 91, 596–602.

Deshpande, P.R., Rajan, S., Lakshmi Sudeepthi, B., & Abdul Nazir, C.P. (2011). Patient-reported outcomes: a new era in clinical research. *Perspect Clin. Res.*, 2 (4), 137–144.

Du Bois, A., Reuss, A., Harter, P., Pujade-Lauraine, E., Ray-Coquard, I., & Pfisterer, J. (2010). Potential role of lymphadenectomy in advanced ovarian cancer: a combined exploratory analysis of three prospectively randomized phase III multicenter trials. *J Clin Oncol.*, 28(10),1733-9. doi: 10.1200/JCO.2009.25.3617.

Easton, D.F., Ford, D. & Bishop, D.T. (1995). Breast and ovarian câncer incidence in BRCA1-mutation carriers. Breast Cancer Linkage Consortium. *Am J Hum Genet*, 56 (1), 265-71.

Fang, M.Z., Wang, Y., Ai, N., Hou, Z., Sun, Y., Lu, H., Welsh, W., & Yang, C.S. (2003). Tea polyphenol (–)-epigallocatechin-3-gallate inhibits DNA methyltransferase and reactivates methylation-silenced genes in cancer cell lines. *Cancer Res.*, 63(22), 7563–70.

Gourley, C., Smyth, J.F., Mackean, M., Stevenson, A., Williams, A., Reed, T.R.N., Vasey, P., Gabra, H., & Langdon, S. (2006). Phase II study of letrozole in estrogen receptor (ER) positive relapsed epithelial ovarian cancer (EOC). *J. Clin. Oncol.*, 24 (18_ suppl), 5025.

Graziani, S. R., Vital, C.G., Morikawa¹, A.T., Van Eyll, B.M., Junior, H.J.F., Filho, R.K., & Maranhão, R.C. (2017). Phase II study of paclitaxel associated with lipid core nanoparticles (LDE) as third-line treatment of patients with epithelial ovarian carcinoma. *Med Oncol*, 34:151.

Green, M. (2001). A single, fixed-dose of Pegfilgrastin given once-per-chemotherapy cycle is as effective as daily Filgrastim in the management of neutropenia in high-risk breast cancer. *European Journal of Cancer*, 37, S146–S147. doi:10.1016/s0959-8049(01)81032-7

Haefele, A., Word, B., Yongmei, X., Hammons, G.J., & Lyn-Cook, B.D. (2007). Indole-3-carbinol (I3C) modulates expression of DNA methyltransferases 1, 3a, and 3b in pancreatic cancer cells: effects of gender and a novel (C→T) polymorphism in the promoter region of DNMT 3b. *Int J Cancer Prev.*, 2(4), 245–55.

Hurria, A., Cirrincione, C.T., Muss, H.B., Kornblith, A.B. Barry, W., Artz, A.S., Schmieder, L., Ansari, R., Tew, W.P., Weckstein, D., Kirshner, J., Togawa, K., Hansen, K., Katheria, V., Stone, R., Galinsky, I., Postiglione, J., & Cohen, H.J. (2011). Implementing a geriatrics assessment in cooperative group clinical cancer trials: CALGB 360401, *J. Clin. Oncol.*, 29, 1290–1296.

Hurria, A., Dale, W., Mooney, M., Rowland, J.H., Ballman, K.V., Cohen, H.J., Muss, H.B., Schilsky, R.L., Ferrell, B., Extermann, M., Schmader, K.E., & Mohile, S.G. (2014). Designing therapeutic clinical trials for older and frail adults with cancer: U13 conference recommendations. *J. Clin. Oncol.*, 32, 2587–2594.

Hurria, A., Levit, L.A., Dale, W., Mohile, S.G., Muss, H.B., Fehrenbacher, L., Lichtman, S.M., Bruinooge, S.S., Peres-de-Celis, E., Tew, W.P., Postow, M.A., & Cohen, H.J. (2015). Improving the evidence base for treating older adults with cancer: American Society of Clinical Oncology Statement. *J. Clin. Oncol.*, 33, 3826–3833.

Hurria, A., Naylor, M., & Cohen, H.J. (2013). Improving the quality of cancer care in an aging population: recommendations from an IOM report, *JAMA*, 310, 1795–1796.

Jiang, X-P., Rui, X-H., Guo, C-X., Huang, Y-Q., Li, Q. & Xu, Y. (2017). A network meta-analysis of eight chemotherapy regimens for treatment of advanced ovarian cancer. *Oncotarget*, 8 (12), 19125-36.

Kandalaft, L.E., Powell Jr., D.J., Singh, N., & Coukos, G. (2011). Immunotherapy for ovarian cancer: what's next? *J. Clin. Oncol.* 29 (7), 925–933.

Kavanagh, J.J., Hu, W., Fu, S., Deavers, M., Moore, C., Coleman, R.L., Levenback, C.F., Shen, D., Zheng, G., Yf, L., Mueller, P., Gershenson, D.M., Zheng, H., & Li, Y.F. (2007). Anti-tumor activity of letrozole in patients with recurrent advanced low malignant potential or low-grade serous ovarian tumors. *J. Clin. Oncol.*, 25 (18_suppl), 5582.

Kiselev, V. I., Ashrafyan, L. A., Muzhnek, E. L., Gerfanova, E. V., Antonova, I. B., Aleshikova, O. I., & Sarkar, F. H. (2018). A new promising way of maintenance therapy in advanced ovarian cancer: a comparative clinical study. *BMC Cancer*, 18:904.

Komiyama, S., Kugimiya, T., & Kubushiro, K. (2018). Safety and efficacy of neoadjuvant chemotherapy containing bevacizumab and interval debulking surgery for advanced epithelial ovarian cancer: A feasibility study. *J. Surg. Oncol.*, 118, 687-693. DOI: 10.1002/jso.25187.

Krasner, C.N., Debernardo, R.L., Findley, M., Penson, R., Matulonis, U., Atkinson, T., Roche, M., & Seiden, M.V. (2005). Phase II trial of anastrozole in combination with gefitinib in women with asymptomatic mullerian cancer. *J. Clin. Oncol.*, 23 (16_suppl), 5063.

Lawrie, T.A., Winter-Roach, B.A., Heus, P. & Kitchener, H.C. (2015). Adjuvant (post-surgery) chemotherapy for early stage epithelial ovarian cancer. *Cochrane Database Syst Rev.*, 17 (12). <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004706.pub5>.

Li, Y., Kong, D., Wang, Z., & Sarkar, F.H. (2010) Regulation of microRNAs by natural agents: an emerging field in chemoprevention and chemotherapy research. *Pharm Res.*, 27(6), 1027–41.

Li, Y., Li, X., & Guo, B. (2010). Chemopreventive agent 3,3'-diindolylmethane selectively induces proteasomal degradation of class I histone deacetylases. *Cancer Res.*, 70(2), 646–54.

Li, Y., & Tollefsbol, T.O. (2010). Impact on DNA methylation in cancer prevention and therapy by bioactive dietary components. *Curr Med Chem.*, 17(20), 2141–51.

Li, Y.F., Hu, W., Fu, S.Q., Li, J.D., Liu, J.H., & Kavanagh, J.J. (2008). Aromatase inhibitors in ovarian cancer: is there a role? *Int. J. Gynecol. Cancer*, 18, 600–614.

Li, F., Deng, L., Jackson, K.R., Talukder, A.H., Katailaha, A.S., Bradley, S.D., Zou, Q., Chen, C., Huo, C., Chiu, Y., Stair, M., Feng, W., Bagaev, A., Kotlov, N., Svekolkin, V., Ataulakhanov, R., Mihecheva, N., Frenkel, F., Wang, Y., Zhang, M., Decker, W.K., Sonnemann, H.M., Roski, J., Forget, M.E., Davies, M.A., Bernatchez, C., Yee, C., Basset, R., Hwu, P., Du, X., & Lizee, G. (2021) Neoantigen vaccination induces clinical and immunologic responses in non-small cell lung cancer patients harboring EGFR mutations. *J Immunother Cancer*, 9(7), e002531. doi: 10.1136/jitc-2021-002531.

Luiz, B.M., Miranda, P.F., Maia, E.M.C., Machado, R.B., Giatti, M.J.L., Antico Filho, A., & Borges, J.B.R. (2009) Estudo Epidemiológico de Pacientes com Tumor de Ovário no Município de Jundiaí no Período de Junho de 2001 a Junho de 2006. *Revista Brasileira de Cancerologia*, 55(3), 247-253.

Lyn-Cook, B.D., Mohammed, S.I., Davis, C., Word, B., Haefele, A., Wang, H., & Hammons, G. (2010). Gender differences in gemcitabine (Gemzar) efficacy in cancer cells: effect of indole-3-carbinol. *Anticancer Res.*, 30(12), 4907–13.

Maier-Lenz, H., Hauns, B., Haering, B., Koetting, J., Mross, K., Unger, C., Bauknecht, T., du Bois, A., Meerpohl, H.G., Hollaender, N., & Diergarten, K.(1997). Phase I study of paclitaxel administered as a 1-hour infusion: toxicity and pharmacokinetics. *Semin Oncol.*, 24(6 Suppl 19),S19-16–S19-1.

Moura, A.C.C.de, Barros Júnior, A.P.de, Gouveia, G.de C & Oliveira, V.R. (2018). CÂNCER DE OVÁRIO. *Diretrizes Oncológicas*, 23, 333-352.

Oh, J., Barve, M., Matthews, C.M., Koon, E. C., Heffernan, T. P., Fine, B., Grosen, A., Bergman, M.K., Fleming, E.L., DeMars, L.R., West, L., Spitz, D.L., Goodman, H., Hancock, K.C., Wallraven, G., Kumar, P., Bognar, E., Manning, L., Pappen, B.O., Adams, N., Senzer, N., & Nemunaitis, J. (2016). Phase II study of Vigil® DNA engineered immunotherapy as maintenance in advanced stage ovarian cancer. *Gynecologic Oncology*, 143, 504–510

Osborne, C.K., Shou, J., Massarweh, S. & Schiff, R. (2005). Crosstalk between estrogen receptor and growth factor receptor pathways as a cause for endocrine therapy resistance in breast cancer. *Clin. Cancer Res.*, 11, 865s–870s.

Ott, P.A., Govindan, R., Naing, A., Friedlander, T.W., Margolin, K., Lin, J.J., Bhardawaj, N., Hellman, M.D., Srinivasan, L., Greshock, J., Moles, M., Gaynor, R.B., Goldstein, M.J., & Hu-Lieskovan, S. (2018). A personal neoantigen vaccine, NEO-PV-01, with anti-PD1 induces broad de novo anti-tumor immunity in patients with metastatic melanoma, NSCLC and bladder cancer. *Ann Oncol.*, 29(suppl_8), viii400–41. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdy288>.

Ott, P.A., Hu, Z., Keskin, D.B., Shukla, S.A., Sun, J., Bozym, D.J., Zhang, W., Luoma, A., Giobbie-Hurder, A., Peter, L., Chen, C., Olive, O., Carter, T.A., Li, S., Lieb, D.J.,

- Eisenhaure, T., Gjini, E., Stevens, J., Lane, W.J., Javeri, I., Nellaiappan, K., Salazar, A.M., Daley, H., Seaman, M., Buchbinder, E.I., Yoon, C.H., Harden, M., Lennon, N., Gabriel, S., Rodigo, S.J., Barouch, D.H., Aster, C.J., Getz, G., Wucherpfennig, K., Neuberg, D., Ritz, J., Lander, E.S., Fritsch, E.F., Hacohen, N., & Wu, C.J. (2017). An immunogenic personal neoantigen vaccine for patients with melanoma. *Nature*, 547, 217–21.
- Pandey, M., Shukla, S., & Gupta, S. (2010). Promoter demethylation and chromatin remodeling by green tea polyphenols leads to re-expression of GSTP1 in human prostate cancer cells. *Int J Cancer*, 126(11), 2520–33.
- Papadimitriou, C.A., Markaki, S., Siapkarakas, J., Vlachos, G., Efstathiou, E., Grimani, I., Hamilos, G., Zorzou, M., & Dimopoulos, M., (2004). Hormonal therapy with letrozole for relapsed epithelial ovarian cancer. Long-term results of a phase II study. *Oncology*, 66, 112–117.
- Raber-Durlacher, J.E., Weijl, N.I., Abu Saris, M., de Koning, B., Zwinderman, A.H & Osanto, S.(2000). Oral mucositis in patients treated with chemotherapy for solid tumors: a retrospective analysis of 150 cases. *Support Care Cancer*, 8:366–71.
- Rauh-Hain, J.A., Melamed, A., Wright, A., Gockley, A., Clemmer, J.T., Schorge, J.O., Del Carmen, M.G., & Keating, N.L. (2017). Overall Survival Following Neoadjuvant Chemotherapy vs Primary Cytoreductive Surgery in Women With Epithelial Ovarian Cancer: Analysis of the National Cancer Database. *JAMA Oncol.*, 3 (1),76-82.
- Sahin, U., Derhovanessian, E., Miller, M., Kloke, B.P., Simon, P., Lower, M., Bukur, V., Tadmor, A.D., Luxemburger, U., [Schrörs](#), B., [Omokoko](#), T., [Vormehr](#), M., [Albrecht](#), C., [Paruzynski](#), A., [Kuhn](#), A.N., [Buck](#), J., [Heesch](#), S., [Schreeb](#), K.H., [Müller](#), F., ..., [Türeci](#), O. (2017). Personalized RNA mutanome vaccines mobilize poly-specific therapeutic immunity against cancer. *Nature*, 547(7662), 222–6.
- Sarivalasis, A., Boudousquié, C., Balint, K., Stevenson, B.J., Gannon, P. O., Iancu, E.M., Rossier, L., Lluesma, S.M., Mathevet, P., Sempoux, C., Coukos, G., Dafni, U., Harari, A., Bassani-Sternberg, M., & Kandalaf, L.E. (2019). A Phase I/II trial comparing autologous dendritic cell vaccine pulsed either with personalized peptides (PEP-DC) or with tumor lysate (OC-DC) in patients with advanced high-grade ovarian serous carcinoma. *Transl Med*, 17:391.
- Schietinger, A., Philip, M., & Schreiber, H. (2008). Specificity in cancer immunotherapy. *Semin Immunol.*, 20(5), 276–85.
- Senzer, N., Barve, M., Kuhn, J., Melnyk, A., Beitsch, P., Lazar, M., Lifshitz, S., Magee, M., Oh, J., Mill, S.W., Bedell, C., Higgs, C., Kumar, P., Yu, Y., Norvell, F., Phalon, C., Taquet, N., Rao, D.D., Wang, Z., ... Nemunaitis, J. (2012). Phase I trial of “bi-shRNAi(furin)/GMCSF DNA/autologous tumor cell” vaccine (FANG) in advanced cancer. *Mol. Ther.* 20 (3), 679–686.
- Senzer, N., Barve, M., Nemunaitis, J., Kuhn, J., Melnyk, A., Beitsch, P., Magee, M., Oh, J., Bedell, C., Kumar, P., Rao, D.D., Pappen, B.O., Wallraven, G., Brunicardi, F.C., & Maples, P.B. (2013). Long term follow up: phase I trial of “bi-shRNA furin/GMCSF DNA/Autologous
-

Tumor Cell” immunotherapy (FANG™) in advanced cancer. *Journal of Vaccines and Vaccination*, 4 (8), 209.

Simoncini, T., Hafezi-Moghadam, A., Brazil, D.P., Ley, K., Chin, W.W., & Liao, J.K. (2000). Interaction of oestrogen receptor with the regulatory subunit of phosphatidylinositol-3- OH kinase. *Nature*, 407, 538–541

Sopik, V., Rosen, B., Giannakeas, V., & Narod, S.A. (2015). Why have ovarian cancer mortality rates declined? Part III. Prospects for the future. *Gynecol Oncol.*, n. 138, p.757-61.

Strickland, D.K., Kounnas, M.Z., & Argraves, W.S. (1995). LDL receptor related protein: a multiligand receptor for lipoprotein and proteinase catabolism. *FASEB J.*, 9:890–8

Struewing, J.P., Hartge, P., Wacholder, S., Baker, S.M., Berlin, M., McAdams, M., Timmerman, M.M., Brody, L.C., & Tucker, M.A. (1997). The risk of cancer associated with specific mutations of BRCA1 and BRCA2 among Ashkenazi Jews. *N Engl J Med*, 336 (20), 1401-8. DOI: 10.1056/NEJM199705153362001

Tchekmedyan, N.S., Liem, A.K., Quan, E.T., Burtzo, D.M. & Ucar, K. (2006). Aromatase inhibitor therapy for estrogen receptor positive ovarian cancer. *J. Clin. Oncol.*, 24 (18_suppl), 15038.

Verma, S., Alhayki, M., Le, T., [Baines](#), K., [Rambout](#), L., [Hopkins](#), L. & [Fung Kee Fung](#), M. (2006). Phase II study of exemestane (E) in refractory ovarian cancer (ROC). *J. Clin. Oncol.*, 24 (18_suppl), 5026.

Von Gruenigen, V. E., Huang, H. Q., Beumer, J. H., Lankes, H. A., Tew, W., Herzog, T., Hurria, A., Mannel, R.S., Rizack, T., Landrum, L.M., Rose, P.G., Salani, R., Bradley, W.H., Rutherford, T.J., Higgins, R.V., Secord, A.A., & Fleming, G. (2017). Chemotherapy completion in elderly women with ovarian, primary peritoneal or fallopian tube cancer – An NRG oncology/Gynecologic Oncology Group study. *Gynecologic Oncology*, 144, 459–467.

Weiss, R.B., Donehower, R.C., Wiernik, P.H., Ohnuma, T., Gralla, R.J., Trump, D.L., Baker Jr, J.R., Van Echo, D.A., Von Hoff, D.D., & Leyland-Jones, B. (1990) Hypersensitivity reactions from Taxol. *J Clin Oncol.*, 8, 1263–8.

Wildiers, H. , Heeren, P., Puts, M. , Topinkova, E., Janssen-Heijnen, M.L., Exterman, M., Falandry, C., Artz, A., Brain, E., Colloca, G., Flamaing, J., Karnakis, D., Kenis, C., Audidio, R.A., Mohile, S., Repetto, L., Leeuwen, B.V., Milisen, K., & Hurria, A. (2014). International Society of Geriatric Oncology consensus on geriatric assessment in older patients with cancer. *J. Clin. Oncol.*, 32 (24), 2595–2603.

World Ovarian Cancer Coalition. *About ovarian cancer.* (2021). <https://worldovariancancercoalition.org/about-ovarian-cancer/what-is-ovarian-cancer/>.

Wright, A.A., Bohlke, K., Armstrong, D.K., Bookman, M.A., Cliby, W.A., Coleman, R.L., Dizon, D.S., Kash, J.J., Meyer, L.A., Moore, K.N., Olawaiye, A.B., Oldham, J., Salani, R., Sparaccio, D., Tew, W.P., Vergote, I., & Edelson, M.I. (2016). Neoadjuvant Chemotherapy for Newly Diagnosed, Advanced Ovarian Cancer: Society of Gynecologic Oncology and American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.*, 34(28), 3460-73.

Wu, T.Y., Khor, T.O., Su, Z.Y., Saw, C.L., Shu, L., Cheung, K.L., Huang, Y., Yu, S., & Kong, A.T. (2013). Epigenetic modifications of Nrf2 by 3,3'-diindolylmethane in vitro in TRAMP C1 cell line and in vivo TRAMP prostate tumors. *The AAPS J.*, 15(3):864–74.

Submetido em 05/11/2022/ na Revista Ciência & Saúde Coletiva

**REAÇÕES ADVERSAS MEDICAMENTOSAS EM PACIENTES EM
QUIMIOTERAPIA E ESTRATÉGIAS DE INTERVENÇÕES**

**ADVERSE DRUG REACTIONS IN CHEMOTHERAPY PATIENTS AND
INTERVENTION STRATEGIES**

Fabíola do Socorro Barros Mendes (<https://doi.org/10.33448/rsd-v10i16.20638>)

Maria Fâni Dolabela (<https://orcid.org/0000-0003-0804-5804>)

Programa Pós-Graduação em Assistência Farmacêutica, Universidade Federal do Pará, Av. Augusto Correa, 1, B. Guamá, Belém, PA, 66075-110, Brasil, e-mail: fabiolamendes2@yahoo.com.br; fani@ufpa.br

RESUMO

A quimioterapia do câncer pode ocasionar reações adversas medicamentosas (RAM), podendo resultar de interações medicamentosas (IM) e impactar na adesão. O presente estudo relatou as RAM apresentadas por pacientes em quimioterapia (QT) e propôs estratégias de intervenções. Este trabalho foi aprovado em comitê de ética (5.160.503), sendo incluídos 23 pacientes em quimioterapia (oral- VO e/ou endovenosa-EV) e todos foram entrevistados. Recebiam apenas o QTEV, 20 pacientes e 2 QTEV e VO, a maioria em tratamento paliativo (50%), predomínio de estadiamento IV, sendo as doenças mais presentes de pâncreas (27,3%), estômago (22,7%) e mama (18,2%) e esquema mais usado foi Carboplatina + Paclitaxel. As principais comorbidades

foram diabetes e hipertensão arterial. As interações medicamentosas foram classificadas em graves (45%), moderadas (55%) e intencional (75%), sendo necessário introdução de medicamentos de suporte (61%). Houve RAM de maior gravidade, neutropenia, sendo necessário a suspensão temporária, e de menor gravidade náuseas. Houve um óbito relacionado a evolução de doença e, talvez, o tratamento possa ter contribuído. Ao final, foram feitas as intervenções para cada caso e validado o formulário para a consulta farmacêutica a pacientes oncológicos.

Palavras-chave: Câncer, Quimioterapia, Reações Adversas Medicamentosa, Interações Medicamentosas, Cuidado Farmacêutico.

ABSTRACT

Cancer chemotherapy can cause adverse drug reactions (ADRs), which can result from drug interactions (IM) and impact adherence. The present study reported the ADRs presented by patients undergoing chemotherapy (CT) and proposed intervention strategies. This work was approved by the ethics committee (5,160,503), and 23 patients on chemotherapy (oral-VO and/or intravenous-IV) were included and all were interviewed. Only received CTIV, 20 patients and 2 CTIV and VO, most in palliative treatment (50%), predominance of stage IV, being the most common diseases of pancreas (27.3%), stomach (22.7%) and breast (18.2%) and the most used regimen was Carboplatin + Paclitaxel. The main comorbidities were diabetes and arterial hypertension. Drug interactions were classified as severe (45%), moderate (55%) and intentional (75%), requiring the introduction of supportive drugs (61%). There were more severe ADRs, neutropenia, requiring temporary suspension, and less severe

nausea. There was one death related to the evolution of the disease and, perhaps, the treatment may have contributed. At the end, interventions were made for each case and the form for the pharmaceutical consultation to cancer patients was validated.

Key words: Cancer, Chemotherapy, Adverse drug reactions, Pharmaceutical care, Drug interactions.

INTRODUÇÃO

Câncer abrange mais de 100 diferentes tipos de doenças malignas que têm em comum o crescimento desordenado de células, podendo invadir tecidos adjacentes ou órgãos a distância¹, sendo uma das quatro principais causas de morte prematura (antes dos 70 anos de idade) na maioria dos países². No Brasil, estima-se para cada ano do triênio 2020-2022 tenha ocorrido 625 mil casos novos de câncer. Entretanto, existe grande variação na magnitude e nos tipos de câncer entre as diferentes Regiões do Brasil³.

Para o tratamento do câncer pode ser empregado procedimentos cirúrgicos, quimioterapia (QT), raditoterapia⁴, entre outros, sendo associado ou não as estratégias. Frequentemente, há necessidade de usar os quimioterápicos, que reduz a chance do crescimento desordenado das células, evitando que a doença progrida, contribuindo para a cura⁵. Normalmente, tratamento quimioterápico é realizado com associações de fármacos, aumentando a chance de ocorrer interações medicamentosas com diferentes graus de gravidades, podendo ser contraindicada a associação, produzindo eventos adversos graves, moderados a leves⁶.

Durante o tratamento medicamentoso deve-se garantir a segurança do paciente, tornando-se essencial a identificação das interações medicamentosas, possíveis RAM que podem ocasionar e os seus riscos potenciais⁷, bem como traçar estratégias de intervenções. O farmacêutico pode dar valiosa contribuição para a detecção precoce das interações medicamentosas, bem como de RAM e nas possíveis intervenções. Neste contexto, é importante elaborar instrumentos que o auxiliem, durante a consulta farmacêutica, a investigação destes problemas.

Durante a consulta farmacêutica podem ser adotados os seguintes métodos: Dader⁸; **Subjetivo, Objetivo, Avaliação e Plano (SOAP)**^{9,10} **Pharmacist's Workup of Drug Therapy (PWDT)**^{9,11} e TOM (**Therapeutic Outcomes Monitoring**)¹² Em geral, estes métodos foram desenvolvidos para diferentes situações clínicas, alguns são muito complexos e exigem muito tempo do profissional farmacêutico, este pode ser um fator limitante no seu uso na rotina. Ainda, pode existir limitações para as investigações de RAM e interações medicamentosas¹³, logo, o desenvolvimento de um formulário que possa ser utilizado durante a consulta é muito importante e pode contribuir para uma coleta de dados efetivos para elaboração das estratégias de manejo desses problemas.

No contexto da saúde coletiva, que é construída na interface dos conhecimentos produzidos pelas ciências biomédicas e pelas ciências sociais¹⁴, trabalhos que visem elaborar estratégias de detecção precoce de problemas relacionados aos medicamentos, bem como a proposição de intervenções são importantes nesse âmbito. Entretanto, é importante que as ferramentas desenvolvidas em um trabalho possam ser replicadas em diferentes serviços de saúde. O presente trabalho estudou as RAM apresentadas por pacientes

em QT e propôs estratégias de intervenções, utilizando uma ferramenta desenvolvida pelas autoras.

METODOLOGIA

Aspectos Éticos

O estudo foi submetido ao Comitê de Ética e Pesquisa da Universidade Federal do Pará e aprovado sob parecer nº 5.160.503, desenvolvido de acordo com as Diretrizes e Normas Regulamentadoras de Pesquisas Envolvendo Seres Humanos (Resolução 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde – Ministério da Saúde).

Desenvolvimento do instrumento utilizado para o presente estudo

A construção do instrumento de coleta foi baseada nos objetivos de pesquisa em identificar o perfil dos pacientes em tratamento quimioterápico e das possíveis RAM apresentadas durante a QT. Para coleta foram incluídas perguntas relacionadas ao perfil biossocial. Outro instrumento foi utilizado para identificar problemas de saúde e queixas relatados pelo paciente; assim como pesquisa de outros possíveis tratamentos realizados pelo paciente e informações relacionadas ao tratamento medicamentoso; já a pesquisa de reação adversas aos medicamentos foi investigada pelos métodos preconizado pela *National Cancer Institute* (CTCAE, versão 4.0)¹⁵ e algoritmo de Naranjo¹⁶.

Cuidado farmacêutico utilizando o instrumento

O estudo foi desenvolvido em Hospital de Alta complexidade de grande porte de Belém, em média, são atendidos 50 pacientes por mês, estes podem receber o tratamento por via intravenosa, ou via oral em nível ambulatorial ou internado.

Todos os pacientes tinham diagnóstico e estadiamento fechado, recebendo tratamento neoadjuvante, adjuvante, curativo e paliativo; maiores de 18 anos e assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). Além disso, estavam recebendo tratamento quimioterápico por via endovenosa e/ou oral. Como critérios de exclusão foi considerado pacientes menores de 18 anos; que não retornaram ao tratamento e que não apresentavam condições de responder as perguntas.

Foram incluídos no estudo 23 pacientes, sendo distribuídos em tratamento intravenosa e/ou oral. A coleta de dados foi realizada no período de 15/12/2021 até 15/01/2022, sendo selecionados os pacientes, inicialmente, através dos prontuários. Após assinatura do TCLE foi realizada a entrevista aplicando o instrumento proposto e realizando as intervenções de acordo com a necessidade.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Investigação de Reações adversas medicamentosas e interações medicamentosas

A população do estudo foi composta por 22 pacientes, de 38 a 85 anos, sendo a faixa etária que uma parte significativa tinha mais de 60 anos (14 pacientes), 7 pacientes estão entre 40 a 50 anos e somente 1 tem idade inferior a 40 anos. Quando se considerou o gênero, 12 mulheres e 10 homens foram incluídos no estudo e todos tinham escolaridade igual ou superior ao ensino

médio. Apenas 5 sujeitos não relataram nenhuma comorbidade e como muitos participantes estão na terceira idade, hipertensão arterial sistêmica (HAS) e diabetes foram muito relatadas (Tabela 1).

Certamente, a HAS é umas das comorbidades com maior frequência associada ao câncer e algumas vezes, o paciente se torna hipertenso durante o tratamento oncológico.^{17,18,19} Sabe-se que a severidade da HAS é influenciada pela idade do paciente, pela presença de doença cardiovascular associada e a terapia antineoplásica usada. Alguns fármacos antineoplásicos tem sido associados ao desenvolvimento ou piora da HAS¹⁹, crescimento endotelial (bevacizumabe) e inibidores da tirosinoquinase (sunitinibe, sorafenib, pazopanib)^{20,21,22}.

Outra comorbidade associada ao câncer, observada no presente estudo, é o diabetes (Tabela 1) e estudo demonstrou que o risco é elevado, entre diabéticos, para as seguintes doenças: câncer de fígado, pâncreas, colorretal, rim, bexiga, endométrio e mama e linfoma não Hodgkin. Alguns fatores relacionados ao diabetes parecem favorecer o câncer, e dentre estes pode-se destacar: a hiperglicemia ou hiperinsulinemia parecem estas envolvidos nos processos e iniciação e progressão do câncer; também mecanismos sitio-específicos podem estar envolvidos²³. Outras comorbidades foram encontradas nos pacientes incluídos no estudo, como a asma (1), catarata (2), DPOC (1) e litíase biliar (1) (Tabela 1).

A quimioterapia é diferente para pacientes em estágios iniciais de câncer gástrico e pacientes em estágios avançados. Portanto, o tratamento inicial preferível consiste na administração de um duplete de platina-fluoropirimidina, contudo, caso a platina seja contraindicada para alguns pacientes, o irinotecano

pode ser usado em combinação com a fluoropirimidina. Nesse sentido, apesar da cisplatina e a oxaliplatina possuírem eficácia equivalente, apresentam espectros de efeitos colaterais diversos, de modo que a primeira esteja associada a doenças tromboembólicas e disfunções renais, enquanto a segunda se relaciona com neuropatias e diarreias. Ademais, segundo o ensaio de fase III do GO-2, pacientes portadores de câncer gástrico metastático mais velhos e imunodeprimidos obtiveram sucesso na administração de uma dose reduzida de oxaliplatina e quimioterapia com fluoropirimidina, a qual seria equivalente a quimioterapia de dose padrão²⁴.

A prevalência de estadiamento encontrado no grupo de estudo foi IV (50%; Tabela 1), sabe-se que quando câncer é diagnosticado de forma precoce, em estágios iniciais, a probabilidade de cura é elevada, enquanto o diagnóstico tardio reduz a probabilidade de cura e o tratamento passa ter o objetivo apenas paliativo. Em relação ao tratamento quimioterápico pode ter como objetivo a cura do câncer, podendo estar associado ou não a cirurgia e radioterapia.

O estadiamento IV, muitas vezes, apenas prioriza tratamento para minimizar a dor e sofrimento, isto é, são adotados cuidados paliativos. Seu papel se encontra em expansão integrado com o cuidado em pacientes oncológicos comprovando assim o seu benefício clínico, pois a prática dos cuidados paliativos pode auxiliar a aliviar os sintomas, melhorar a compreensão da doença, o prognóstico, a qualidade de vida e a sobrevida geral dos pacientes, onde agregará valor distinto ao bem-estar físico, mental e psicossocial dos pacientes com câncer²⁵.

No presente estudo, 11 pacientes estavam em quimioterapia paliativa, isto pode estar relacionado ao estadiamento do câncer (Tabela 1). A quimioterapia

pode ser realizada antes do procedimento cirúrgico (neoadjuvante ou citorrredutora), sendo indicada para a redução de tumores local e regionalmente avançados que, tem a finalidade de tornar os tumores ressecáveis ou de melhorar o prognóstico do paciente. Em outros casos, a quimioterapia é realizada após a cirurgia (adjuvante ou profilática), sendo indicada após o tratamento cirúrgico curativo²⁶.

Tabela 1: Perfil dos pacientes incluídos no presente estudo

Nº	Id.	Sexo	Esc	Comorbidades	Diagnóstico	Est	Finalidade
1	62	F	S	HAS, D e Asmática	Anal	IV	Pa
2	70	F	M	HAS e Ca	Mama	III	Ad
3	72	F	M	D e HAS	Pâncreas	III	NA
4	69	M	Me	HAS	Pâncreas	IV	Pa
5	61	M	S	D e HAS	Mama	III	Ad
6	63	F	M	HAS e Ca	Mama	II	Ad
7	67	F	M	HAS e D	Corpo do Útero	III	Ad
8	72	F	S	HAS	Ovário	III	NA
9	43	F	S	Nenhuma	Estômago	II	NA
10	50	F	M	Nenhuma	Pâncreas	IV	Pa
11	48	M	Me	HAS	Estômago	II	NA
12	64	M	T	Catarata	Mama	II	NA
13	85	M	S	Nenhuma	Linfoma de Hodking	IIIB	
14	66	F	S	Di, DPOC e Catarata	Pâncreas	IV	Pa
15	38	M	S	Nenhuma	Laringe	IV	Pa
16	72	M	S	HAS	Reto	IV	Pa
17	80	M	M	Nenhuma	Estômago	IV	Pa
18	41	M	S	D	Brônquios e Pulmões	IV	Pa
19	56	F	M	HAS e D Tipo 2	Pâncreas	IV	Pa
20	58	F	M	Nenhuma	Pâncreas	IV	Pa
21	64	M	M	HAS e D	Estômago	IV	Pa
22	56	F	S	HAS, D e Caa	Estômago	IV	NA

Fonte: Autores

Legenda: Id. Idade, M-masculino, F-Feminino, Esc. Escolaridade, Me- Mestrado, S-superior, M-médio, T- técnico, HAS- hipertensão arterial sistêmica, D- diabetes, Ca- cardiopatia, DPOC- Fibrose Pulmonar; Est.- estadiamento, Pa-paliativa; Ad- Adjuvante, NA-NA

Interações medicamentosas

A Tabela 2 estão os diferentes tipos de tratamentos adotados para cada paciente (Tabela 2), sendo os esquemas adotados baseados em protocolos. Os protocolos de quimioterapia foram criados com o intuito de padronizar determinados tratamentos para que se consiga o máximo efeito com o menor dano possível para o paciente ²⁷. Desta forma se faz muito importante o conhecimento dos protocolos de antineoplásicos, de como utilizá-los e segui-los para aumentar a chance de êxito no tratamento, e, assim, diminuir o sofrimento e a dependência do paciente às medicações²⁸.

Alguns aspectos importantes que devem ser observados são: se existe interações medicamentosas, estratificadas como contraindicadas e graves, entre os antineoplásicos e os fármacos utilizados; se os antineoplásicos selecionados podem levar ao agravamento das doenças; se há possibilidade de sinergismo entre medicamentos, propiciando o surgimento de reações adversas graves; por fim, o impacto dos tratamentos na qualidade de vida dos pacientes.

A tabela 2 mostra os esquemas terapêuticos utilizados pelos pacientes, suas possíveis interações medicamentosas (IM) classificadas de acordo com a gravidade e as sugestões de intervenção. Pode-se perceber que quanto à gravidade a maioria das IM foi considerada moderada (55%), sendo que a maioria destas (75%) é intencional. Já as consideradas graves representaram aproximadamente 45% das IM encontradas e 61% destas envolveram medicamentos de suporte a quimioterapia e medicamentos considerados de uso contínuo. As interações graves envolvendo antineoplásicos envolveram apenas a oxaliplatina e o irinotecano.

As interações medicamentosas mais encontradas foram entre aprepitanto e dexametasona, leucovorin e fluorouracila, representando respectivamente 27% e 14% das IM, apesar de ser consideradas de risco moderado elas são intencionais para o tratamento quimioterápico. Com relação às IM com medicamentos de suporte para quimioterapia, representam 61% das consideradas grave e envolvem os medicamentos palonosetona, difenidrin, aprepitanto, dexametasona e ondansetrona, essas IM resultantes podem ser perigosas e/ou requer intervenção médica para minimizar ou prevenir efeitos adversos graves (Tabela 2).

As IM's encontradas envolvendo os antineoplásicos oxaliplatina e irinotecano foram consideradas do tipo grave e envolveram medicamentos não quimioterápicos como o escitalopran, a fenitoína, a fluticasona e a propafenona (Tabela 2). As IM ocorridas com a oxaliplatina geravam um aumento do risco de prolongamento do intervalo QT, necessitando de monitoramento de uma possível cardiotoxicidade. A interação envolvendo fenitoína e irinotecano merece atenção especial devido ao risco de diminuição da resposta do quimioterápico podendo ser necessário um aumento de dose do mesmo. Em estudo anterior^{28,29} foi demonstrado que os fármacos não quimioterápicos mais frequentemente associados a IM com antineoplásicos foram: AINES, dexametasona, varfarina e hidroclorotiazida.

Tabela 2. Esquema de Medicamentos e Interações

Nº	Uso Contínuo	Esquema antineoplásico usado	Interação Medicamentosa	Explicação/ Intervenção	
GRUPO: EV					
2	Amitriptilina+ Topiramato+ Losartana	Docetaxel Gemcitabina Lipegfilgrastim Dexametasona Difenidramina+ Aprepitanto Palonosetrona	+ + + + + +	M: Amitriptilina + Difenidramina (AD) M: Aprepitanto + Dexametasona (ADex)	AD: aumento dos efeitos colinérgicos (boca seca, retenção urinária) ADex: aumento da exposição à dexametasona./ sugestão de diminuição da dose de dexametasona
3	Vidagliptina+ Metformina Losartana+ Anlodipino	+ Fluorouracil+ Leucovorin+ Oxaliplatina+ Irinotecano+ Dexametasona+ Palonosetrona+ Atropina+ Aprepitanto		M: Leucovorin + Fluorouracil (LF)	LF: concentrações aumentadas de fluorouracil e consequentemente suas toxicidades (granulocitopenia, anemia, trombocitopenia, estomatite, vômito)./ Interação desejada, sugestão de monitoramento.
5	Bisoprolol Dexlansoprazol+ Ondansedrona	+ Irinotecano+ Leucovorin +Fluorouracil+ Palonosetrona+ Atropina+ Aprepitanto+ Dexametasona		G: Ondansedrona + Palonosetrona (OP) M: Aprepitanto + Dexametasona (ADex) M: Leucovorin + Fluorouracil (LF)	OP:aumento do risco de síndrome colinérgica ADex: aumento da exposição à dexametasona./ sugestão de diminuição da dose de dexametasona LF: concentrações aumentadas de fluorouracil e consequentemente suas toxicidades (granulocitopenia, anemia, trombocitopenia, estomatite, vômito)./ Interação desejada, sugestão de monitoramento.
6	Atenolol+ clortalidona+ Empagliflozina+ Metformina+ Bromazepam	Trastuzumabe+ Pertuzumabe+Difenidrin		G: bromazepam + difenidrin (BD)	BD: aumento do risco de depressão respiratória ou cardiovascular

8	Rabeprazol+ Metformina+ Gliclazida+ Telmisartana+ Anlodipino+ Empagliflozina+ Rosuvastatina+	Carboplatina+ Paclitaxel+ Palonosetrona+ Aprepitanto+ Dexametasona+ Difenidrin	M: Aprepitanto + Dexametasona (ADex)	ADex: aumento da exposição à dexametasona./ sugestão de diminuição da dose de dexametasona.
9	Losartana	Carboplatina+ Paclitaxel+ Palonosetrona+ Aprepitanto+ Dexametasona+ Difenidrin +Lipegfilgrastim	M: Aprepitanto + Dexametasona (ADex)	ADex: aumento da exposição à dexametasona./ sugestão de diminuição da dose de dexametasona.
12	Losartana+ Escitalopran	Fluorouracil+ Leucovorin+ Oxaliplatina+ Doxetaxel+ Palonosetrona+ Aprepitanto+ Dexametasona	G: Escitalopran + Oxaliplatina (EO) G: Escitalopran + Palonosetrona (EP) M: Aprepitanto + Dexametasona (ADex) M: Leucovorin + Fluorouracil (LF)	EO: aumento do risco de prolongamento do intervalo QT EP: aumento do risco de síndrome serotoninérgica ADex: aumento da exposição à dexametasona. / sugestão de diminuição da dose de dexametasona LF: concentrações aumentadas de fluorouracil e maior toxicidades (granulocitopenia, anemia, trombocitopenia, estomatite, vômito)./ Interação desejada, sugestão de monitoramento.
14	Solifenacina	Docetaxel+ Carboplatina+ Trastuzumabe+ Pertuzumabe+ Palonosetrona+ Aprepitanto+ Dexametasona + Pegfilgrastim	M: Aprepitanto + Dexametasona (ADex)	ADex: aumento da exposição à dexametasona./ sugestão de diminuição da dose de dexametasona
16	Ezetimiba+ Vidagliptina + Metformina +Fluticasona+ Vilanterol	Oxaliplatina+ Leucovorin+ Irinotecano+ Fluoruracila+ Palonosetrona+ Aprepitanto+ Dexametasona+	G: Fluticasona + Oxaliplatina (FO)	Apresentou ajuste de dose para peso e toxicidade (10%) FO: aumento do risco de prolongamento do intervalo qt

		Atropina+ Escopolamina+ Filgrastim		
18	Losartana	Oxaliplatina+ Leucovorin+ Fluorouracil+ Palonosetrona+ Aprepitanto+ Dexametasona	M: Aprepitanto + Dexametasona (ADex) M: Leucovorin + Fluorouracil (LF)	ADex: aumento da exposição à dexametasona./ sugestão de diminuição da dose de dexametasona LF: concentrações aumentadas de fluorouracil e consequentemente suas toxicidades (granulocitopenia, anemia, trombocitopenia, estomatite, vômito)./ Interação desejada, sugestão de monitoramento.
21	Morfina	Paclitaxel + RAMucirumabe+ Palonosetrona+ Difenidramina+ Dexametasona	G: Morfina + Palonosetrona(M P) G: Morfina + Difenidramina (MD)	MP: aumento do risco de síndrome serotoninérgica MD: aumento do risco de íleo paralítico; e do risco de depressão respiratória e do Sistema Nervoso Central
22	Glibenclamida, Fenitoína, Metformina, Rosuvastatina, Gabapentina, Ácido Acetilsalicílico, Bromoprida, Sitagliptina	Ciplatina+ Irinotecano+ Palonosetrona+ Aprepitanto+ Dexametasona+ Atropina	G: Aprepitanto + Fenitoína (AF) G: Irinotecano + Fenitoína (IF) M: Aprepitanto + Dexametasona (ADex) M: Cisplatina + Fenitoína (CF)	AF: diminuição da exposição ao aprepitanto IF: exposição reduzida ao irinotecano e ao metabólito ativo ADex: aumento da exposição à dexametasona./ sugestão de diminuição da dose de dexametasona CF: diminuição das concentrações plasmáticas de fenitoína
23	Losartana+ Metformina+ Sitagliptina+ Morfina+ Dapagliflozina + Buprenorfina	Gemcitabina+ Paclitaxel ligado a albumina+ Dexametasona	G: Buprenorfina + Dexametasona (BDex)	BDex: concentrações plasmáticas diminuídas de buprenorfina
19	Valsartana+ Hidroclorotiazida+ Metformina+ PARoxetina+ Alogliptina+	Irinotecano+ Leucovorin+ Fluorouracil + Denosumab+ Ondasetrona+	G: Paroxetina + Ondansetrona (PO)	PO: aumento do risco de síndrome serotoninérgica, aumento da exposição ao substrato CYP2D6

	Dapagliflozina + Metformina		Dexametasona+ Atropina+ Fosapreptanto+ Pegfilgratim	M: Fluorouracil + Valsartana/Hidroc lorotiazida (FVH)	(FVH): pode resultar em mielosupressão
GRUPO: EV + VO					
13	Glifage		Oxaliplatina+ Capecitabina		
4	Propafenona + Ácido Acetilsalicílico + Metoprolol+ Tadalafila + Tribulus terrestris+ testofen + metformina +valsartana+ Dutasterida + tansulosina		Oxaliplatina+ Capecitabina + Trastuzumabe + Pembrolizumab+ Aprepitanto + Palonosetrona	G: Propafenona + Oxaliplatina (PO) + G: Tadalafila + Dutasterida (TD) + M: Metformina + Metoprolol (MM)	PO: aumento do risco de prolongamento do intervalo QT TD: pode resultar na potencialização dos efeitos hipotensores MM: pode resultar em hipoglicemia ou hiperglicemia

Fonte: Autores

Micromedex Drug Interactions, 2022; Copyright IBM Corporation 2022. Legenda: G – grave; M – moderada; L – leve.

Reações adversas medicamentosas

Pode-se observar que apenas um paciente apresentou suspeita de RAM aguda (dor no local da infusão – grau 1) que foi relacionada a infusão da oxaliplatina. As RAM's tardias foram relatadas por todos os outros pacientes e prevaleceu a gravidade grau 1 e 2 (68%), entre elas estão: hemoglobinemia (15%), anorexia (13%), náuseas (13%), diarreia (11%), neuropatia (11%), fraqueza (9%), alopecia (9%), vômito (7%), leucopenia (4%) e tontura (2%). O paclitaxel foi o principal antineoplásicos relacionado a hemoglobinemia que foi a RAM de baixa gravidade mais frequente (Tabela 3). Estudos anteriores^{26,30,31} também demonstraram a anemia como principal reação hematológica suspeita da quimioterapia.

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 administrada³².

O paclitaxel foi o mais relacionado, de causalidade provável, com a neutropenia merecendo destaque devido a gravidade (grau 3 e 4) apresentada por 3 pacientes, o que levou a única causa de omissão de dose no estudo, necessitando incluir fatores estimuladores de colônia de granulócitos (G-CSFs) como manejo. A neutropenia é responsável por diminuir o êxito do tratamento quimioterápico, aumentando a necessidades de intervenções³³. Sabe-se que o risco de desenvolvimento de neutropenia está correlacionado a um conjunto de fatores, como o protocolo de quimioterapia utilizado, a idade do paciente, a presença de doença avançada, história prévia de neutropenia e persistência de eventos, ausência de profilaxia com antibióticos e/ou de fatores estimuladores de colônia de granulócitos (G-CSFs), presença de doença cardiovascular e performance status ruim³⁴.

A maioria dos agentes quimioterápicos são tóxicos à medula óssea em graus variáveis. A mielotoxicidade é o evento adverso mais comum e também o com maior potencial de letalidade para os pacientes. A medula óssea suprimida pelo quimioterápico não consegue repor os elementos sanguíneos circulantes e a consequência é a pancitopenia (leucopenia, anemia e trombocitopenia)³⁵.

A alopecia foi a única RAM que apresentou causalidade definida e foi mais relacionada ao uso de taxanos (paclitaxel e docetaxel) (Tabela 3), porém não teve uma prevalência no grupo de paciente, apesar de ser comum no tratamento oncológico, porém em um estudo anterior²⁶ houve maior frequência (77%) da alopecia entre as RAM's não hematológicas. Dados da literatura demonstram

que a alopecia pode afetar cerca de 80 a 100% dos pacientes em uso de paclitaxel e carboplatina. A queda de cabelo é o efeito colateral mais avassalador para a autoestima das pacientes e pode alterar imediatamente a perspectiva social e emocional das mesmas³⁶.

A náusea e a êmese compreendem sintomas da toxicidade gastrointestinal e são frequentes no tratamento quimioterápico, acometendo cerca de 50% dos pacientes (tabela 3). Além disso, o aumento da compressão intracraniana, alterações metabólicas (aumento do cálcio, perda de sódio, acúmulo de ureia no sangue, desidratação, bloqueio e úlceras gastroduodenais) também colaboram para o aparecimento desses sintomas gastrointestinais³⁷.

A toxicidade gastrointestinal mais frequente foi a náusea que correspondeu a 35% das reações, na maioria dos casos apresentou uma gravidade entre grau 1 e 2, porém houve um caso em que o paciente foi a óbito, devido a intoxicação pós quimioterapia, com náuseas, vômitos e desnutrição. Durante o tratamento, é necessária uma monitoração por meio de exames laboratoriais, a fim de verificar as alterações celulares e o grau de toxicidade dos antineoplásicos. É importante que os profissionais de saúde realizem uma monitoração rigorosa sobre os níveis de toxicidade nos pacientes em tratamento de quimioterapia, pois níveis elevados de toxicidade podem levar o paciente a óbito. Uma forma de auxiliar no controle de náusea e vômitos é o consumo de sucos ou picolés de frutas cítricas. Evitar o consumo de refeições gordurosas, quentes e condimentadas, além de manter uma dieta de pequenas quantidades e menor período de tempo entre os alimentos também contribui para um efeito antiemético³⁸, podendo ser adotadas medidas medicamentosas³⁹.

A insônia foi uma RAM's observada em 8 pacientes do grupo de estudo, e apresentou uma possível causalidade quando relacionada a quimioterapia (Tabela 3), devido não haver relato na da insônia como efeito adverso aos quimioterápicos utilizados pelos pacientes do estudo, porém em 2 pacientes foi relacionada possivelmente ao uso de morfina e paroxetina, que apresentaram em literatura a insônia como possível RAM's.

Tabela 3: Pesquisa de Reações adversas medicamentosas

Nº	Medicamento	RAM's Gravidade	Naranjo	Intervenção
2	Gemcitabina (G)	(G)Anorexia (1) (G)Boca Amarga	Provável Possível	- Inserir suplemento alimentar
3	Fluorouracila (F) Irinotecano (I) Oxaliplatina (O)	(F)Anorexia (2) (I)Diarréia (2) (O) Náuseas (2)	Provável Provável Provável	- Inserir suplemento alimentar - Inserir medicamento antidiarreico e aumentar consumo de alimentos pobres em fibras e ricos em proteínas e potássio. - Ingerir pequenas porções de alimentos leves com maior frequência, frios ou à temperatura ambiente, evitar alimentos doces, gordurosos ou com odor forte. Fazer uso do antiemético.
5	Irinotecano (I) Fluorouracila (F)	(I)Fraqueza (1) (F)Anorexia (1) (F)Náuseas (2) (I) Diarréia (1)	Possível Provável Provável Provável	- Inserir suplemento alimentar - Ingerir pequenas porções de alimentos leves com maior frequência, frios ou à temperatura ambiente, evitar alimentos doces, gordurosos ou com odor forte. Fazer uso do antiemético. - Inserir medicamento antidiarreico e aumentar consumo de alimentos pobres em fibras e ricos em proteínas e potássio.
7	Carboplatina (C) Paclitaxel (P)	(P) Hemoglobinemia (2) (P) Leucopenia (3) (P) Neutropenia (4) (C) (P) Neuropatia (1) (P)Alopécia (2) (C)Boca Amarga Insônia	Provável Provável Provável Definida Possível Possível	-Suspensão do ciclo (omissão de dose). Incluir GCSF -Na literatura não há relação do uso dos referidos medicamentos com insônia, podendo ser associado a causas multifatoriais.
8	Carboplatina (P) Paclitaxel (C)	(C-P) Neuropatia (1) (P) Hemoglobinemia (2) Insônia	Provável Provável Possível	-Na literatura não há relação do uso dos referidos medicamentos com insônia,

				podendo ser associado a causas multifatoriais.
9	Carboplatina (C) Paclitaxel (P)	(P) Hemoglobinemia (2) (P) Leucopenia (1) (P) Neutropenia (3)	Provável Provável Provável	- Suspensão do ciclo (omissão de dose). Incluir GCSF.
10	Fluorouracil (F) Oxaliplatina (O) Docetaxel (D)	(D)Alopécia (2), (O) Náuseas (2) (O) Vômito (2) (F)Diarréia (1) (D)Neutropenia (4) (O)GostoMetálico Insônia	Definida Provável Provável Provável Provável Possível Provável	- Ingerir pequenas porções de alimentos leves com maior frequência, frios ou à temperatura ambiente, evitar alimentos doces, gordurosos ou com odor forte. Fazer uso do antiemético. - Inserir medicamento antidiarreico e aumentar consumo de alimentos pobres em fibras e ricos em proteínas e potássio. - Suspensão do ciclo (omissão de dose). Incluir GCSF.
11	Gemcitabina (G) Paclitaxel ligado a Albumina (PA)	(PA) Neuropatia (1) (PA)Alopécia (2) (G)Diarréia (2)	Provável Definida Provável	- Inserir medicamento antidiarreico e aumentar consumo de alimentos pobres em fibras e ricos em proteínas e potássio.
12	Oxaliplatina (O)	(O)Diarréia (1) (O) Náuseas (1)	Provável Provável	- Inserir medicamento antidiarreico e aumentar consumo de alimentos pobres em fibras e ricos em proteínas e potássio. - Ingerir pequenas porções de alimentos leves com maior frequência, frios ou à temperatura ambiente, evitar alimentos doces, gordurosos ou com odor forte. Fazer uso do antiemético.
14	Docetaxel (D) Carboplatina (C) Trastuzumabe (T) Pertuzumabe (P)	(D)Hemoglobinemia (1) (T) Fraqueza (2) (P)Anorexia (2) (C)Gosto Metálico	Provável Possível Possível Provável	- Inserido suplemento alimentar
15	Doxorrubicina (D) Dacarbazina (Da) Brentuximabe (B)	(Da)Náuseas (2) (Da)Vômitos (2) (B)Hemoglobinemia (1) (D)Alopécia (2)	Provável Provável Provável Definida	-Ingerir pequenas porções de alimentos leves com maior frequência, frios ou à temperatura ambiente, evitar alimentos doces, gordurosos ou com odor forte. Fazer uso do antiemético.
16	Oxaliplatina (O) Irinotecano (I) Fluoruracila (F)	(O-I)Fraqueza (1) Insônia	Possível Possível	-Na literatura não há relação do uso dos referidos medicamentos com insônia, podendo ser associado a causas multifatoriais.
17	Pembroluzumabe (P)	(P) Fraqueza (1)	Possível	
18	Oxaliplatina (O) Fluorouracil (F)	(O)Hemoglobinemia (2)	Provável Provável	

		(F)Diarréia (2) Insônia	Possível	- Inserir medicamento antidiarreico e aumentar consumo de alimentos pobres em fibras e ricos em proteínas e potássio. - Inserido suplemento alimentar
21	Paclitaxel (P) Ramucirumabe (R)	(P)Neuropatia (1) (R)Anorexia (1) Insônia	Provável Possível Possível	
22	Fenitoína (Fe)	(Fe) Tontura (2)	Provável	
23	Gemcitabina (G) Paclitaxel ligado a albumina (PA) Morfina (M)	(G)Náuseas (1) (G)Vômito (1) (PA)Anorexia (1) (M) Insônia	Provável Provável Provável Possível	- Ingerir pequenas porções de alimentos leves com maior frequência, frios ou à temperatura ambiente, evitar alimentos doces, gordurosos ou com odor forte. Fazer uso do antiemético. - Inserir suplemento alimentar
19	Irinotecano (I) Fluorouracil (F) Denosumab (D) Paroxetina (Pt)	(I)Neuropatia (1) (Pt) Insônia	Provável Possível	
13	Oxaliplatina (O) Capecitabina (C)	(O- C)Hemoglobinemia (2) (O-C)Leucopenia (2) (O-C) Neutropenia (2) (O) Náuseas (5) (O) Vômitos (5) (C)Anorexia(5)	Provável Provável Provável Provável Provável	- Inserir GCSF - Ingerir pequenas porções de alimentos leves com maior frequência, frios ou à temperatura ambiente, evitar alimentos doces, gordurosos ou com odor forte. Fazer uso do antiemético. - Inserir suplemento alimentar
4	Oxaliplatina (O)	(O) Dor no momento da infusão (1)	Provável	- Implante de cateter central (Port – a – cath)

Fonte: Autores

Análise da estratégia adotada para a detecção de Reações adversas e Interações medicamentosas

A estratégia adotada por este instrumento para detecção de RAM's se mostrou eficiente podendo ser relacionada a especificidade da pergunta com relação ao tipo e grau da possível reação adversa apresentada pelo paciente. Além disso, a entrevista utilizando este instrumento permitiu suspeitar que a

queixa do paciente pode estar relacionada a RAM, de acordo com análise de causalidade relacionado ao uso dos antineoplásicos.

As RAM's tardias foram as mais encontradas se destacando as toxicidades hematológicas e como mais graves a neutropenia sendo fator incapacitante para continuação do tratamento quimioterápico. A maioria das RAM's tardias foram de gravidade grau 1 e 2 (68%), entre elas estão: hemoglobinemia (15%), anorexia (13%), náuseas (13%), diarreia (11%), neuropatia (11%), fraqueza (9%), alopecia (9%), vômito (7%), leucopenia (4%) e tontura (2%). O paclitaxel foi o principal antineoplásicos mais relacionado às reações: neuropatia, reações hematológicas (hemoglobinemia, leucopenia e neutropenia), alopecia. Outra RAM que merece destaque por ter sido relatada por oito pacientes foi a insônia, porém ela não foi relacionada ao uso de antineoplásicos e sim com possíveis causas multifatoriais.

Ao se relacionar todos os medicamentos utilizados tanto de uso domiciliar quanto de suporte a QT, além dos antineoplásicos, foi identificado as possíveis interações medicamentosas as quais os pacientes estavam expostos e assim, realizar o monitoramento adequado para não causar danos ao paciente, seja nas interações intencionais ou não.

Este estudo demonstrou que pacientes idosos (acima de 60 anos) em estadiamento IV com finalidade de tratamento paliativo, apresentando em sua maioria comorbidades associadas ao câncer e conseqüentemente fazendo uso de polifarmácia, este perfil de paciente aumenta a probabilidade de ocorrência de interações medicamentosas, o que foi apresentado por 72% destes, sendo a maioria destas consideradas de risco moderado e com objetivo intencional para otimização da resposta ao tratamento.

Ao analisar as diferentes situações clínicas identificadas foi possível elaborar estratégias de intervenção mais assertivas e específicas o que possivelmente traria adesão tanto da equipe multiprofissional, quando necessário, e dos paciente.

Os dados deste estudo sugerem necessidades de ações sistemáticas multidisciplinares, voltadas para educação e detecção precoce de sintomas e assim minimizar os efeitos negativos nas atividades de vida diária e proporcionando melhor qualidade de vida aos pacientes.

É muito importante que a equipe seja capaz de identificar os sintomas de RAM, questionando e ouvindo os relatos dos pacientes e conhecendo as características dos medicamentos. A maioria dos pacientes experimenta reações adversas que precisam identificação e manejo rápido, para manutenção da adesão e melhoria das respostas clínicas. Pacientes idosos e com comorbidades precisam de atenção especial pelas mudanças fisiológicas relacionadas ao processo de envelhecimento, o que faz o acompanhamento contínuo necessário. Apesar da amostra pequena de pacientes, o que é um fator de limitação, pode-se concluir que a ferramenta proposta foi eficaz na detecção de reações adversas e contribui junto à equipe para o manejo adequado.

REFERÊNCIAS

1. Instituto Nacional do Câncer. O que é câncer? Rio de Janeiro, 2021. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/o-que-e-cancer>. Acesso: 09/02/2022.

2. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal a. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for

36 cancers in 185 countries. CA: a cancer journal for clinicians. Nov. 2018; 68(6): p.394-424.

3.INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER, José Alencar Gomes da Silva. Estimativa 2020: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro, 2019.

4.Lunardi D, Zart D, Fasolin T, Gonçalves CBT. Atenção Farmacêutica para pacientes em uso de Capecitabina Pharmaceutical care to patients using Capecitabine. Rev. Bras. Farm.2009; 90(3):p.250-257.

5.Silva SED, Costa JL, Araújo JS, Moura AAA, Cunha, NMF, Cunha FF. Os impactos da terapia quimioterápica e as implicações para a manutenção do cuidado: um estudo de representações sociais. Rev Fundam Care 2018; (10)2: p.516-523,. doi: <http://dx.doi.org/10.9789/2175-5361.2018.v10i2.516-523>.

6.Kuhlmann J., Muck W. Clinical-pharmacological strategies to assess drug interaction potential during drug development. Drug Saf. 2001,(24):p. 715-25.

7.Mcdonnell PJ.; Jacobs M.R. Hospital admissions resulting from preventable adverse drug reactions. **Ann Pharmacother.** 2002;36(9): p.1331-1336.

8.Faus MJ, Martinez-Romero F, Llimós-Fernandez F. Programa dáder de implantación del seguimiento del tratamiento farmacológico. Grupo de Investigación en Atención Farmacéutica. Granada: Universidad de Granada; 1998. Primer Consenso. 33 p.

9.Hurley SC. A method of documenting pharmaceutical care utilizing pharmaceutical diagnosis. College of Pharmacy, Idaho State University. **American Journal of Pharmaceutical Education**.1998;[62\(2\)](#): 119.

10.Rovers JP, A practical guide to pharmaceutical care. Washington: American Pharmaceutical Association, 2003. 316 p.

11.Cipolle RJ.; Strand L.M.; Morley PC. Pharmaceutical Care Practice. New York: McGraw-Hill, 1998.

12.Grainger-Rousseau TJ.; Miralles M.A.; Hepler CD.; Segal R; Doty RE.; Ben-Joseph R. Therapeutic outcomes monitoring: application of pharmaceutical care guidelines to community pharmacy. J Am Pharm Assoc. 1997; (37)6:p. 647-61.

13.Rossi EM, de Campos LJA, Campelo AMR, da Rocha CBA, Santos DAS, Goulart LS. Descrição do seguimento farmacoterapêutico de pacientes com hanseníase em município hiperendêmico do estado de Mato Grosso. Clin Biomed Res. 2022;42(2):121-127.

14.Silva MJS, Schraiber LB, Mota A. O conceito de saúde na saúde coletiva: contribuições a partir da crítica social e histórica da produção científica. Physis: Revista de Saúde Coletiva. 2019; v. 29(1), e290102. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/S0103-73312019290102>.

15.Sociedade Brasileira De Farmacêuticos Em Oncologia (SOBRAFO). Guia para notificação de reações adversas em oncologia. Belo Horizonte: ANVISA, 2007.

16.NARANJO, C.A. *et al.* A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin. Pharmacol. Ther.*, v.30, n.2, p.239-245, 1981

17.Kabbinavar F, Hurwitz HI, Fehrenbacher, L, Meropol, NJ, Novotny, WF, Lieberman G, et al. Phase II, randomized trial comparing bevacizumab plus fluorouracil (FU)/leucovorin (LV) with FU/LV alone in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2003;21(1), p.60-5.

18.Fraeman KH, Nordstrom BL, Luo W, Landis SH, Shantakumar S. Incidence of new-onset hypertension in cancer patients: a retrospective cohort study. *Int J Hypertens.*2013; 2013,. doi.org/10.1155/2013/379252

19.Kuriakose RK, Kukreja RC, Xi L. Potential Therapeutic Strategies for Hypertension-Exacerbated Cardiotoxicity of Anticancer Drugs. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity.*2016; 2016,. doi:10.1155/2016/8139861.

20.Suter TM, Ewer MS. Cancer drugs and the heart: importance and management. *Eur Heart J.* 2013; 34: p.1102–1111.

21..Escudier B. Sorafenib in advanced clear- -cell renal-cell carcinoma. *N Engl J Med.* 2007; 356(2): p. 125-134.

22.Machado LPM, Godoy H. Hipertensão Arterial no Tratamento do Câncer. Rev Soc Cardiol. 2017; 27(4):p. 290-3,

23.Vigneri P, Frasca F, Sciacca L, Pandini G, Vigneri R. Diabetes and câncer. Endocrine-Related Cancer. 2009;16:p. 1103–1123.

24.Smyth EC, Nilsson M, Grabsch HI, Van Grieken NC, Lordick F. Gastric cancer. The Lancet. 2020; 396(10251):p.635–648.

25.Freire MEM, Sawada NO, França ISX, Costa SFG, Oliveira CDB. Health-related quality of life among patients with advanced cancer: an integrative review. Revista da Escola de Enfermagem da USP. 2014; 48(2):p. 357- 367.

26.Marques MVMB. Suspeita de Reações Adversas Associadas a Quimioterapia com Paclitaxel e Carboplatina em Pacientes com Câncer Ginecológico Assistidas em um Hospital Oncológico do Rio de Janeiro. 2019. 30 p. Trabalho de Conclusão de Curso (Programa de Residência Multiprofissional em Oncologia) - Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva, Rio de Janeiro, 2019.

27.Oliboni LS, Camargo AL. Validação da Prescrição Oncológica: O Papel Do Farmacêutico na Prevenção de Erros de Medicação. Rev HCPA. 2009; 29(2):p. 147-152.

28. Corrales RM, Serra MA, Clópes A. Manipulação e Administração de Citostáticos. Ediciones Mayo S.A.: 2006.

28. PIRAN, Sílvia Maria. Análise De Interações Medicamentosas Potenciais Em Pacientes Que Iniciam Quimioterapia Em Uma Clínica Privada De Porto Alegre. 2011. 39 p. TCC (Graduação) – Curso de Farmácia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2011.

29. Riechelmann RP, Tannock IF, Wang L, Saad ED, Taback NA, Krzyzanowska MK. Potential drug interactions and duplicate prescriptions among cancer patients. *J Natl Cancer Inst.* 2007; 99(8):p. 592-600

30. 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):p. 32-45.

31. Tavares MB, De Oliveira JR., Da Silva VF, Junior GBS, Bendicho MT, Xavier RM.F. Caracterização das reações adversas a quimioterápicos em um hospital filantrópico. *Braz. J. Hea. Ver.* 2020; 3(2):p.2317- 2326. DOI:10.34119/bjhrv3n2-083.

32. Berger MJ, Dunlea LJ, Rettig AE, Lustberg MB, Phillips GS, Shapiro CL. Feasibility of Stopping Paclitaxel Premedication After Two Doses In Patients Not Experiencing a Previous Infusion Hypersensitivity Reaction. *Support Care Cancer.* 2012; 20(9): p. 1991-1997.

33.Aras E, Bayraktar-Ekincioglu A., Kilickap S. Risk assessment of febrile neutropenia and evaluation of g-csf use in patients with cancer: a real-life study. Supportive care in câncer. 2020; 28(2):p. 691–699. doi.org/10.1007/s00520-019-04879-x.

34.Klastersky J. ESMO Guidelines Committee. Management of febrile neutropaenia: ESMO Clinical Practice Guidelines. Annals of oncology. 2016; 27(5):p. 111–118. doi.org/10.1093/annonc/mdw325

35.Bonassa EMA, Molina P, Meira AOS, Oliveira AC, Gato MIR. Terapêutica Oncológica para Enfermeiros e Farmacêuticos. 4 ed. São Paulo: Atheneu, 2012. 305- 460p

36.Avelino CU, Cardoso RM, Aguiar SS, Silva MJ. Assessment of quality of life in patients with advanced non-small cell lung carcinoma treated with a combination of carboplatin and paclitaxel. J Bras Pneumol. 2015; 41(2)p. 133-142.

37.Fernández-Ortega PP, Caloto MT, Chirveches EE, Marquilles RR., Francisco JS, Quesad AA. Chemotherapy – induced nausea and vomiting in clinical practice: impacto on patients' quality of life. Support Care Cancer. 2012; 20(12):p.3141-3148.

38.Fonseca S.Manual de quimioterapia antineoplásica. 1 ed. Rio de Janeiro: Reichmann & Affonso, 2000. 164p.

39.Gridelli C, Haiderali AM, Russo MW, Blackburn LM, Lykopoulos K. Casopitant improves the quality of life in patients receiving highly emetogenic chemotherapy. Support Care Cancer. 2010, v.18, n.11, p. 1437-44

5 Produto técnico ou tecnologico

*Submetido como capítulo de livro/ Aprovado no 20/10/2022/ no Livro
Multidisciplinaridade em Saúde: A Necessidade da Integração da Editora
Conhecimento Livre*

Contribuições da acupuntura para manejo de eventos adversos em pacientes em tratamento quimioterápico

Fabíola do Socorro Barros Mendes¹; Maria Fâni Dolabela¹

¹Programa Pós-Graduação em Assistência Farmacêutica, Universidade Federal do Pará

1.Introdução

O câncer é um conjunto de mais de 100 doenças que têm em comum o crescimento desordenado de células, bem como a capacidade de invadir tecidos e órgãos. Este é um dos principais problemas de saúde pública no mundo, está entre as quatro principais causas de morte prematura em pessoas com menos de 70 anos na maioria dos países (BRAY et al., 2018). O tratamento câncer pode ser realizado utilizando algumas estratégias, tais como: cirurgia, radioterapia, quimioterapia e terapia combinada que é a combinação de todas as formas de tratamento do câncer (INCA, 2021).

A quimioterapia antineoplásica é amplamente utilizada para o tratamento de diferentes tipos tumorais (INCA, 2021), sendo o principal objetivo destruir as células tumorais e preservar as normais, porém a seletividade é relativamente baixa. Frequentemente, podem ocasionar eventos adversos imediatos como náuseas e vômitos. Outros podem ocorrer após um período de administração, como exemplo a alopecia. Ainda podem ocorrer a toxicidade mais tardiamente para os sistemas nervoso, cardiovascular, excretor e respiratório. Enfatiza-se então que as reações adversas têm grande influência sobre a não aceitação do tratamento pelo paciente e também provoca interferências na efetividade, visto que a severidade destes problemas pode levar a suspensão temporária do tratamento (NOGUEIRA et al., 2016).

Muitas vezes, o tratamento dos eventos adversos é realizado adicionando novos medicamentos, que podem gerar novas reações adversas, podendo levar a cascata da prescrição e elevando o risco de dano (Boyle, Naganathan & Cumming, 2010). A busca de alternativas terapêuticas não medicamentosas pode contribuir para o tratamento do evento adverso e reduzir o risco relacionado a cascata da prescrição, podendo ser adotado uma prática integrativa e complementar (Menin & Orso, 2020).

As práticas integrativas e complementares (PICs) são práticas terapêuticas pautadas em um modelo de saúde, normalmente bioenergético/vitalista em sobreposição ao modelo biomédico/maquinista, que podem ser usadas em conjunto com o tratamento alopático. Estas terapias são utilizadas na perspectiva de promover o cuidado integral por meio da busca de mecanismos naturais para prevenir agravos ou doenças e recuperar a saúde, fortalecendo o vínculo terapêutico e integrando o ser humano ao meio ambiente e a sociedade (BRASIL, 2015).

O Sistema Único de Saúde disponibiliza 29 práticas que são: Medicina Tradicional Chinesa/Acupuntura, Medicina Antroposófica, Homeopatia, Plantas Medicinais e Fitoterapia, Termalismo Social/Crenoterapia, Arteterapia, Ayurveda, Biodança, Dança Circular, Meditação, Musicoterapia, Naturopatia, Osteopatia, Quiropraxia, Reflexoterapia, Reiki, Shantala, Terapia Comunitária Integrativa, Yoga, Apiterapia, Aromaterapia, Bioenergética, Constelação familiar, Cromoterapia, Geoterapia, Hipnoterapia, Imposição de mãos, Ozonioterapia e Terapia de Florais (BRASIL, 2015).

Alguns estudos tem mostrado que a acupuntura pode contribuir para o tratamento dos eventos adversos (Greenle et al., 2017; Zhan, et al., 2021; Han, et al., 2021; Haddad & Palesh, 2014; Garcia, et al., 2013; Garcia, et al., 2018). A acupuntura tem como objetivo restaurar o equilíbrio dos canais meridianos, sendo que os chineses consideram que nosso corpo possui uma energia vital denominada Qi. De acordo com o pensamento oriental, a vida se faz a partir de uma energia primordial chamada C'hi ou Qi, que se condensa e se dispersa ininterruptamente num movimento rítmico e cíclico. Esta energia potencializadora da vida opera em duas forças energéticas opostas e, ao mesmo tempo, complementares, as polaridades Yin (negativas) e Yang (positivas). Estas duas forças regem a estrutura e funcionalidade de todos os órgãos e

sistemas corporais do ser humano, controlando e coordenando, inclusive, processos mentais e emocionais (TEIXEIRA, 2010).

Conceitualmente, na visão oriental, uma doença ocorre quando algo perturba a circulação de energia Yin ou Yang nos canais energéticos, a ponto de causar um vazio, uma estase ou um excesso de energia nestes canais (TEIXEIRA, 2010). O presente estudo tem como objetivo investigar o uso da acupuntura para o tratamento de eventos adversos em pacientes com câncer.

Metodologia

Para a realização desta revisão, os artigos foram coletados por meio do Pubmed e dos Periódicos CAPES, Brasil, sendo que este portal é constituído por diferentes bases de dados como Medline via PubMed, Scopus, entre outras. Foram adotados os seguintes descritores: acupuncture and câncer and insomnia; acupuncture and câncer and náusea; acupuncture and câncer and vomiting; acupuncture and câncer and anxiety. A pesquisa foi realizada entre agosto a setembro de 2022, e todas as estudos publicados até esta data foram considerados.

No processo de seleção dos artigos, o primeiro autor selecionou e o segundo autor realizou a revisão. Na primeira etapa de triagem, os documentos potencialmente relevantes foram selecionados por meio da revisão do título e resumo. Na segunda etapa de triagem, os trabalhos selecionados foram submetidos a leitura completa para inclusão final. Os critérios de inclusão foram os seguintes: (1) artigos completos disponíveis; (2) publicados nos últimos 10 anos; (3) utilizado a acupuntura como prática integrativa complementar; aplicado para manejo de reações adversas da quimioterapia em pacientes com câncer (Figura 1). Foram excluídos: (1) artigos que não abordavam sobre a acupuntura; (2) artigos duplicados; (3) sem texto completo disponível; (4) com aplicação de acupuntura em outra patologia; (5) artigos com aplicação da acupuntura associada a outra prática integrativa; (6) com utilização da acupuntura em outro contexto diferente de reações adversas da quimioterapia e artigos que estavam com estudo em andamento sem resultados.

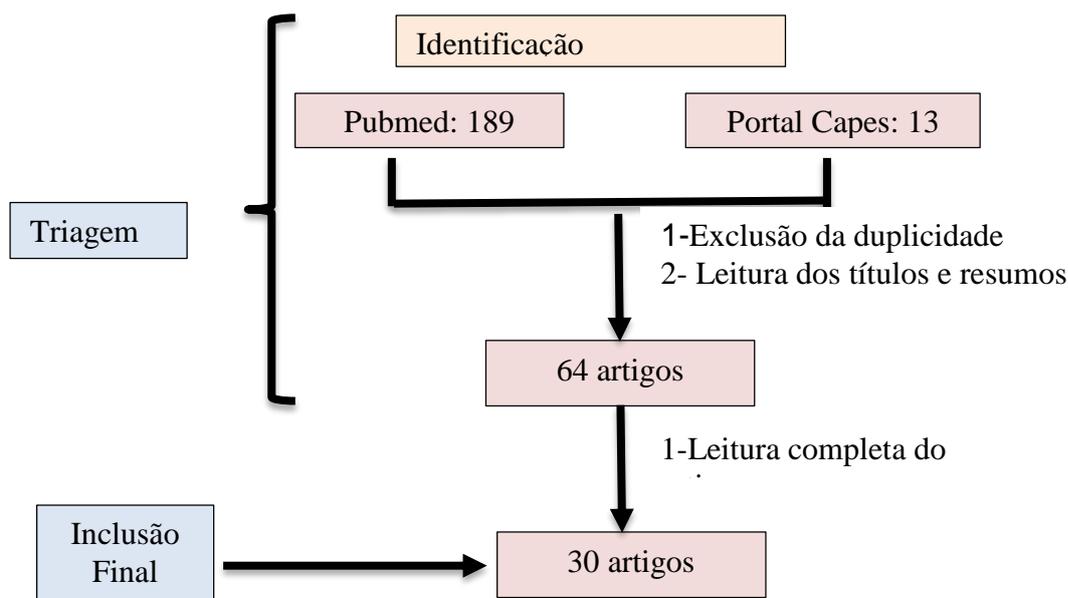


Figura 1: Fluxograma de seleção dos artigos incluídos no trabalho

Resultados e discussão

Neste trabalho foram incluídos 30 artigos, sendo que a maioria foram de revisão (18) e um parte de significativa foi de estudos clínicos ou observacionais (12). Todos artigos incluídos tem como foco acupuntura, tendo sido relatadas as diferentes técnicas adotadas e diferentes objetivos terapêuticos (Quadro 1).

Um fato importante chamou a atenção, nenhum estudo clínico, onde se utilizou a acupuntura no manejo de reações adversas em pacientes com câncer, foi realizado no Brasil. Teoricamente, ao implantar a acupuntura no SUS, vários pacientes estão sendo submetidos a este tratamento, gerando informações de elevada importância. No entanto, faltam apenas que as informações geradas sejam analisadas e retornada para a sociedade.

Ao mostrar para a sociedade o impacto positivo da acupuntura para o tratamento do câncer e de outras doenças, isso, pode fortalecer o PNPIC. Uma população conscientizada, certamente, irá procurar mais o serviço e não restringir o seu tratamento apenas ao uso de medicamentos.

Por outro lado, é importante ampliar os debates das PICs durante a formação do profissional de saúde, bem como nos seus espaços profissionais. Este debate ainda é muito tímido e isso acaba limitando a prática profissional, mantendo o modelo biomédico, mecanicista e hegemônico que vê o medicamento como a principal estratégia de tratamento (Barros, 2002).

Quadro 1: Artigos incluídos no presente estudo

Artigo	Tipo de Artigo/Estudo/Metodologia	Objetivo
1. Clinical practice guidelines on the evidence-based use of integrative therapies during and following breast cancer treatment	Revisão sistemática da literatura	Fornecer aos médicos e pacientes informações práticas e ferramentas para avaliar a evidência científica no uso de uma terapia integrativa definida na aplicação clínica no contexto do câncer de mama.
2. Acupuncture for Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis of Patient- Reported Outcomes	Revisão Sistemática e Meta-Análise do Paciente	Explorar os benefícios da acupuntura em várias complicações relacionadas ao tratamento do câncer de mama, medidas com foco no relato dos resultados do paciente, fornecendo evidências mais adequadas para o uso da acupuntura na prática clínica.
3. The Therapeutic Effects of Acupuncture and Electroacupuncture on Cancer-related Symptoms and Side-Effects	Revisão da Literatura	Avaliar os efeitos da acupuntura e eletroacupuntura para o tratamento dos sintomas e reações adversas relacionados ao câncer.
4. Acupuncture in the Treatment of Cancer-Related Psychological Symptoms	Revisão da Literatura	Demonstrar os benefícios da acupuntura em pacientes oncológicos com ansiedade, depressão, distúrbios do sono e qualidade de vida.
5. Systematic Review of Acupuncture in Cancer Care: A Synthesis of the Evidence	Revisão Sistemática	Avaliar a eficácia da acupuntura para o manejo de sintomas em pacientes com câncer.
6. Inpatient Acupuncture at a Major Cancer Center	Estudo Qualitativo Prospectivo	Avaliar as mudanças na sintomas antes e após o tratamento de acupuntura entre pacientes com câncer durante um curso de hospitalização.
7. Efficacy of acupuncture in the prevention and treatment of chemotherapy-induced nausea and vomiting in patients with advanced cancer: a multi-center, single-blind, randomized, sham-controlled clinical research	Ensaio Clínico Controlado Randomizado	Investigar a eficácia e segurança de acupuntura na prevenção e tratamento da quimioterapia náuseas e vômitos induzidos em pacientes com câncer avançado.
8. Acupuncture as a Complementary Treatment for Cancer Patients Receiving Chemotherapy	Estudo clínico	Investigar o efeito de acupuntura em náuseas, vômitos, dor, qualidade do sono e ansiedade em pacientes com câncer submetidos à quimioterapia.
9. The Effectiveness of Electrical Acupuncture Stimulation in Reducing Levels of Self-reported Anxiety of Lung Cancer Patients during Palliative Care: A Pilot Study	Estudo Piloto	Avaliar a influência da estimulação elétrica por acupuntura na ansiedade autorreferida em cuidados paliativos entre pacientes com câncer de pulmão.
10. Patient-reported Outcomes of Acupuncture for Symptom Control in Cancer	Revisão retrospectiva	Obter informações relatadas pelo paciente sobre o impacto da acupuntura no manejo dos sintomas no câncer.
11. Complementary and alternative medicine modalities used to treat adverse effects of anti-cancer treatment among children and	Revisão Sistemática e Meta-análise	Identificar quaisquer modalidades de Medicina Complementar Alternativa (MCA) usadas para tratar efeitos do tratamento convencional do câncer em crianças e adultos jovens, visando avaliar os benefícios.

young adults: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials		
12. The potential role for acupuncture in treating symptoms in patients with lung cancer: an observational longitudinal study	Estudo Observacional Longitudinal	Avaliar os efeitos da acupuntura como uma modalidade potencial de tratamento para controle de sintomas em pacientes com câncer de pulmão.
13. Electroacupuncture Plus Auricular Acupressure for Chemotherapy-Associated Insomnia in Breast Cancer Patients: A Pilot Randomized Controlled Trial	Estudo Piloto Controlado Randomizado	Determinar a viabilidade, eficácia preliminar e segurança de Eletroacupuntura mais Acupressão para insônia associada à quimioterapia em pacientes com câncer de mama sob ou pós-quimioterapia.
14. Effectiveness of acupuncture and related therapies for palliative care of cancer: overview of systematic reviews	Revisão Sistemática	Avaliar a qualidade das revisões e meta-análises de acupuntura relacionadas ao manejo do câncer.
15. Acupuncture as an adjuvant therapy for management of treatment-related symptoms in breast cancer patients	Revisão Sistemática e Meta-Análise	Realizar uma revisão sistemática e meta-análise visando investigar a eficácia e segurança da acupuntura em relação aos vários sintomas induzidos pelo tratamento de Câncer de Mama.
16. The positive role of traditional Chinese medicine as an adjunctive therapy for cancer	Revisão	Avaliar o impacto da medicina tradicional chinesa como terapia adjuvante do câncer
17. Integrating Acupuncture into Cancer Care	Revisão	Descrever as diferentes técnicas de acupuntura administrada que podem ser utilizadas para o tratamento dos sintomas do câncer
18. The Clinical Observation of Acupuncture Combined With Antiemetic Drugs in the Prevention and Treatment of CINV in Breast Cancer Patients	Estudo Retrospectivo	Avaliar a eficácia da acupuntura associada a antieméticos na prevenção e tratamento de náuseas e vômitos (NVIQ) em pacientes com câncer de mama em quimioterapia
19. To Explore the Effects of Acupuncture and Medical Treatment at Different Times on the Gastrointestinal Reaction and White Blood Cell Count of Patients with Lung Cancer Chemotherapy	Estudo Clínico Randomizado	Analisar os efeitos da acupuntura para reações adversas gastrointestinais e hematológicas em pacientes com câncer de pulmão recebendo quimioterapia.
20. The role of acupoint stimulation as an adjunct therapy for lung cancer: a systematic review and meta-analysis	Revisão Sistemática e Meta-Análise	Avaliar a eficácia de estimulação de pontos de acupuntura para pacientes com câncer de pulmão.
21. The effect of acupuncture on chemotherapy-associated gastrointestinal symptoms in gastric cancer	Estudo Clínico Randomizado	Investigar o efeito da acupuntura nos sintomas gastrointestinais induzidos pela quimioterapia em pacientes com câncer gástrico avançado.
22. Acupoint Injection for Alleviating Side Effects of Chemotherapy in People with	Revisão Sistemática e Meta-Análise	Investigar a eficácia da injeção de acuponto para aliviar os efeitos colaterais da quimioterapia em pessoas com câncer.

Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis		
23. Randomized, placebo-controlled trial of K1 acupoint acustimulation to prevent cisplatin- or oxaliplatin-induced náusea	Estudo randomizado duplo-cego e controlado por placebo	Examinar o efeito da acuestimulação K1 no controle de náuseas e vômitos induzidos por quimioterapia.
24. Acupuncture and Related Therapies for Symptom Management in Palliative Cancer Care	Revisão Sistemática e Meta-Análise	Avaliar o papel da acupuntura e terapias no manejo de sintomas comuns de câncer incluindo fadiga, parestesias e disestesias, dor crônica, anorexia, insônia, edema de membros, constipação e qualidade de vida relacionada à saúde.
25. Efficacy and Safety of Auricular Acupuncture for the Treatment of Insomnia in Breast Cancer Survivors: A Randomized Controlled Trial	Estudo Controlado Randomizado	Examinar o efeito da acupuntura auricular e a sua segurança versus psicoeducação na qualidade do sono em sobreviventes de câncer de mama, bem como em parâmetro de inflamação (IL-6), estresse, ansiedade, sintomas depressivos, qualidade de vida e a fadiga
26. Acupuncture for Managing Cancer-Related Insomnia: A Systematic Review of Randomized Clinical Trials	Revisão Sistemática de estudos Clínicos Randomizados	Avaliar a eficácia da acupuntura no tratamento da insônia relacionada ao câncer.
27. Association of Acupuncture and Auricular Acupressure With the Improvement of Sleep Disturbances in Cancer Survivors: A Systematic Review and Meta-Analysis	Revisão Sistemática e Meta-Análise	Investigar a eficácia e segurança da acupuntura utilizando a Acupressão Auricular para o tratamento da insônia em pacientes com câncer.
28. Aplicabilidade da auriculoterapia em pacientes oncológicos: revisão integrativa da literatura	Revisão Integrativa da Literatura	Analisar evidências científicas da utilização da auriculoterapia para o alívio dos sintomas relacionados ao câncer e/ou seu tratamento
29. Complementary and Alternative Medicine in the Management of Pain, Dyspnea and Nausea and Vomiting Near the End of Life: a Systematic Review	Revisão Sistemática	Analisar os benefícios da Medicina tradicional Chinesa em pacientes terminais com dor, dispneia, náuseas e vômitos.
30. Acupuncture Versus Cognitive Behavioral Therapy for Insomnia in Cancer Survivors: A Randomized Clinical Trial	Estudo Clínico Randomizado	Comparar a eficácia da acupuntura e Terapia Cognitivo Comportamental para o tratamento da Insônia entre os sobreviventes de câncer.

1- Greenle et al., 2017; 2- Zhan, et al., 2021; 3- Han, et al., 2021; 4- Haddad & Palesh, 2014; 5- Garcia, et al., 2013; 6- Garcia, et al., 2018; 7- Li, et al., 2020; 8- Tas, et al., 2014; 9- Hu, Wu & Hou, 2017; 10- Thompsom et al., 2015; 11- Mora, et al., 2022; 12- Kasymjanova, et al., 2013; 13- Zhang, et al., 2021; 14- Wu, et al., 2015; 15- Jang, et al., 2020; 16- Zhang et al., 2021; 17- Chien, Liu & Hsu, 2013; 18- Kong, et al., 2022; 19- Zhao, et al., 2022; 20- Chen et al., 2013; 21- Zhou et al., 2017; 22- Yang et al., 2021; 23- Shen et al., 2015; 24- Lau et al., 2016; 25- Höxtermann et al., 2021; 26- Choi et al., 2017; 27- Wan et al., 2022; 28- Contim, Santo & Moretto, 2020; 29- Pan, et al., 2020; 30- Garland et al., 2019.

O próprio diagnóstico do câncer traz dúvidas e inseguranças para pacientes e pode ser acompanhado por transtornos psiquiátricos, em especial a ansiedade e depressão, sendo observadas principalmente entre idosos e mulheres (Ferreira et al., 2017). Estudo apontou que a intensidade da ansiedade pode variar inversamente com os níveis educacionais e socioeconômico (Gullich et al., 2013), isto é, uma pessoa com baixa escolaridade tem maior dificuldade em compreender a doença e seu tratamento, podendo torna-la mais ansiosas. No caso socioeconômico, a menor disponibilidade econômica pode dificultar o acesso aos serviços de saúde e isso pode contribuir para um nível mais elevado de ansiedade.

O modelo atual adotado para o tratamento da ansiedade envolve a utilização de medicamentos e/ou psicoterapia, que inegavelmente traz benefícios para o paciente. Algumas vezes, observa-se um benefício limitado e pode-se pensar em adicionar alguma prática integrativa complementar, como por exemplo, a acupuntura. Neste contexto, foram analisados estudos em que o paciente oncológico com ansiedade foi submetido ao tratamento com acupuntura. A maioria dos estudos relataram os benefícios da inclusão deste tratamento (Quadro 2), sendo que em alguns o nível de evidência foi baixo.

Quadro 2: Uso de acupuntura para o tratamento da ansiedade

Técnica	Câncer	Síntese dos resultados
Acupuntura ¹	Mama	Tratamento de ansiedade, nível de evidência grau C (indica que a evidência é ambígua, ou que há pelo menos uma certeza moderada de que o benefício é pequeno). Três ensaios de alta qualidade avaliaram a acupuntura para redução de ansiedade e estresse, que foram desfechos secundários. Dois dos três ensaios positivos foram pequenos e um ensaio não mostrou efeito.
Acupuntura ²	Mama	Cinco artigos relataram a ansiedade dos pacientes usando a Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão (HADS), subescala e escala de ansiedade Numeric Rating Scales (NRS), em que pontuações mais altas indicaram piores sintomas. Uma meta-análise de dois artigos sugeriu que a acupuntura poderia melhorar a ansiedade das pacientes em comparação com o controle. Dois estudos notaram mudanças semelhantes na gravidade da depressão e ansiedade entre a acupuntura e o grupo controle do período pré ao pós-tratamento. Outro artigo chegou à conclusão que a acupuntura melhorou a ansiedade e a depressão usando o HADS.
Acupuntura e Eletroacupuntura ³	Todos	Os resultados sobre se Acupuntura pode melhorar a ansiedade relacionada ao câncer e depressão são controversos. Um ensaio clínico com 47 pacientes com câncer de mama inscritas (23 para acupuntura real vs. 24 para acupuntura simulada) revelou que a acupuntura não tem efeito significativo para melhorar da ansiedade e depressão associadas ao tratamento de inibidores de aromatase (AIs); enquanto outro ensaio clínico mostrou que a eletroacupuntura pode melhorar a ansiedade e a depressão associadas a IAs. Enquanto isso, um ensaio clínico incluindo 302 pacientes com câncer de mama mostrou que a acupuntura pode melhorar o câncer ansiedade e depressão. Nos três ensaios clínicos acima, ansiedade e depressão são os resultados secundários da medição. Um estudo, usando a depressão como desfecho primário, ilustrou que a acupuntura pode efetivamente reduzir depressão relacionada com malignidade.
Acupuntura ⁴	Vários	Em um ensaio de acupuntura para fadiga em pacientes com câncer de mama utilizando um estudo controlado randomizado, o estudo encontrou melhora significativa na ansiedade medida pela escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão em comparação com os cuidados habituais. Em 2010 estudo de braço único por tratamentos com acupuntura foram administrados a 40 pacientes com câncer de ovário e mama avançados com resultados demonstrando diminuição dos escores de ansiedade, essa melhora continuou em 1 mês após o término da acupuntura. Outro estudo com 50 pacientes com câncer de mama inicial para um único braço teste de 8 tratamentos de acupuntura para ondas de calor mediu a ansiedade através do Questionário de Saúde da Mulher ansiedade subescala, e a melhoria alcançou significância. Pacientes paliativos com ansiedade indicou que 31% dos pacientes que foram tratados tiveram resultados “excelentes” ou “bons”. Em resumo, atualmente nenhuma conclusão definitiva pode ser sobre a eficácia da acupuntura para ansiedade em pacientes com câncer receberam dados limitados, e também porque nenhum estudo avaliou a ansiedade como uma medida de resultado primário.
Acupuntura ⁵	Vários	Seis ensaios avaliaram a ansiedade como desfecho secundário, portanto a especificidade do tratamento para ansiedade, depressão, ou outros distúrbios do humor era questionável. Cinco dos ensaios com resultados positivos não foram cegos e, portanto, avaliados como tendo alto viés. Um estudo negativo com alto viés foi cego, mas fraca potência (N 26; 15 acupuntura e 11 simulada).
Acupuntura ⁶	Vários	Um total de 172 pacientes internados foram tratados com acupuntura. Para pacientes que relataram uma pontuação de sintomas de linha de base ≥ 1 , as maiores melhorias (alteração média \pm SD) após acupuntura na visita inicial foram encontrados para dor ($-1,8 \pm 2,2$; n = 69; P < 0,0001), náusea (-

		1,2 ± 1,9; n = 30; P < 0,001), ansiedade (-0,8 ± 1,8; n = 36; P = 0,01), sonolência (-0,6 ± 1,8; n = 57; P = 0,02) e fadiga (-0,4 ± 1,1; n = 67; P = 0,008). Por pacientes que receberam pelo menos duas visitas, uma melhora significativa da linha de base foi encontrada para insônia (-2,5 ± 4,4; n = 17; P = 0,03), ansiedade (-2,4 ± 1,7; n = 9; P = 0,002), dor (-2,3 ± 2,7; n = 20; P = 0,001), e sonolência (-2,0 ± 2,6; n = 16; P = 0,008).
Acupuntura ⁷ Os pontos LI4, PC6, H7, ST36 e Liv3 foram agulhado bilateralmente	Todos	Um declínio em níveis de ansiedade nos pacientes foi detectado. A taxa de ansiedade grave diminuiu de 15,6% para 2,2% antes e após acupuntura, respectivamente. Houve 57,8% redução da gravidade da ansiedade em todos os pacientes.
Eletroacupuntura ⁸ Pontos ST36, SP6 e L14	Pulmão	Os escores médios da Escala de autoavaliação de ansiedade no Grupo estimulação elétrica transcutânea de acupuntura antes e após a intervenção elétrica em cuidados paliativos foram 31,17±7,55,34,58±13,98 e 27,86±6,73, (P=0,00). A eletroacupuntura demonstrou reduzir a ansiedade dos pacientes, com câncer de pulmão em cuidados paliativos.
Acupuntura ⁹	Todos	As taxas de prevalência de ansiedade e outros sintomas antes da acupuntura foram > 62%. Testes t pareados revelados uma redução significativa nos sintomas desde a linha de base até após a primeira sessão de acupuntura e após a última sessão (p < 0,05).
Auriculoterapia ¹⁰	Mama	A análise de intenção de tratar mostrou que a acupuntura auricular melhorou a ansiedade (p = 0,001; h2 p = 0,192) na semana 5 em comparação com a psicoeducação. Nenhuma diferença significativa do grupo foi encontrada em relação aos outros resultados na semana 5, ou em qualquer resultado na semana 17 ou semana 29. Nenhum evento adverso grave ocorreu durante o período do estudo.

Referência:1- Greenle et al., 2017; 2- Zhang et al., 2021; 3- Han et al., 2021; 4- Haddad & Palesh, 2014; 5- Garcí, et al., 2013; 6- Garcia et al., 2018; 7- Tas et al.,2014; 8- Hu, Wu & Hou, 2017; 9- Thompsom et al., 2015; 10- Höxtermann et al., 2021

Estudo demonstrou que existe uma alta prevalência de insônia em pacientes com câncer (49,4%) e há evidências de que esta insônia não desaparecerá sozinha (Schieber et al., 2019). O tratamento convencional da insônia envolve a utilização de medicamentos e algumas orientações para mudanças no estilo de vida. Com o decorrer do tempo do tratamento medicamentoso, alguns pacientes relatam redução no efeito farmacológico (Slade, 2020) e podem apresentar várias reações adversas (Murphy, 2018).

Neste contexto, torna-se importante em buscar estratégias que visem melhorar a qualidade do sono do paciente, impactando em sua qualidade de vida (Schieber et al., 2019) e as práticas integrativas complementares podem ser uma aliada importante. No presente estudo foi avaliado a contribuição da acupuntura para o tratamento da insônia e observou-se um benefício da utilização dos diferentes tipos de acupuntura, sendo comparada as respostas aos tratamentos convencionais (Quadro 3).

Quadro 3: Uso de acupuntura para o tratamento da insônia

Intervenção	Câncer	Síntese de Resultados
-------------	--------	-----------------------

Acupuntura ¹	Mama	Cinco artigos com 371 pacientes relatando sono distúrbios usando o Índice de Qualidade do Sono de Pittsburgh (PSQI) e a subescala de distúrbios do sono QLQ-C30, que as pontuações mais altas representam piores níveis de distúrbios do sono. Quatro desses artigos tinham dados que poderiam ser sintetizado quantitativamente. Os pacientes que receberam acupuntura experimentaram menos distúrbios do sono em comparação com os grupo controle. No final do tratamento, o grupo de acupuntura teve um número menor de pacientes que sofrem de distúrbios do sono do que o grupo controle. O sexto artigo demonstrou que a mudança mediana nos escores do PSQI foram semelhantes entre os grupos de acupuntura real e simulada.
Acupuntura e Eletroacupuntura ²	Vários	Um estudo anterior recrutou 6 estudos controlados randomizados mostraram apenas um baixo nível de evidência que apoia a vantagem terapêutica da acupuntura na tratamento da insônia relatada no câncer. Ao contrário, outros estudos mostraram que a acupuntura pode produzir melhorias duradouras na insônia em sobreviventes de câncer e pacientes. No entanto, todos esses estudos tem um tamanho de amostra pequeno, então mais ensaios clínicos adequadamente alimentados são necessários para esclarecer a eficácia terapêutica da acupuntura e EA no tratamento da insônia.
Acupuntura ³	Vários	Um estudo com foco na insônia como desfecho primário avaliou 10 mulheres com câncer de mama que estavam passando por distúrbios do sono e ondas de calor receberam 3 sessões de acupuntura em um modelo de braço único, foi relatado melhorias nos parâmetros do sono, especificamente em porcentagem de tempo acordado após o início do sono e diminuição do sono latência medida por actigrafia. Dois ensaios clínicos randomizados avaliaram a acupuntura para distúrbios do sono como desfecho secundário. Em um estudo 80 pacientes com câncer randomizados para acupuntura ou antidepressivo (fluoxetina) usando o Índice de qualidade do sono de Pittsburgh e no outro estudo 45 pacientes com câncer de mama tratadas com eletroacupuntura ou terapia hormonal usando um registro do sono. Os parâmetros do sono melhoraram significativamente em ambos os estudos, com acupuntura superior à fluoxetina e equivalente à terapia hormonal. No estudo de Frisk et al, 17 sono melhorias apareceram em grande parte relacionadas à redução de calor sintomas de flash. Um ensaio de braço aberto com acupuntura semanal tratando 50 sobreviventes de câncer de mama que sofria de ondas de calor induzidas por tamoxifeno e secundariamente o sono desregulado, relatou melhorias significativas nos parâmetros do sono.
Acupuntura ⁴	Vários	Poucos estudos avaliaram o uso de acupuntura para insônia, e apenas três estudos foram avaliados. Todos os três relataram resultados positivos, mas foram estudos não cegos com alto viés.
Acupuntura ⁵	Vários	Um total de 172 pacientes internados foram tratados com acupuntura. Para pacientes que relataram uma pontuação de sintomas de linha de base ≥ 1 , as maiores melhorias (alteração média \pm SD) após acupuntura na visita inicial foram encontrados para dor ($-1,8 \pm 2,2$; $n = 69$; $P < 0,0001$), náusea ($-1,2 \pm 1,9$; $n = 30$; $P < 0,001$), ansiedade ($-0,8 \pm 1,8$; $n = 36$; $P = 0,01$), sonolência ($-0,6 \pm 1,8$; $n = 57$; $P = 0,02$) e fadiga ($-0,4 \pm 1,1$; $n = 67$; $P = 0,008$). Por pacientes que receberam pelo menos duas visitas, uma melhora significativa da linha de base foi encontrada para insônia ($-2,5 \pm 4,4$; $n = 17$; $P = 0,03$), ansiedade ($-2,4 \pm 1,7$; $n = 9$; $P = 0,002$), dor ($-2,3 \pm 2,7$; $n = 20$; $P = 0,001$), e sonolência ($-2,0 \pm 2,6$; $n = 16$; $P = 0,008$).
Acupuntura ⁶ Os pontos LI4, PC6, H7, ST36 e Liv3 foram agulhado bilateralmente	Vários	Um declínio em níveis de ansiedade e a gravidade da insônia nos pacientes foi detectado.

<p>Eletroacupuntura e Acupressão Auricular⁷ Os 6 pontos fixos incluído: EX-HN1, GV20, GV24, PC6 (bilateral), KI3 (bilateral), e SP6 (bilateral). Quatro pontos adicionais: EX-HN3, CV4, LI4 (bilateral), HT7 (bilateral), ST25 (bilateral), E36 (bilateral), LR3 (bilateral), KI6 (bilateral), ou quaisquer outros pontos se necessário.</p>	<p>Câncer de Mama</p>	<p>A combinação de eletroacupuntura mais acupressão auricular foi considerada viável e intervenção aceitável para insônia associada a quimioterapia em pacientes com câncer de mama, como apoiado pela alta taxa de recrutamento (71%), taxa de adesão satisfeita (87% no grupo de acupuntura vs 100% no grupo controle), e baixa taxa de atrito (6,7% em 2 braços). Após 6 semanas de tratamento, os sujeitos do grupo de acupuntura experimentaram melhorias significativamente maiores na insônia.</p>
<p>Acupuntura⁸ Pontos: P6 e S36</p>	<p>Vários</p>	<p>Um estudo controlado randomizado recente avaliou 80 pacientes e revelou que a acupuntura pode efetivamente reduzir depressão relacionada a malignidade e melhorar a qualidade do sono pacientes com câncer. Uma metanálise também indicou acupuntura auricular pode melhorar a qualidade do sono melhor do que medicamentos como como diazepam.</p>
<p>Acupressão⁹</p>	<p>Câncer de Pulmão</p>	<p>Estudo investigou a eficácia de acupressão mais óleo essencial e acupressão sozinho para insônia em pacientes com câncer de pulmão. Os resultados mostraram que após 5 meses de tratamento, os pacientes do grupo acupressão mais óleo essencial e apenas acupressão tiveram melhor qualidade de sono do que a dos pacientes no grupo de acupressão simulada. No entanto, essa diferença não atingiu estatísticas significância (MD: 0,57, IC 95%: 1,16 a 0,02).</p>
<p>Auriculoterapia¹⁰</p>	<p>Câncer de Mama</p>	<p>A análise de intenção de tratar mostrou um aumento significativamente mais forte na qualidade do sono no grupo de acupuntura auricular em comparação com o grupo de psicoeducação ($p = 0,031$; $h^2 p = 0,094$) na semana 5. Nenhuma diferença significativa do grupo foi encontrada em relação aos outros resultados na semana 5, ou em qualquer resultado na semana 17 ou semana 29. Nenhum evento adverso grave ocorreu durante o período do estudo.</p>
<p>Acupuntura¹¹</p>	<p>Vários</p>	<p>Três Estudos controlados randomizados (ECT) mostraram efeitos equivalentes no Índice de Qualidade do Sono Pittsburgh e 2 ECT's mostraram efeitos semelhantes na taxa de resposta aos medicamentos convencionais no final do tratamento. O outro ECT mostrou que a acupuntura foi melhor do que a terapia hormonal no número de horas dormidas a cada noite e número de vezes que acordou a cada noite. As 3 semanas de acompanhamento em 2 ECTs mostraram efeitos superiores da acupuntura em comparação com drogas convencionais, e uma meta-análise mostrou efeitos significativos da acupuntura. Dois RCTs testaram o efeitos da acupuntura na insônia relacionada ao câncer em comparação com a acupuntura simulada. No entanto, o número de estudos e o tamanho do efeito são pequenos para significância clínica.</p>
<p>Acupuntura e Acupressão Auricular¹²</p>	<p>Vários</p>	<p>Foram incluídos 13 Estudos Clínicos Randomizados com 961 pacientes. O risco de viés de desempenho ou viés de relato para a maioria dos estudos incluídos foi alto ou pouco claro. Não foram encontradas provas para efeitos de curto prazo nas escalas de sono em comparação com o controle simulado, terapia medicamentosa. Para efeito longo prazo, dois Estudos simulados não mostraram significância da acupuntura na insônia pontuações da escala. Esta revisão sistemática e metanálise não encontrou evidências sobre acupuntura ou acupressão auricular na melhora dos distúrbios do sono em sobreviventes de câncer em termos de efeito de curto ou longo prazo.</p>

Acupuntura ¹³	Vários	Um estudo randomizado comparou 8 semanas de acupuntura (n = 80) e Terapia Cognitivo Comportamental para Insônia (TCC-I) (n = 80) em sobreviventes de câncer. A TCC-I foi mais eficaz do que o pós-tratamento de acupuntura (P<0,001); no entanto, tanto a acupuntura quanto a TCC-I produziram reduções clinicamente significativas na gravidade da insônia (acupuntura: 8,31 pontos, intervalo de confiança de 95% ¼ 9,36 a 7,26; TCC-I: 10,91 pontos, intervalo de confiança de 95% ¼ 11,97 a 9,85) e manteve melhorias até 20 semanas.
--------------------------	--------	---

Referência:1- Zhang et al., 2021; 2- Ha, et al., 2021; 3- Haddad & Palesh, 2014; 4-Garci, et al., 2013; 5- Garcia et al., 2018; 6- Tas et al.,2014; 7-Zhang et al., 2021; 8- Chien, Liu & Hsu, 2013; 9- Lau et al., 2016; 10- Höxtermann et al., 2021; 11- Choi et al., 2017; 12- Wan et al., 2022; 13- Garland et al., 2019.

Náuseas e vômitos são reações adversas medicamentosas muito frequentes durante a quimioterapia, sendo necessário a adoção de medidas profiláticas medicamentosas (Navari et al, 2016). Alguns pacientes, mesmo utilizando o medicamento ainda apresentam náuseas e vômitos (Clark-Snow et al, 2018) tornando-se necessários a inclusão de outra estratégia terapêutica.

No presente trabalho avaliou-se os benefícios da utilização de acupuntura para o tratamento de náuseas e vômitos em pacientes submetidos a quimioterapia. Os estudos incluídos apresentaram melhores de evidência da utilização da acupuntura para o tratamento de náuseas e vômitos relacionados a quimioterapia. Os resultados foram muito promissores, sendo demonstrado elevado benefício deste tipo de tratamento para estas reações adversas (Quadro 4).

Quadro 4: Uso de acupuntura para o tratamento de náuseas e vômitos

Intervenção	Câncer	Síntese de Resultados
Acupressão ¹	Mama	Estudo com nível de evidência grau B (indica que há alta certeza de que o benefício é moderado ou há certeza moderada de que o benefício é moderado a substancial), mostrou que a acupressão associada aos antieméticos ajudou a controlar náuseas e vômitos induzidos pela quimioterapia.
Eletroacupuntura ²	Mama	Estudo com nível de evidência grau B (indica que há alta certeza de que o benefício é moderado ou há certeza moderada de que o benefício é moderado a substancial), mostrou que a eletroacupuntura associada aos antieméticos ajudou no controle das náuseas e vômitos induzidos pela quimioterapia.
Acupuntura ³	Geral	No geral, entre os estudos que puderam estimar o tamanho do efeito, o valor do tamanho do efeito entre o grupo para estudos significativos para acupuntura versus cuidados usual variou de 0,94 a 1,10,21,23,24 O tamanho do efeito dentro do grupo estimativas variaram de 0,35 a 2,35 para acupuntura ativa e de 0,45 a 1,26 para acupuntura simulada. Isso sugere que existem inespecíficos aspectos que contribuem para a acupuntura, mas os efeitos específicos são maiores.
Acupuntura ⁴	Geral	Um total de 172 pacientes internados foram tratados com acupuntura. Para pacientes que relataram uma pontuação de sintomas de linha de base ≥ 1 , as maiores melhorias (alteração média \pm SD) após acupuntura na visita inicial foram encontrados para dor ($-1,8 \pm 2,2$; n = 69; P < 0,0001), náusea ($-1,2 \pm 1,9$; n = 30; P < 0,001), ansiedade ($-0,8 \pm 1,8$; n = 36; P = 0,01), sonolência ($-0,6 \pm 1,8$; n = 57; P = 0,02) e fadiga ($-0,4 \pm 1,1$; n = 67; P = 0,008). Por pacientes

		que receberam pelo menos duas visitas, uma melhora significativa da linha de base foi encontrada para insônia ($-2,5 \pm 4,4$; $n = 17$; $P = 0,03$), ansiedade ($-2,4 \pm 1,7$; $n = 9$; $P = 0,002$), dor ($-2,3 \pm 2,7$; $n = 20$; $P = 0,001$), e sonolência ($-2,0 \pm 2,6$; $n = 16$; $P = 0,008$).
Acupuntura ⁵ Pontos RN12, LR13 (bilateralmente), RN6, ST25 (bilateralmente), PC6 (bilateralmente), ST36 (bilateralmente)	Vários	A verdadeira acupuntura demonstrou melhora nos sintomas de náuseas e vômitos nos pacientes comparado a acupuntura simulada, a diferença entre os dois grupos teve significância estatística desde o dia 3 até o final da observação
Acupuntura ⁶ Os pontos LI4, PC6, H7, ST36 e Liv3 foram agulhado bilateralmente	Vários	Um declínio estatisticamente significativo nos sintomas dos pacientes foi detectado. Uma comparação dos níveis de náusea e vômitos dos pacientes após a quimioterapia anterior a sessão com os níveis de náuseas e vômitos dos pacientes que receberam quimioterapia com acupuntura mostraram que os sintomas diminuíram em 72,2% dos pacientes com náusea e em 52,8% dos pacientes com vômito.
Acupuntura ⁷	Vários	Houve uma diferença significativa entre acupuntura e controles ($n = 5$) para intensidade e/ou episódios de náuseas e vômitos induzidos por quimioterapia com diferença média padronizada $-0,59$, IC 95% $[-0,85,-0,33]$ ($p < 0,00001$). Demonstrando que a acupuntura é eficaz na redução de náuseas e vômitos induzidos por quimioterapia em crianças e adultos.
Acupuntura ⁸	Câncer de Pulmão	A coorte do estudo incluiu 30 pacientes com câncer de pulmão não-pequenas células e 3 com câncer de pulmão de pequenas células. Destes pacientes, 67% receberam tratamento antineoplásicos (quimioterapia ou radioterapia, ou ambos) com acupuntura. Dos 10 pacientes restantes, 8 recebeu acupuntura após uma ressecção cirúrgica completa de seu tumor, e por causa de sua avançada idade, 2 receberam acupuntura e melhores cuidados de suporte. O número médio de sessões de acupuntura foi 7 (intervalo interquartil: 4-13 sessões). Estatisticamente houve melhora significativa da dor, apetite, náusea, nervosismo e bem-estar foram observados. Análise de características operacionais do receptor demonstrou que um mínimo de 6 sessões de acupuntura são necessárias para uma chance de 70% de uma melhora importante do bem-estar.
Acupuntura ⁹	Vários	6 revisões sistemáticas sintetizaram evidências sobre a eficácia da acupuntura e terapias relacionadas em náuseas e vômitos induzidos por quimioterapia (NVIQ). 4 revisões sistemáticas realizaram meta-análises, 2 relataram que os resultados da acupuntura e terapias relacionadas para NVIQ foram melhores do que aqueles do grupo de controle (não foram fornecidos detalhes sobre a intervenção de controle). Outro descobriu que acupuntura pode reduzir a proporção de pacientes que apresentaram vômitos agudos, mas não reduziu o número médio de episódios de vômito tardios ou a gravidade da náusea aguda ou tardia. O restante sugeriu que a acupuntura e os medicamentos convencionais tiveram efeitos semelhantes na redução da NVIQ, mas esta conclusão foi baseada em um único estudo randomizado controlado com um viés incerto.
Acupuntura ¹⁰	Câncer de Mama	Dos 4 estudos que avaliaram o efeito da acupuntura no câncer em náuseas e vômitos induzidos pelo tratamento, um deles relatou uma maior incidência de náuseas agudas (9/11) e tardias (10/11) no grupo controle, mas não houve diferenças significativas entre grupos ($P > .05$). A incidência de náuseas e vômitos graves após tratamento foi relatado em um estudo usando o US National Cancer Critérios de terminologia comum do instituto para eventos adversos v 4.0 (NCI-CTC 4.0) e mostrou uma incidência significativamente maior de náuseas e vômitos graves no grupo controle (2/4, $P < 0,05$). Outro estudo mostrou uma redução significativa na gravidade da náuseas e vômitos com acupuntura em grupo com ondansetrona em comparação com os controles.
Acupuntura ¹¹	Vários	Um estudo indicou que a acupuntura nos pontos Zusanli (ST36), Zhongwan (CV12) e Neiguan (PC6) combinado com a injeção intravenosa lenta de

		cloridrato de tropisetrona preveniu e tratou o vômito induzida por quimioterapia para câncer de pulmão, com melhora significativa da pontuação de reação digestiva e pontuação KPS. Outro estudo indicou que a moxabustão nos pontos Baihui (GV20) e Zhongwan (CV12) combinados com um antagonista do receptor 5-HT foi melhor do que um antagonista do receptor 5-HT sozinho em reduzir marcadamente a incidência e gravidade de náuseas e vômitos causados por quimioterapia com cisplatina em pacientes com câncer de pulmão sem causar reações adversas óbvias.
Acupuntura ¹² Pontos: P6 e S36	Vários	Os estudos mostraram que a acupuntura melhorou os sintomas de náuseas e vômitos induzidos por quimioterapia em diferentes protocolos de terapia antineoplásica em diferentes graus de emetogenicidade.
Acupuntura ¹³	Câncer de Mama	Durante todo o período de observação, em comparação com o grupo controle, a frequência de náuseas e vômitos foi diminuída no grupo acupuntura (P=0,034). E a pontuação ECOG-PS no grupo de acupuntura foi significativamente melhorada (P = 0,004). Além disso, os eventos adversos, como abdominal (12,2% vs. 5,0%, P=0,252), distensão (19,5% vs. 5,0%, P=0,049) e diarreia (9,7% vs. 0, P=0,044), foram reduzidos em acupuntura.
Acupuntura ¹⁴	Câncer de Pulmão	Os resultados confirmaram que em comparação com a terapia apenas da droga, o tratamento de acupuntura combinado pode aliviar sintomas clínicos em maior extensão e o efeito do cloridrato de tropisetron administrado 30 minutos antes da quimioterapia quimioterapia e tratamento de acupuntura 30 minutos após quimioterapia é mais significativa.
Moxabustão ¹⁵	Câncer de pulmão	A ocorrência de náuseas e vômitos no Grau II-IV induzida por quimioterapia foram notavelmente reduzido no grupo de estimulação de acuponto comparado ao grupo controle (RR, 0,46 [IC 95%, 0,37-0,51], P = 1E-5, 8 estudos, 501 pacientes) A análise de subgrupo mostrou que a inserção da agulha do acuponto, injeção de acuponto com ervas e moxabustão significativamente atenuou o grau de náuseas e vômitos (P = 0,02, P = 0,005 e P = 0,01, respectivamente).
Acupuntura ¹⁶	Câncer Gástrico	A náusea foi mantida por 32 ± 5 minutos e 11 ± 3 minutos diariamente nos grupos controle e experimental respectivamente (p < 0,05). Em média, os vômitos ocorreram 2 ± 1 vezes ao dia no grupo experimental e 4 ± 1 vezes ao dia no grupo controle (p < 0,05). Nenhum evento adverso foi observado para os pacientes que receberam acupuntura. A acupuntura, uma técnica segura, pode reduzir significativamente os sintomas gastrointestinais induzidos pela quimioterapia
Injeção em Acupontos ¹⁷	Vários	Dados relativos à incidência de náuseas e vômitos após quimioterapia foram analisados em quatro estudos incluídos. Como não foi detectada heterogeneidade significativa entre os estudos (Chi2 4,80, P 0,19; I2 38%), um modelo de efeitos-fixos foi aplicado para comparar a eficácia do acuponto em grupos de injeção e grupos de controle. Diferenças significantes na incidência de náuseas e vômitos foram detectados entre grupos de injeção de pontos de acupuntura e grupos de controle (RR 0,39; IC 95% 0,26, 0,58; P <0,00001).
Acuestimulação de acupontos ¹⁸ Ponto: K1	Vários	Não houve diferenças significativas entre os grupos na proporção de pacientes com náusea e vômitos para cada dia do estudo. A gravidade e duração dos sintomas também não foram diferentes entre os grupos
Auriculoterapia ¹⁹	Vários	2 estudos avaliavam o uso de auriculoterapia na melhoria de náuseas e vômitos induzidos por quimioterapia. Em um estudo o uso da auriculoterapia levou a diminuição do número e intensidade dos sintomas nas fases aguda e tardia no grupo experimental, que foram significativamente menores que no grupo controle (p=0,001). No outro estudo o grupo experimental apresentou náuseas significativamente menor (p= 0,011) e ânsia de vômito (p=0,014) do que o grupo controle.
Acupressão ²⁰	Vários	Nenhum estudo em larga escala foi feito em pacientes terminais com náuseas e vômitos, que não estão associados à quimioterapia

Referência:1- Greenle et al., 2017; 2-Garcia et al., 2013; 3- Garcia et al., 2018; 4- Li et al., 2020; 5- Ta, et al.,2014; 6- Mora et al., 2022; 7- Kasymjanov, et al., 2013; 8- Wu et al., 2015; 9- Jang et al., 2020; 10- Zhang et al., 2021; 11- Chien, Liu & Hsu, 2013; 12- Kon, et al., 2022; 13- Zha, et al., 2022; 14- Zhao et al., 2022;15- Chen et al., 2013; 16- Zhou et al., 2017; 17- Yang et al., 2021; 18- Shen et al., 2015; 19- Contim, Santo & Moretto, 2020; 20- Pan, et al., 2020

Considerações finais

O estudo do câncer trouxe uma gama de conhecimento e desenvolvimento de tecnologias no tratamento do câncer que promoveram um aumento na expectativa de cura e qualidade de vida do paciente, porém ainda há um estigma de morte no diagnóstico da doença, por diversos motivos, podendo levar ao desenvolvimento de transtornos psiquiátricos e distúrbios do sono como ansiedade e insônia. Neste contexto a acupuntura demonstrou trazer benefícios diminuindo esses sintomas nos pacientes oncológicos, representando uma excelente prática integrativa complementar visto que tem baixo custo, alta segurança e possibilita a redução do uso de medicamentos utilizados para tratamento desses distúrbios.

A quimioterapia apresenta inúmeras reações adversas relacionadas a medicamentos que muitas vezes trazem prejuízo ao tratamento e a qualidade de vida dos pacientes, sendo as náuseas e vômitos as mais comuns. A acupuntura vem ganhando espaço no tratamento de reações adversas relacionadas ao tratamento do câncer em especial as náuseas e vômitos, conseguindo reduzir significativamente a intensidade da reação e até mesmo reduzindo o uso de antieméticos representando otimização do tratamento e melhoria da qualidade de vida ao paciente oncológico.

Muitos estudos tem demonstrado os benefícios da acupuntura nos paciente oncológicos em diversos contextos, no tratamento de doenças secundárias ao câncer, na prevenção e tratamento de diversas reações adversas, em pacientes de todas as idades e em diversos tipos de câncer, porém é inegável que há a necessidade de mais estudos com maior robustez que proporcione um alto nível de evidência científica, padronizando protocolos e o manejo específico para cada caso. A importância de pesquisas como esta é a elevação técnica-científica para orientações profissionais da necessidade e encaminhamento para tais práticas, bem como, a importância das mesmas para a resolubilidade dos problemas apresentados.

A Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares (PNPIC) possibilitou ampliação da disponibilidade da oferta das PIC aos usuários do SUS, conseqüentemente aumentando a demanda de profissionais qualificados para prestar orientações quanto a técnica utilizada, eficácia, as contraindicações, os efeitos adversos e os possíveis riscos que estão submetidos, além de capacitação para avaliar a correta indicação da acupuntura para o problema relatado e divulgar a medicina complementar aos pacientes oncológicos.

Referências

Barros JAC. Pensando o processo saúde doença: a que responde o modelo biomédico? *Saúde e Sociedade*. 2002; 11(1): 67-84. The course of câncer-related insomnia: don't expect it to disappear after câncer treatment. *Sleep Medicine*. 2019; 58: 107-113.

Boyle N, Naganathan V, Cumming RG. Medication and falls: risk and optimization. *Clin Geriatr Med*. 2010 Nov; 26 (4): 583-605.

Chen H Y, Li S G, Cho W C S, Zhang Z J. The role of acupoint stimulation as an adjunct therapy for lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *BMC Complementary and Alternative Medicine*. 2013; 13:362.

Chien T J, Liu C W, Hsu C H. Integrating acupuncture into cancer care. *Journal of Traditional and Complementary Medicine*. 2013; 3(4): 234-239.

Choi T Y, Kim J I, Lim H J, Lee M S. Acupuncture for managing cancer-related insomnia: a systematic review of randomized clinical trials. *Integrative Cancer Therapies*. 2017; 16(2):135–146.

Clark-Snow R, Affronti ML, Rittenberg CN. Chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV) and adherence to antiemetic guidelines: results of a survey of oncology nurses. *Support Care Cancer*. 2018;26(2):557–64.

Contim CLV, Espirito Santo FH, Moretto IG. Applicability of auriculotherapy in câncer patients: an integrative literature review. *Rev Esc Enferm USP*. 2020; 54:e03609.

Ferreira AS; Bicalho BP; Neves LFG; Menezes MT; Silva TA; Faier TA; Machado RM. Prevalência de ansiedade e depressão em pacientes oncológicos e identificação de variáveis predisponentes. *Revista Brasileira de Cancerologia* 2016; 62(4): 321-328.

Garcia M K, Cohen L, Spano M, Spelman A, Hashmi Y, Chaoul A, et al. Inpatient acupuncture at a major cancer center. *Integrative Cancer Therapies*. 2018; Vol.17(1):148–152.

Garcia M K, McQuade J, Haddad R, Patel S, Lee R, Yang P, et al. Systematic review of acupuncture in cancer care: a synthesis of the evidence. *Journal of Clinical Oncology*. 2013 March; 31(7): 952-960.

Garland S N, Xie S X, DuHamel K, Bao T, Li Q, Barg F K, et al. Acupuncture versus cognitive behavioral therapy for insomnia in cancer survivors: a randomized clinical trial. *JNCI J Natl Cancer Inst*. 2019; 111(12):1323-1331.

Greenlee H, DuPont-Reyes MJ, Balneaves LG, Carlson LE, Cohen MR, Deng G, et al. Clinical practice guidelines on the evidence-based use of integrative therapies during and following breast cancer treatment. *CA Cancer J Clin*. 2017 May; 67(3): 194–232.

Gulich I, Ramos AB, Zan TRA, Scherer C, Mendoza-Sassi RA. Prevalência de ansiedade em pacientes internados num hospital universitário do sul do Brasil e fatores associados. *rev Bras epidemiol*. 2013;16(3):644-57.

Haddad NE, Palesh O. Acupuncture in the treatment of cancer-related psychological symptoms. *Integrative cancer therapies*. 2014; 13 (5): 371 – 385.

Han QQ, Fu Y, Le JM, Ma YJ, Wei XD, Ji HL, et al. The therapeutic effects of acupuncture and electroacupuncture on cancer-related symptoms and side-effects. *Journal of Cancer*. 2021; 12 (23): 7003 – 7009.

Höxtermann M D, Buner K, Haller H, Kohl W, Dobos G, Reinisch M, et al. Efficacy and safety of auricular acupuncture for the treatment of insomnia in breast cancer survivors: a randomized controlled trial. *Cancers*. 2021; 13:4082.

Hu W Q, Wu Y F, Hou L L. The effectiveness of electrical acupuncture stimulation in reducing levels of self-reported anxiety of lung cancer patients during palliative care: a pilot study. *Iran J Public Health*. 2017 Aug; 46(8):1054-1061.

Jang S, Ko Y, Sasaki Y, Park S, Jo J, Kang N H, et al. Acupuncture as an adjuvant therapy for management of treatment-related symptoms in breast cancer patients. *Medicine*. 2020; 99:50.

Kasymjanova G, Grossman M, Tran T, Jagoe R T, Cohen V, Pepe C, et al. The potential role for acupuncture in treating symptoms in patients with lung cancer: an observational longitudinal study. *Curr Oncol*. 2013; 20(3):152-157.

Kong F, Wang Z, Wang N, Zhao L, Mei Q, Yu Y, et al. The clinical observation of acupuncture combined with antiemetic drugs in the prevention and treatment of CINV in breast cancer patients. *Frontiers in Oncology*. 2022; 12:888651.

Lau C H Y, Wu X, Chung V C H, Liu X, Hui E P, Cramer H, et al. Acupuncture and related therapies for symptom management in palliative cancer care. *Medicine*. 2016 March; 95(9):e2901.

Li1 Q W, Yu1 M Y, Wang X M, Yang G W, Wang H, Zhang C X, et al. Efficacy of acupuncture in the prevention and treatment of chemotherapy-induced nausea and vomiting in patients with advanced cancer: a multi-center, single-blind, randomized, sham-controlled clinical research. *Chin Med*. 2020; 15:57.

Menin SP; Orso ZA. Benefícios no tratamento do câncer atrelado ao uso das práticas integrativas e complementares: revisão da literatura. *Revista Perspectiva: Ciência e Saúde*. 2020 Mar; 5(1): 12-18.

Mora D C, Overvag G, Jong M C, Kristoffersen A E, Stavleu D C, Liu J, et al. Complementary and alternative medicine modalities used to treat adverse effects of anti-cancer treatment among children and young adults: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Complementary Medicine and Therapies*. 2022; 22(97).

Murphy, C.C.; Fullington, H.M.; Alvarez, C.A.; Betts, A.C.; Lee, S.J.C.; Haggstrom, D.A.; Halm, E.A. Polypharmacy and patterns of prescription medication use among cancer survivors. *Cancer*. 2018; 124:2850–2857.

Navari RM, Aapro M. Antiemetic prophylaxis for chemotherapy-induced nausea and vomiting. *New Engl J Med*. 2016;374(14):1356–67.

Pan CX, Morrison RS, Ness J, Fugh-Berman A, Leipzig, RM. Complementary and alternative medicine in the management of pain, dyspnea and nausea and vomiting near

the end of life: a systematic review. *Journal of pain and Symptom Management*. 2000; 20(5): 374-387.

Schieber K; Niecke A; Geiser F; Erim Y; Bergelt C; Büttner-Teleaga A; Maatouk I; Stein B; Teufel M; Wickert M; Wuensch A; Weis J.

Shen Y, Liu L, Chiang J S, Meng Z, Garcia M K, Chen Z, et al. Randomized, placebo-controlled trial of K1 acupoint acustimulation to prevent cisplatin- or oxaliplatin-induced náusea. *Cancer*. 2015 January; 121(1): 84–92.

Slade, A.N.; Waters, M.R.; Serrano, N.A. Long-term sleep disturbance and prescription sleep aid use among cancer survivors in the United States. *Supportive Care Cancer*. 2020; 28: 551–560.

Tas D, Uncu D, Sendur M A, Koca N, Zengin N. Acupuncture as a complementary treatment for cancer patients receiving chemotherapy. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*. 2014;15: 3139-3144.

Thompson L M A, Osian S R, Jacobsen P B, Johnstone P A S. Patient-reported outcomes of acupuncture for symptom control in câncer. *J Acupunct Meridian Stud*. 2015;8(3):127-133.

Wan Q, Luo S, Wang X, Tian Q, Xi H, Zheng S, et al. Association of acupuncture and auricular acupressure with the improvement of sleep disturbances in cancer survivors: a systematic review and meta-analysis. *Front. Oncol*. 2022 May; 12:856093.

Wu X, Chung V C H, Hui1 E P, Ziea E T C, Ng B F L, Ho R S T, et al. Effectiveness of acupuncture and related therapies for palliative care of cancer: overview of systematic reviews. *Sci. Rep*. 2015; 5:16776.

Yang Y, Su H, Wen J, Hong J. Acupoint injection for alleviating side effects of chemotherapy in people with cancer: a systematic review and meta-analysis. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*.2021:9974315.

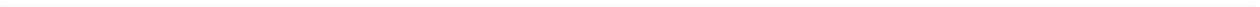
Zhang J, Qin Z, So T H, Chen H, Lam W L, Yam L L, et al. Electroacupuncture plus auricular acupressure for chemotherapy-associated insomnia in breast cancer patients: a pilot randomized controlled trial. *Integrative Cancer Therapies*. 2021; 20: 1–11.

Zhao Q, Du H, Liu J, Hua Y, Niu X, Chen J. To explore the effects of acupuncture and medical treatment at different times on the gastrointestinal reaction and White blood cell count of patients with lung cancer chemotherapy. *Applied Bionics and Biomechanics*. 2022: 5261344.

Zhang X, Qiu H, Li C, Cai P, Qi1 F. The positive role of traditional chinese medicine as an adjunctive therapy for câncer. *BioScience Trends*. 2021; 15(5):283-298.

Zhang Y, Sun Y, Li D, Liu X, Fang C, Yang C, et al. Acupuncture for breast cancer: a systematic review and meta-analysis of patient-reported outcomes. *Front. Oncol*. 2021; 11: artigo 646315.

Zhou J, Fang L, Wu W Y, He F, Zhang X L, Zhou X, et al. The effect of acupuncture on chemotherapy-associated gastrointestinal symptoms in gastric câncer. *Curr Oncol*. 2017 Feb;24(1):e1-e5.



5 DISCUSSÃO GERAL

Na revisão integrativa foram incluídos estudos que avaliaram a toxicidade da quimioterapia (GRAZINI *et al.*, 2017), a eficácia (KISELEY *et al.*, 2018), prolongamento do tempo de sobrevivência da paciente com câncer de ovário (del CARMEN *et al.*, 2016; OH *et al.*, 2016; COLON-OTELLO *et al.*, 2017) e segurança. Ainda, um estudo avaliou o tratamento com quimioterápicos em portadoras de câncer de ovário e com idade avançada (von GRUENIGEN *et al.*, 2017). Por fim, incluiu um artigo que, teoricamente não tinha relação direta com a quimioterapia adjuvante, porém avaliou um aspecto muito importante que é aumento da sobrevivência, tendo sido utilizado como estratégia terapêutica a vacina (Tabela 1) (SARIVALASIS *et al.*, 2019).

O uso associado da carboplatina ao paclitaxel tem sido relacionado a reações adversas hematológicas (anemia, trombocitopenia, neutropenia e neutropenia febril), alopecia, ototoxicidade e neuropatia periférica (du BOIS *et al.*, 2010). Muitas vezes, o desenvolvimento de nova formulação pode contribuir para redução da toxicidade do medicamento (GRAZIANI *et al.*, 2017). Também, estudar novos esquemas terapêuticos é importante (COLON-OTERO *et al.*, 2017). No estudo desenvolvido no artigo 2 foi observado que o paclitaxel foi o mais relacionado, de causalidade provável, com a neutropenia em 3 pacientes entrevistados, merecendo destaque devido a gravidade (grau 3 e 4) apresentada, o que levou a única causa de omissão de dose no estudo, necessitando incluir fatores estimuladores de colônia de granulócitos (G-CSFs) como manejo.

Grazini *et al.* propõem uma nova formulação de paclitaxel associado a transportadoras de nanopartículas em núcleo de lipídeo não proteico (PTX-LDE), sendo demonstrado em relação à sua toxicidade em doses usuais inalterações clínicas significativas e sugestivas de efeitos tóxicos, também não houve alterações laboratoriais (Graziani, *et al.*, 2017). A ausência de toxicidade clínica e laboratorial aumenta a possibilidade da utilização de doses mais elevadas PTX veiculada na LDE com o objetivo de aumentar a PFS, bem como elevar a tolerabilidade ao tratamento.

A náusea e a êmese compreendem sintomas da toxicidade gastrointestinal e são frequentes no tratamento quimioterápico, acometendo cerca de 50% dos pacientes. Além disso, o aumento da compressão intracraniana, alterações metabólicas (aumento do cálcio, perda de sódio, acúmulo de ureia no sangue, desidratação, bloqueio e úlceras

gastroduodenais) também colaboram para o aparecimento desses sintomas gastrointestinais (FERNÁNDEZ-ORTEGA *et al*, 2012).

A toxicidade gastrointestinal mais frequente no grupo de estudo foi a náusea que correspondeu a 35% das reações, na maioria dos casos apresentou uma gravidade entre grau 1 e 2, porém houve um caso em que o paciente foi a óbito, devido a intoxicação pós quimioterapia, com náuseas, vômitos e desnutrição. Durante o tratamento, é necessária uma monitoração por meio de exames laboratoriais, a fim de verificar as alterações celulares e o grau de toxicidade dos antineoplásicos. É importante que os profissionais de saúde realizem uma monitoração rigorosa sobre os níveis de toxicidade nos pacientes em tratamento de quimioterapia e realizem o manejo adequado.

Os estudos avaliados presente trabalho avaliou os benefícios da utilização de acupuntura para o tratamento de náuseas e vômitos em pacientes submetidos a quimioterapia e apresentaram bons níveis de evidência do elevado benefício deste tipo de tratamento para estas reações adversas

A insônia foi uma RAM's observada em 8 pacientes do grupo de estudo, e apresentou uma possível causalidade quando relacionada a quimioterapia, devido não haver relato na literatura da insônia como efeito adverso aos quimioterápicos, porém em 2 pacientes foi relacionada possivelmente ao uso de morfina e paroxetina, que apresentaram em literatura a insônia como possível RAM's.

O tratamento convencional da insônia envolve a utilização de medicamentos e algumas orientações para mudanças no estilo de vida. Com o decorrer do tempo do tratamento medicamentoso, alguns pacientes relatam redução no efeito farmacológico (SLADE, 2020) e podem apresentar várias reações adversas (MURPHY, 2018).

Neste contexto, torna-se importante em buscar estratégias que visem melhorar a qualidade do sono do paciente, impactando em sua qualidade de vida (Schieber *et al.*, 2019) e as práticas integrativas complementares podem ser uma aliada importante. No presente estudo foi avaliado a contribuição da acupuntura para o tratamento da insônia e observou-se um benefício da utilização dos diferentes tipos de acupuntura, sendo comparada as respostas aos tratamentos convencionais (Quadro 3).

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A oncologia apresenta um grande desafio para a equipe multiprofissional, devido toda a complexidade do tratamento em vários aspectos, seja no perfil dos pacientes, do tipo de câncer, no perfil dos medicamentos e suas toxicidades. Dessa forma, exige constante evolução científica no que tange a otimização do tratamento e consequentemente na qualidade de vida do paciente, exigindo dos profissionais de saúde uma constante busca de conhecimento. A revisão integrativa contribuiu estabelecendo alguns problemas relacionados ao tratamento de primeira escolha para o câncer de ovário e possíveis estratégias para aumentar a eficácia terapêutica sem impactar na toxicidade.

O papel do farmacêutico na equipe multiprofissional envolve a promoção do cuidado de alta qualidade com a melhoria dos resultados, a proteção dos trabalhadores quanto aos riscos aos fármacos, prevenção dos erros relacionados aos medicamentos e gerenciamento dos medicamentos (Silva & Osório-de-Castro, 2019). A estratégia adotada pelo instrumento proposto no artigo 2 se mostrou eficiente da detecção, prevenção e manejo das RAM's apresentadas pelos pacientes do estudo.

Muitos estudos têm demonstrado os benefícios da acupuntura nos pacientes oncológicos em diversos contextos, no tratamento de doenças secundárias ao câncer, na prevenção e tratamento de diversas reações adversas, em pacientes de todas as idades e em diversos tipos de câncer, porém é inegável que há a necessidade de mais estudos com maior robustez que proporcione um alto nível de evidência científica, padronizando protocolos e o manejo específico para cada caso.

BOYLE, N.; NAGANATHAN, V.; CUMMING, R.G. Medication and falls: risk and optimization. **Clin Geriatr Med.** V.26 n.4. p. 583-605, 2010

BRAY, F.; FERLAY, J.; SOERJOMATARAM, I.; SIEGEL, R.L.; TORRE, L.A.; JEMAL, A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: a cancer journal for clinicians.* V.68, n.6, p.394-424, Nov. 2018

Chien T-J, Liu C-Y, Hsu C-H. Integrating acupuncture into cancer care. *Journal of traditional and complementary medicine.* 2013;3(4):234–239.

FERNÁNDEZ-ORTEGA, P.P.; CALOTO, M.T.; CHIRVECHES, E.E.; MARQUILLES, R.R.; FRANCISCO, J.S.; QUESAD, A.A. Chemotherapy – induced nausea and vomiting in clinical practice: impact on patients' quality of life. **Support Care Cancer.** V.20, n.12, p.3141-3148. 2012

GARCIA, M. K.; MCQUADE, J.; HADDAD, R.; PATEL, S.; LEE, R.; YANG, P.; et al. Systematic review of acupuncture in cancer care: a synthesis of the evidence. **Journal of Clinical Oncology.** V.31, n.7, p.952-960, 2013

GARCIA, M. K.; COHEN, L.; SPANO, M.; SPELMAN, A.; HASHMI, Y.; CHAOUL, A.; et al. Inpatient acupuncture at a major cancer center. **Integrative Cancer Therapies.**; Vol.17, n. 1, p.148–152, 2018

GREENLEE, H.; DUPONT-REYES, M.J.; BALNEAVES, L.G.; CARLSON, L.E.; COHEN, M.R.; DENG, G.; et al. Clinical practice guidelines on the evidence-based use of integrative therapies during and following breast cancer treatment. **CA Cancer J Clin.** V.67, n.3, p.194–232. 2017

HADDAD, N.E.; PALESH, O. Acupuncture in the treatment of cancer-related psychological symptoms. **Integrative cancer therapies**. V.13, n.5, p.371 – 385. 2014

HAN, Q.Q.; FU, Y.; LE, J.M.; MA, Y.J.; WEI, X.D.; JI, H.L.; et al. The therapeutic effects of acupuncture and electroacupuncture on cancer-related symptoms and side-effects. **Journal of Cancer**. V.12, n.23, p.7003 – 7009. 2021

HAZIN Sandra. Cuidado Paliativo: Atuação do Farmacêutico. 2016 <http://www.sequipe.com.br/site/noticias/detalhe/169/#> Serviço de Quimioterapia de Pernambuco) para a primeira edição 2016 da **revista da Sociedade Brasileira de Farmacêuticos em Oncologia (Sobrafo)**.

INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER. O que é câncer? Rio de Janeiro, 2021. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/o-que-e-cancer>. Acesso: 09/02/2022.

INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER. Instituto Nacional de Câncer: Tratamento. Rio de Janeiro, 2021. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/tratamento>. Acesso em 08/02/2022.

Leite PS, Marques IMM, Clementino CFL, Santos WS, Feitosa AC. Uso de práticas integrativas e complementares no paciente oncológico. *Revista Multidisciplinar e de Psicologia* 2018;12:39-39. <https://doi.org/10.14295/online.v12i40.1092>

MCDONNELL, P.J.; JACOBS, M.R. Hospital admissions resulting from preventable adverse drug reactions. **Ann Pharmacother**. V.36, n.9, p.1331-1336. 2002

MENIN, S.P.; ORSO, Z.A. Benefícios no tratamento do câncer atrelado ao uso das práticas integrativas e complementares: revisão da literatura. **Revista Perspectiva: Ciência e Saúde**. V.5, n.1, p.12-18. .2020

MINISTÉRIO DA SAÚDE (BR). Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares em Saúde. Brasília, DF: Ministério da Saúde; 2015.

MURPHY, C.C.; FULLINGTON, H.M.; ALVAREZ, C.A.; BETTS, A.C.; LEE, S.J.C.; HAGGSTROM, D.A.; HALM, E.A. Polypharmacy and patterns of prescription medication use among cancer survivors. *Cancer*. V.124:2850–2857. 2018

NOGUEIRA, T.A.; PINHO, M.S.; ABREU, P.A. Atenção farmacêutica a pacientes oncológicos: uma revisão integrativa da literatura. *Rev. Bras. Farm.Hosp. Serv. Saúde*, São Paulo, v.7, n.1, p. 33-39, 2016.

Oliboni. L. S; camargo a l: validação da prescrição oncológica: o papel do farmacêutico na prevenção de erros de medicação; *rev hcpa* 2009;29(2):147152.

O'Regan D, Filshie J. Acupuncture e Câncer. *Auton Neurosci*.2010Oct 28:157(1–2):96-100. <https://doi.org/10.1016/j.autneu.2010.05.001>.

SLADE, A.N.; WATERS, M.R.; SERRANO, N.A. Long-term sleep disturbance and prescription sleep aid use among cancer survivors in the United States. **Supportive Care Cancer**. V.28, p.551–560. 2020.

TEIXEIRA, F. M. Avaliação comparativa do efeito de fármacos anti inflamatórios com a acupuntura no modelo de dor pós incisional em ratos. Dissertação de Mestrado. Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro Rio de Janeiro. 2010.

World Health Organization. *Traditional Medicine Strategy: 2014-2023*. Geneva: WHO;2013.

ZHANG, Y.; SUN, Y.; LI, D.; LIU, X.; FANG, C.; YANG, C.; et al. Acupuncture for breast cancer: a systematic review and meta-analysis of patient-reported outcomes. **Front. Oncol**. V.11, artigo 646315. 2021

Anexo 1 – Parecer do Comitê de Ética

UFPA - INSTITUTO DE
CIÊNCIAS DA SAÚDE DA
UNIVERSIDADE FEDERAL DO
PARÁ



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: DESENVOLVIMENTO DE PROTOCOLO DE CUIDADO FARMACÊUTICO A PACIENTES ONCOLÓGICOS EM TERAPIA ANTINEOPLÁSICA

Pesquisador: Fabíola do Socorro Barros Mendes

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 52628221.6.0000.0018

Instituição Proponente: Programa de Pós-Graduação em Assistência Farmacêutica - PPGAF

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 5.160.503

Apresentação do Projeto:

O tratamento do câncer pode envolver procedimentos cirúrgicos, radioterapia e quimioterapia. Quando diferentes medicamentos quimioterápicos são associados há possibilidade de ocorrência de problemas relacionados a medicamentos, tais como: reações adversas, interações medicamentosas, problemas na adesão ao tratamento, entre outros. Objetivo: desenvolver protocolo de cuidado farmacêutico a pacientes oncológicos em terapia antineoplásica. Metodologia: Inicialmente será traçado o perfil dos pacientes que utilizam o serviço, bem como os tratamentos recebidos e os problemas relacionados a estes. Então, será desenvolvido um protocolo de cuidado farmacêutico que vise a detecção dos problemas, bem como possíveis medidas de intervenções. Após, o instrumento será testado e realizado os ajustes necessários. O presente estudo será desenvolvido no Hospital Adventista em Belém, no período de 11/2021 a 11/2022, sendo incluídos 36 sujeitos distribuídos nos grupos: apenas quimioterapia endovenosa; apenas tratamento oral e a associação de quimioterapia endovenosa e via oral. Para a detecção de reação adversa será utilizado o Algoritmo de Naranjo; avaliação da adesão a terapêutica pela escala de Morisky; as interações medicamentosas serão estratificadas pelo risco em contraindicadas, graves, moderadas e leves. Conclusão: ao final do trabalho pretende-se desenvolver um protocolo que permita a identificação precoce dos PRM's bem como a resolução dos mesmos a partir das propostas de intervenções.

Endereço: Rua Augusto Corrêa nº 01- Campus do Guamá ,UFPA- Faculdade de Enfermagem do ICS - sala 13 - 2º and.
Bairro: Guamá CEP: 66.075-110
UF: PA Município: BELEM
Telefone: (91)3201-7735 Fax: (91)3201-8028 E-mail: oepocs@ufpa.br

Anexo 2 – TCLE**TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO DESENVOLVIMENTO DE PROTOCOLO DE CUIDADO FARMACÊUTICO A PACIENTES ONCOLÓGICOS EM TERAPIA ANTINEOPLÁSICA**

Pesquisadora Responsável: Fabíola do Socorro Barros Mendes

Prezado(a) Colaborador(a): _____

O Sr (a) está sendo convidado (a) a participar desta pesquisa que irá desenvolver um protocolo de cuidado farmacêutico ao paciente com neoplasia. Nesta pesquisa será identificado as possíveis causas que podem interferir na continuidade do uso do medicamento, bem como os possíveis efeitos colaterais. Estes resultados permitirão a elaboração do protocolo.

Em um segundo momento, pacientes serão convidados a participar do estudo com o objetivo de testar o protocolo e ver sua robustez para detectar os problemas, bem como para a adoção de estratégias de intervenção.

A sua participação neste estudo é voluntária e qualquer que seja a sua decisão, não haverá mudanças no seu tratamento. Este estudo envolverá a realização de uma entrevista a cada vez que você vier ao hospital para buscar seus medicamentos, num período de seis meses. Além disso, sua participação consistirá também em responder um questionário sobre o tratamento para o câncer, o uso dos medicamentos para controle da doença. A sua contribuição será importante, pois este estudo proporcionará benefícios no sentido melhorar o cuidado farmacêutico ao paciente oncológico. Também permitirá a detecção dos problemas relacionados ao seu tratamento e intervenções que visem a sua resolução.

O procedimento utilizado será um questionário em forma de entrevista aplicado pelo pesquisador. Também serão pesquisadas informações relacionadas ao tratamento em seu prontuário. Os métodos utilizados obedecem aos critérios da Ética em Pesquisa com Seres Humanos, conforme a Resolução No 466/12 do Conselho Nacional de Saúde.

Esta pesquisa poderá gerar riscos psicológicos referentes ao constrangimento decorrentes do ato de responder a um questionário contendo informações pessoais. No entanto, estes riscos são leves e transitórios, aceitáveis em relação aos benefícios e conhecimentos que serão gerados. A minimização desses riscos será obtida pela orientação minuciosa sobre a pesquisa antes da realização da entrega do questionário, além da garantia da privacidade. O participante não será julgado por suas respostas. Em momento algum o direito de preservação da identidade dos participantes será infringido, garantindo o sigilo em todas as etapas do projeto, incluído a análise de dados no prontuário.

A sua contribuição proporcionará benefícios no sentido de ajudar pacientes em tratamento antineoplásico a entenderem melhor as dificuldades enfrentadas e buscar maneiras que ajudem a conduzir o tratamento da melhor maneira, proporcionando mais qualidade de vida.

As informações dadas por você serão utilizadas neste trabalho permitindo a defesa de dissertação de mestrado da pesquisadora e em publicações científicas. Somente a pesquisadora e o orientador terão acesso aos dados fornecidos. Suas respostas e dados pessoais ficarão em segredo. Seu nome não aparecerá em lugar nenhum dos questionários nem quando os resultados forem apresentados.

Lembramos que a sua participação é voluntária, você tem a liberdade de não querer participar, e pode desistir em qualquer momento, mesmo após ter iniciada a entrevista. Independente de suas respostas, você não será prejudicado (a) no tratamento e nem no atendimento que está assegurado pelo Hospital.

Se tiver alguma dúvida a respeito da pesquisa ou do método utilizado na mesma e deseje algum esclarecimento, pode procurar por mim, Fabíola do Socorro Barros Mendes, pelo telefone (91) 981095840.

mail: cepccs@ufpa.br.

Se desejar obter informações sobre o seu direito e aspectos éticos envolvidos na pesquisa, poderá consultar os Comitês de Ética citados abaixo. Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos de Universidade Federal do Pará, Instituto de Ciências da Saúde. UFPA, Campus do Guamá, ICS, sala 13 (segundo andar), em frente ao estacionamento da Odontologia. Telefone: 3201-7735 - e-mail: cepccs@ufpa.br

Caso aceitar participar da pesquisa, não receberá nenhuma compensação financeira. Se estiver de acordo em participar da pesquisa deverá preencher e assinar o Termo de Consentimento Pós-esclarecimento que segue e receberá uma cópia deste Termo.

TERMO DE CONSENTIMENTO PÓS-ESCLARECIMENTO

Pelo presente instrumento que atende às exigências legais, a Sra. _____ declara que, após leitura minuciosa do TCLE, teve oportunidade de fazer perguntas, esclarecer dúvidas que foram devidamente explicadas pelos pesquisadores, ciente dos serviços e procedimentos aos quais será submetido e, não restando quaisquer dúvidas a respeito do lido e explicado, firma seu CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO em participar voluntariamente desta pesquisa.

E, por estar de acordo, assina o presente termo.
Belém, _____ de _____ de _____.

Assinatura do participante

Ou responsável legal

Eu, abaixo assinado, expliquei completamente os detalhes relevantes deste estudo ao paciente indicado acima e/ou pessoa autorizada para consentir pela paciente.

Assinatura do pesquisador

Anexo 3 – Cartas de Aceite do Artigo 1

RESEARCH, SOCIETY AND DEVELOPMENT

Carta de Aceite

O trabalho intitulado "Quimioterapia adjuvante para o tratamento do câncer de ovário e o cuidado farmacêutico: uma revisão integrativa", submetido em "15/09/2021" foi aceito para publicação e será publicado em até 30 dias na Revista Research, Society and Development - ISSN 2525-3409.

O trabalho é de autoria de:

Fabiola do Socorro Barros Mendes e Maria Fâni Dolabela.

São Paulo, 09 de dezembro de 2021.



Dr. Ricardo Shitsuka
Editor

Anexo 4 – Normas de Submissão da Revista Research, Society and Development

1.1. Condições para submissão

Como parte do processo de submissão, os autores são obrigados a verificar a conformidade da submissão em relação a todos os itens listados a seguir. As submissões que não estiverem de acordo com as normas serão devolvidas aos autores.

- O arquivo em Microsoft Word enviado no momento da submissão **não** possui os nomes dos autores; A contribuição é original e inédita, e não está sendo avaliada para publicação por outra revista; O texto segue os padrões de estilo e requisitos bibliográficos descritos em [Diretrizes para Autores](#).
- Custo de publicação (APC) | Para autores brasileiros a taxa de publicação é de R\$ 300,00 BRL (trezentos reais). Para demais autores, a taxa de publicação é de US\$ 100,00 USD (cem dólares americanos). A taxa de publicação é cobrada apenas para trabalhos aceitos. **Não existe taxa de submissão.**

1.2. Diretrizes para Autores

1) Estrutura do texto:

- Título em Português, Inglês e Espanhol.
- Os autores do artigo (devem ser colocados nesta sequência: nome, ORCID, instituição, e-mail). OBS.: O número do ORCID é individual para cada autor, e ele é necessário para o registro no DOI, e em caso de erro, não é possível realizar o registro no DOI).
- Resumo e Palavras-chave em português, inglês e espanhol (o resumo deve conter objetivo do artigo, metodologia, resultados e conclusão do estudo. Deve ter entre 150 a 250 palavras);
- Corpo do texto (deve conter as seções: 1. Introdução, na qual haja contextualização, problema estudado e objetivo do artigo; 2. Metodologia utilizada no estudo, bem como autores de suporte a metodologia; 3. Resultados (ou alternativamente, 3. Resultados e Discussão, renumerando os demais subitens); 4. Discussão e, 5. Considerações finais ou Conclusão);
- Referências: (Autores, o artigo deve ter no mínimo 20 referências as mais atuais possíveis. Tanto a citação no texto, quanto no item de Referências, utilizar o estilo de formatação da APA - American Psychological Association. As referências devem ser completas e atualizadas. Colocadas em ordem alfabética crescente, pelo sobrenome do primeiro autor da referência. Não devem ser numeradas. Devem ser colocadas em tamanho 8 e espaçamento 1,0, separadas uma das outras por um espaço em branco).

2) Layout:

- Formato Word (.doc);
- Escrito em espaço 1,5 cm, utilizando Times New Roman fonte 10, em formato A4 e as margens do texto deverão ser inferior, superior, direita e esquerda de 1,5 cm.;
- Recuos são feitos na régua do editor de texto (não pela tecla TAB);
- Os artigos científicos devem ter mais de 5 páginas.

3) Figuras:

O uso de imagens, tabelas e as ilustrações deve seguir o bom senso e, preferencialmente, a ética e axiologia da comunidade científica que discute os temas do manuscrito. Obs: o tamanho máximo do arquivo a ser submetido é de 10 MB (10 mega).

As figuras, tabelas, quadros etc. (devem ter sua chamada no texto antes de serem inseridas. Após a sua inserção, deve constar a fonte (de onde vem a figura ou tabela...) e um parágrafo de comentário no qual se diga o que o leitor deve observar de importante neste recurso. As figuras, tabelas e quadros... devem ser numeradas em ordem crescente. Os títulos das tabelas, figuras ou quadros devem ser colocados na parte superior e as fontes na parte inferior.

4) Autoria:

O arquivo em word enviado (anexado) no momento da submissão NÃO deve ter os nomes dos autores.

Todos os autores precisam ser incluídos apenas no sistema da revista e na versão final do artigo (após análise dos pareceristas da revista). Os autores devem ser registrados apenas nos metadados e na versão final do artigo (artigo final dentro do template) em ordem de importância e contribuição na construção do texto. OBS.: Autores escrevam o nome dos autores com a grafia correta e sem abreviaturas no início e final artigo e também no sistema da revista.

O artigo pode ter no máximo 7 autores. Para casos excepcionais é necessário consulta prévia à Equipe da Revista.

5) Comitê de Ética e Pesquisa:

Pesquisas envolvendo seres humanos devem apresentar aprovação do Comitê de Ética e Pesquisa.

6) Vídeos tutoriais:

- Cadastro de novo usuário: <https://youtu.be/udVFytOmZ3M>
- Passo a passo da submissão do artigo no sistema da revista: <https://youtu.be/OKGdHs7b2Tc>

7) Exemplo de referências em APA:

- Artigo em periódico:

Gohn, M. G. & Hom, C. S. (2008). Abordagens Teóricas no Estudo dos Movimentos Sociais na América Latina. *Caderno CRH*, 21(54), 439-455.

- Livro:
-
-

Ganga, G. M. D.; Soma, T. S. & Hoh, G. D. (2012). *Trabalho de conclusão de curso (TCC) na engenharia de produção*. Atlas.

- Página da internet:

Amoroso, D. (2016). *O que é Web 2.0?* <http://www.tecmundo.com.br/web/183-o-que-e-web-2-0->

8) A revista publica artigos originais e inéditos que não estejam postulados simultaneamente em outras revistas ou órgãos editoriais.

9) Dúvidas: Quaisquer dúvidas envie um e-mail para rsd.articles@gmail.com ou dorlivete.rsd@gmail.com ou WhatsApp (55-11-98679-6000)

Anexo 5 – Carta de Submissão do Artigo 2

05/11/2022 19:16

Manuscritos ScholarOne



Ciência & Saúde Coletiva

#Casa

/Autor

Confirmação de envio

Imprimir

Obrigado pela sua submissão

Submetido para

Ciência & Saúde Coletiva

ID do manuscrito

CSC-2022-1785

Título

REAÇÕES ADVERSAS MEDICAMENTOSAS EM PACIENTES EM QUIMIOTERAPIA E ESTRATÉGIAS DE INTERVENÇÕES

Autores

Barros Mendes, Fabíola

INTERVENÇÕES, ESTRATÉGIAS DE

Data Enviada

05 de novembro de 2022

Anexo 6 – Carta de Aceite do Produto Técnico (Capítulo de Livro)

Editora Conhecimento Livre

**CERTIFICADO DE ARTIGO ACEITO PARA
PUBLICAÇÃO**

Data: 20/10/2022

Certificado Nº: 221006743

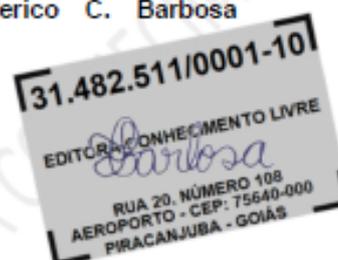
A Editora Conhecimento Livre, registrada no CNPJ 31.482.511/0001-10, com o prefixo ISBN 65-86-072 e DOI 10.37423 (este número é apenas o prefixo da editora, o número DOI do livro só sai junto com a publicação), declara para os devidos fins, que o trabalho intitulado abaixo foi submetido e aprovado pela Editora para ser publicado como um capítulo do livro "MULTIDISCIPLINARIDADE EM SAÚDE: A NECESSIDADE DA INTEGRAÇÃO".

Título: "CONTRIBUIÇÕES DA ACUPUNTURA PARA MANEJO DE
EVENTOS ADVERSOS EM PACIENTES EM TRATAMENTO
QUIMIOTERÁPICO"

Autor(es):

Fabiola do Socorro Barros Mendes

Maria Fâni Dolabela

Atenciosamente,
Frederico C. Barbosa

Anexo 7 – Instrumento de coleta de reações adversas do Artigo 2

1.PERFIL DO PACIENTE					
Data e horário da 1ª consulta:					
Paciente:					
Data de nascimento:					
Escolaridade:					
Peso:		Altura:		IMC:	
Com quem mora? Com quantas pessoas?					
Limitações: <input type="checkbox"/> Nenhuma <input type="checkbox"/> Locomoção <input type="checkbox"/> Fala <input type="checkbox"/> Visão <input type="checkbox"/> Audição <input type="checkbox"/> Outras					
Autonomia na gestão dos medicamentos: <input type="checkbox"/> Toma medicamentos sem assistência <input type="checkbox"/> Necessita de lembretes ou de assistência <input type="checkbox"/> Incapaz de tomar sozinho					
Tem cuidador? <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim					
Locais de armazenamento dos medicamentos em casa:					
HISTÓRIA SOCIAL					
Bebidas alcoólicas: <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim. Qual(is)?					
Frequência de uso:					
Tabaco (cigarro, charuto): <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Fumava, mas parou há _____					
Exercício físico: <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim. Tipo de atividade:					
Frequência:					
2. PROBLEMAS DE SAÚDE E QUEIXAS					
Problemas de saúde do paciente ou queixas		Exames, sinais e sintomas relativos a cada doença		Estado Clínico Atual	
1.		1.		1.	
2.....		2.....		2.....	
3. USO DE MEDICAMENTOS RELATADO PELO PACIENTE					
Medicamento/Princípio ativo; Posologia prescrita; Posologia utilizada “Como você utiliza o medicamento?”; Via de administração; Para que se utiliza?; Tempo de uso; Percepção de efetividade “Como funciona para você?”; Percepção de seguridade “Algo estranho?”; Observações; Faz uso de plantas (chás ou fitoterapia)? <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não Se sim, Qual?					
Quantidade e frequência; Faz uso de suplementos e vitaminas? <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não Se sim, Qual?; Quantidade e frequência; Alergias conhecidas?					
PROTOCOLO QUIMIOTERÁPICO					
Medicamento Quimioterápico	Dose/ciclo	Ciclo/Dia	Diluição/vol. (concentração)	Via Administração / tempo de infusão	Fabricante/Lote/ Validade,Antineoplásico Manipulado
4. REAÇÕES ADVERSAS MEDICAMENTOSAS					
Reações adversas manifestadas relatadas em prontuário? () Sim () Não					
Se sim, as reações foram manifestadas () imediatamente a infusão do quimioterápico (de 1 – 6 horas) () tardias a infusão do quimioterápico (> 6horas)					
Sintomas:					
Reações adversas notificadas ao setor de farmacovigilância? () Sim () Não					
Caso sim, qual o tipo de notificação? () Notificação espontânea () Busca ativa de RAM					
Foi estabelecida uma relação causal para a ocorrência da RAM detectada? () Sim () Não (Algoritmo de Naranjo)					
Outras informações relevantes:					

<p>() Alopecia</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Perda de até 50% da quantidade normal de cabelos <input type="checkbox"/> Perda > 50% da quantidade normal de cabelos 	<p>() Febre</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> (1) $\leq 38^{\circ}\text{C}$ <input type="checkbox"/> (2) $> 38^{\circ}\text{C}$, nas primeiras 24 h após a infusão do quimioterápico <input type="checkbox"/> (3) $> 38^{\circ}\text{C}$, após 24 horas da infusão 	<p>() Náusea</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Perda do apetite sem alteração dos hábitos alimentares <input type="checkbox"/> Decréscimo na ingestão de alimentos, sem perda significativa de peso, desidratação ou mal nutrição <input type="checkbox"/> Inadequada ingestão de fluidos ou alimentos calóricos; alimentação por sonda;
<p>() Vômito</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Um a dois episódios (separados por cinco minutos) em 24 h <input type="checkbox"/> 3 a 5 episódios (separados por cinco minutos) em 24 h <input type="checkbox"/> ≥ 6 episódios (separados por cinco minutos) em 24h; 	<p>() Constipação</p> <p>Sintomas ocasionais ou intermitentes; Sintomas persistentes, com uso regular de laxativos ou enemas; limitação das atividades do cotidiano; Obstipação com indicação de evacuação manual, limitação de cuidados pessoais e de atividades do cotidiano</p>	<p>() Tontura</p> <p>Instabilidade leve ou sensação de movimento; Instabilidade moderada ou sensação de movimento, limitando as atividades da vida cotidiana; Instabilidade severa ou sensação de movimento, limitando ao autocuidado e nas atividades da vida cotidiana</p>
<p>() Diarreia</p> <p>Menos que 4 evacuações ao dia; 4 a 6 evacuações ao dia; ≥ 7 evacuações ao dia; incontinência; limitação para atividades diárias do cotidiano</p>	<p>() Mucosite oral</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Sintomas leves ou assintomático; <input type="checkbox"/> Dor moderada, não interferindo na ingestão oral; <input type="checkbox"/> Dor grave, interferindo na ingestão oral 	<p>() Boca seca</p> <p>Sintomático (pouca salivagem ou espessa) sem alteração na alimentação; Sintomas moderados; alterações na ingestão oral (água em abundância, outros lubrificantes, alimentação limitada a alimentos pastosos e/ ou leves, úmidos); Inabilidade para alimentação oral adequada;</p>
<p>Hemoglobinemia</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> $< \text{LIN} - 10,0 \text{ g/dl}$; $< \text{LIN} - 100 \text{ g/l}$; $< \text{LIN} - 6,2 \text{ mmol/l}$; <input type="checkbox"/> $8,0 < 10,0 \text{ g/dl}$; $80 < 100 \text{ g/l}$; $4,9 < 6,2 \text{ mmol/l}$; <input type="checkbox"/> $6,5 < 8,0 \text{ g/dl}$; $< 65 - 80 \text{ g/l}$; $< 4,0 - 4,9 \text{ mmol/l}$ <p>Indicada transfusão; <input type="checkbox"/> Risco de morte; intervenção médica urgente; <input type="checkbox"/> Risco de morte; intervenção médica urgente</p>	<p>Leucócitos diminuídos</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> $< \text{LIN} - 3.000/\text{mm}^3$ <input type="checkbox"/> $< 2.000 - 3.000/\text{mm}^3$ <input type="checkbox"/> $< 1.000 - 2.000/\text{mm}^3$ <input type="checkbox"/> $< 1.000/\text{mm}^3$ 	<p>Neutropenia</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> $< \text{LIN} - 1.500/\text{mm}^3$; $< \text{LIN} - 1,5 \times 10^9 /\text{L}$; <input type="checkbox"/> $< 1.000 - 1.500/\text{mm}^3$; $< 1,0 - 1,5 \times 10^9 /\text{L}$; <input type="checkbox"/> $< 500 - 1.000/\text{mm}^3$ $< 0,5 - 1,0 \times 10^9/\text{L}$; <input type="checkbox"/> (4) $< 500/\text{mm}^3$ $< 0,5 \times 10^9 /\text{L}$

4.AVALIAÇÃO DA CAUSALIDADE: ALGORITMO DE NARANJO

Existem estudos prévios sobre esta reação? Sim (+1); Não (0); Não sabe (0)
A reação adversa ocorreu após a administração do medicamento? Sim (+2); Não (-1); Não sabe (0)
O paciente melhora quando o medicamento é retirado ou se administra um antagonista? Sim (+1); Não (0); Não sabe (0)
A reação reaparece quando se readministra o medicamento? Sim (+2); Não (-1); Não sabe (0)
Excluindo o uso do medicamento, existem outras causas capazes de determinar o surgimento da reação? Sim (-1); Não (+2); Não sabe (0)
A reação reaparece ao se administrar um placebo? Sim (-1); Não (+2); Não sabe (0)
O medicamento foi detectado no sangue ou em outros líquidos orgânicos, em concentrações consideradas tóxicas? Sim (+1); Não (0); Não sabe (0)
A reação foi mais intensa quando se aumentou a dose, ou menos intensa quando a dose foi reduzida? Sim (+1); Não (0); Não sabe (0)
O paciente já apresentou alguma reação semelhante ao mesmo medicamento ou a um fármaco similar? Sim (+1); Não (0); Não sabe (0)
A reação adversa foi confirmada por meio de alguma evidência objetiva? Sim (+1); Não (0); Não sabe (0)
Classificação: Definida (provada) ≥ 9 ; Provável = 5 – 8; Possível = 1 – 4; Duvidosa (Condicional) ≤ 0 ;