

Diana Manuela Nogueira Cunha

Avaliação das reações adversas em doentes com cancro da mama submetidos a terapêutica com inibidores das cinases dependentes de ciclinas (CDK) no Hospital da Senhora da Oliveira – Guimarães

Faculdade de Ciências da Saúde

Universidade Fernando Pessoa

Porto, 2021

Diana Manuela Nogueira Cunha

Avaliação das reações adversas em doentes com cancro da mama submetidos a terapêutica com inibidores das cinases dependentes de ciclinas (CDK) no Hospital da Senhora da Oliveira – Guimarães

Faculdade de Ciências da Saúde

Universidade Fernando Pessoa

Porto, 2021

Avaliação das reações adversas em doentes com cancro da mama submetidos a terapêutica com inibidores das cinases dependentes de ciclinas (CDK) no Hospital da Senhora da Oliveira – Guimarães

Trabalho apresentado à Universidade Fernando Pessoa
como parte dos requisitos para obtenção do grau de
Mestre em Ciências Farmacêuticas

Atesto a originalidade do trabalho,

(Diana Manuela Nogueira Cunha)

Porto, 2021

RESUMO

O cancro da mama é o tipo de cancro mais frequente nas mulheres em todo o mundo, principalmente em países desenvolvidos, e é também a principal causa de morte por neoplasias no sexo feminino. No entanto, a taxa de sobrevivência tem aumentado devido à deteção precoce através do reconhecimento dos primeiros sinais/sintomas, seguido de rápido diagnóstico e tratamento adequado. Associado a isto, os rastreios realizados, onde o cancro é detetado sem aparecimento de sintomas de alerta, e as novas opções terapêuticas contribuíram para aumentar as taxas de recuperação.

Tem-se assistido a uma rápida evolução no tratamento do cancro da mama, estando atualmente disponíveis várias terapêuticas como a quimioterapia por via oral ou intravenosa com recurso a agentes citotóxicos, a radioterapia, a terapêutica hormonal dirigida aos recetores de estrogénio e progesterona, os anticorpos monoclonais e as terapêuticas-alvo, que atuam por ligação a moléculas específicas.

As cinases dependentes de ciclina (CDK) representam um importante alvo terapêutico no tratamento deste cancro. Recentemente, foram aprovados os inibidores de CDK 4 e 6 palbociclib, ribociclib e abemaciclib para o tratamento do cancro da mama metastático ou localmente avançado com recetor hormonal positivo (HR+) e recetor do fator de crescimento epidérmico humano tipo 2 negativo (HER2-), em combinação com um inibidor da aromatase ou em associação com fulvestrant, em mulheres que receberam terapêutica endócrina anterior. Em mulheres pré- ou peri-menopáusicas, deve ser associado um agonista da hormona libertadora da hormona luteinizante (LHRH).

O presente estudo teve como objetivo avaliar a resposta à terapêutica de doentes com cancro da mama seguidos no Hospital da Senhora da Oliveira – Guimarães, E.P.E., comparando com os resultados apresentados nos ensaios clínicos dos 3 fármacos inibidores das CDK4/6, monitorizando os efeitos adversos e possíveis reações adversas dos medicamentos, em conjunto com a Unidade de Farmacovigilância de Guimarães.

A análise dos dados obtidos neste estudo permitiu identificar os eventos de toxicidade hematológica (principalmente neutropenia) como as reações adversas mais importantes associadas à terapêutica com inibidores das CDK4/6, verificando-se a evolução

Avaliação das reações adversas em doentes com cancro da mama submetidos a terapêutica com inibidores das cinases dependentes de ciclinas (CDK) no Hospital da Senhora da Oliveira – Guimarães, E.P.E.

decrecente da contagem de neutrófilos após o iniciar da terapêutica e no decorrer do tratamento, principalmente entre o primeiro e o segundo ciclo.

Palavras-chave: cancro da mama, inibidor CDK4/6, abemaciclib, palbociclib, ribociclib, reações adversas, toxicidade

ABSTRACT

Breast cancer is the most common type of cancer in women worldwide, mainly in developed countries, and it is also the leading cause of death from neoplasms in females. However, the survival rate has increased due to an early detection through recognition of early signs/symptoms, followed by rapid diagnosis and proper treatment. In association with the screenings performed, where cancer is detected without the appearance of warning symptoms, and new therapeutic options have contributed to increasing recovery rates.

There has been a rapid evolution in the treatment of breast cancer, with various therapies currently available, such as oral or intravenous chemotherapy using cytotoxic agents, radiotherapy, hormonal therapy targeting estrogen and progesterone receptors, monoclonal antibodies, and target therapeutics, which act by binding to specific molecules.

Cyclin-dependent kinases (CDK) represent an important therapeutic target in the treatment of this type of cancer. Recently, the following CDK 4 and 6 inhibitors have been approved, palbociclib, ribociclib and abemaciclib for the treatment of metastatic breast cancer or locally advanced with positive hormone receptor (HR+) and human epidermal growth factor receptor type 2 negative (HER2-), in combination with an aromatase inhibitor or in combination with fulvestrant, in women who received previous endocrine therapy. In pre- or peri-menopausal women, it should be associated with a luteinizing hormone-releasing hormone agonist (LHRH).

This study aims to assess the response to therapy of patients with breast cancer followed at the Hospital da Senhora da Oliveira – Guimarães, E.P.E., comparing with the results presented in clinical trials of three CDK 4 and 6 inhibitor drugs, monitoring adverse effects and possible adverse drug reactions, together with the Guimarães Pharmacovigilance Unit.

The analysis of the data obtained in this study allowed the identification of hematological toxicity events (mainly neutropenia) as the most important adverse reactions associated with therapy with CDK4/6 inhibitors, resulting in the decreasing neutrophil count after

Avaliação das reações adversas em doentes com cancro da mama submetidos a terapêutica com inibidores das cinases dependentes de ciclinas (CDK) no Hospital da Senhora da Oliveira – Guimarães, E.P.E.

starting CDK inhibitor therapy and the course of treatment, especially between the first and second cycle.

Keywords: breast cancer, CDK4/6 inhibitor, abemaciclib, palbociclib, ribociclib, adverse drug reactions, toxicity

AGRADECIMENTOS

Mais uma conquista na caminhada da minha formação profissional e que tanto contribui para a realização pessoal. Com isto, não poderia deixar de agradecer a todos os pilares, tão importantes e essenciais no meu sucesso.

Dirijo os meus primeiros agradecimentos aos meus pais, irmão e avó, por todo o incentivo, força e encorajamento que me transmitiram quando decidi apostar mais uma vez na minha formação. Por acreditarem sempre que seria possível concluir mais um ciclo, por terem sempre palavras de coragem, mesmo com todos os obstáculos que surgiam e todo o esforço para aqui chegar.

Ao Gilberto, namorado e meu melhor amigo, agradeço esta caminhada realizada ao seu lado, o seu incentivo e apoio incondicional para concluirmos juntos esta ‘aventura’ de trabalhadores-estudantes.

A todos os amigos e colegas de faculdade, que também seguiram nesta viagem de ingressar novamente na faculdade, agradeço todos os momentos de entreaajuda e amizade gerada.

À Professora Doutora Márcia Carvalho, orientadora desta dissertação para o grau de mestre em Ciências Farmacêuticas, por ter aceite de imediato a sua orientação, por toda a disponibilidade, paciência e ajuda neste projeto.

À Doutora Ariana Araújo, Diretora dos Serviços Farmacêuticos do Hospital da Senhora da Oliveira – Guimarães, E.P.E., coorientadora desta dissertação, pela oportunidade e apoio na realização deste estudo, disponibilidade e sabedoria transmitida.

À Doutora Márcia Silva, farmacêutica na Unidade de Farmacovigilância no Hospital da Senhora da Oliveira – Guimarães, E.P.E., pela cooperação e disponibilidade para este estudo.

Ao Doutor José Costa, farmacêutico responsável pela área da Farmácia de Ambulatório, no Hospital da Senhora da Oliveira – Guimarães, E.P.E., agradeço toda a disponibilidade, paciência, ajuda e conselhos na realização deste projeto.

Avaliação das reações adversas em doentes com cancro da mama submetidos a terapêutica com inibidores das cinases dependentes de ciclinas (CDK) no Hospital da Senhora da Oliveira – Guimarães, E.P.E.

Por último, mas muito importante, agradeço a todas as mulheres que participaram e contribuíram para este estudo, aceitando e respondendo ao inquérito, para assim concretizar o muito desejado projeto de pesquisa no âmbito da farmácia hospitalar.

ÍNDICE

RESUMO	v
ABSTRACT	vii
AGRADECIMENTOS	ix
ÍNDICE DE FIGURAS	xiv
ÍNDICE DE GRÁFICOS	xv
ÍNDICE DE TABELAS	xvi
LISTA DE ABREVIATURAS.....	xvii
I. INTRODUÇÃO.....	1
1.1. Motivação	2
1.2. Objetivos.....	3
1.3. Estado da arte.....	3
1.3.1. Carcinoma da mama.....	3
i. Prevalência e subtipos	4
ii. Fatores de risco.....	7
iii. Sinais e sintomas	9
iv. Detecção e diagnóstico.....	10
v. Biomarcadores.....	11
1.3.2. Cinases dependentes de ciclinas 4 e 6 (CDK4/6).....	11
1.3.3. Inibidores de cinases dependentes de ciclinas 4 e 6 (CDK4/6).....	12
i. Mecanismo de ação	12

Avaliação das reações adversas em doentes com cancro da mama submetidos a terapêutica com inibidores das cinases dependentes de ciclinas (CDK) no Hospital da Senhora da Oliveira – Guimarães, E.P.E.	
ii. Indicações terapêuticas.....	14
iii. Palbociclib.....	14
iv. Ribociclib.....	19
v. Abemaciclib.....	21
II. MATERIAIS E MÉTODOS	24
2.1. Instrumento de recolha de dados	24
2.2. Participantes.....	25
2.3. Considerações éticas	25
2.4. Tratamento de dados.....	25
III. RESULTADOS DA PESQUISA	26
3.1. Caracterização da população estudada	26
3.2. Reações adversas associadas à terapêutica com o palbociclib.....	28
3.3. Reações adversas associadas à terapêutica com o ribociclib.....	30
3.4. Reações adversas associadas à terapêutica com o abemaciclib.....	31
3.5. Farmacovigilância.....	32
IV. DISCUSSÃO.....	36
V. CONCLUSÃO.....	42
VI. BIBLIOGRAFIA.....	44
ANEXO 1 – Termo de Consentimento Informado.....	49
ANEXO 2 – Formulário de entrevista a doentes com cancro da mama submetidas a terapêutica com inibidores das CDK4/6.....	50

Avaliação das reações adversas em doentes com cancro da mama submetidos a terapêutica com inibidores das cinases dependentes de ciclinas (CDK) no Hospital da Senhora da Oliveira – Guimarães, E.P.E.

ANEXO 3 – Parecer do Coordenador do Centro Académico e da Comissão de Ética para a Saúde do Hospital da Senhora da Oliveira – Guimarães, E.P.E..... 51

ANEXO 4 – Formulário de pedido de dados do Portal RAM (página 1/2) 52

ANEXO 5 – Protocolo de monitorização de toxicidade dos inibidores CDK em vigor no Hospital da Senhora da Oliveira – Guimarães, E.P.E. (ex. palbociclib, página 1/3) 54

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1: Mecanismo de ação dos inibidores CDK4/6 (retirado de Corona and Generali, 2018).....	13
Figura 2: Estrutura química de palbociclib, ribociclib e abemaciclib.....	13
Figura 3: <i>Guideline</i> de intervenção em neutropenia com monitorização do hemograma completo (adaptado de Watson <i>et al.</i> , 2019).	18

ÍNDICE DE GRÁFICOS

Gráfico 1: Reações adversas relatadas pelas participantes do estudo submetidas a terapêutica com palbociclib	28
Gráfico 2: Contagem absoluta de neutrófilos (ANC) nos vários exames de hemograma completo em doentes submetidos a terapêutica com palbociclib (Hemograma completo Nº1: colheita antes de iniciar a terapêutica)	29
Gráfico 3: Reações adversas relatadas pelas participantes do estudo submetidas a terapêutica com ribociclib	30
Gráfico 4: Contagem absoluta de neutrófilos (ANC) nos vários exames de hemograma completo em doentes submetidos a terapêutica com ribociclib (Hemograma Nº1: colheita antes de iniciar a terapêutica).	31
Gráfico 5: Contagem absoluta de neutrófilos (ANC) nos vários exames de hemograma completo na única doente submetida a terapêutica com abemaciclib (Hemograma Nº1: colheita antes de iniciar a terapêutica).....	32
Gráfico 6: Principais reações adversas notificadas em Portugal associadas à terapêutica com palbociclib	33
Gráfico 7: Principais reações adversas notificadas em Portugal associadas à terapêutica com ribociclib	34
Gráfico 8: Principais reações adversas notificadas em Portugal associadas à terapêutica com abemaciclib	34

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1. Classificação histológica do cancro da mama (adaptado de André, 2017)	5
Tabela 2: Subtipos de cancro da mama pela American Joint Committee on Cancer (adaptado de Edge et al., 2017)	6
Tabela 3: Classificação dos graus de neutropenia (adaptado de National Cancer Institute, 2017).....	16
Tabela 4: Principais reações adversas (frequentes e muito frequentes) em doentes com cancro da mama submetidas a terapêutica com palbociclib (adaptado Pfizer, 2020)	17
Tabela 5: Principais reações adversas em doentes com cancro da mama submetidas a terapêutica com ribociclib (adaptado de Hortobagyi <i>et al.</i> , 2016; Novartis, 2017; Slamon <i>et al.</i> , 2018).....	20
Tabela 6: Principais reações adversas em doentes com cancro da mama submetidas a terapêutica com abemaciclib (adaptado de Goetz <i>et al.</i> , 2017; Corona and Generali, 2018; Lilly, 2018).....	23
Tabela 7: Caracterização da população	26
Tabela 8: Terapêutica com inibidor CDK4/6 e respetivo fármaco concomitante	26
Tabela 9: Fármacos administrados previamente aos inibidores CDK4/6 nas doentes participantes no estudo	27

LISTA DE ABREVIATURAS

AIM	Autorização de Introdução no Mercado
AJCC	do inglês <i>American Joint Committee on Cancer</i>
ALT	Alanina aminotransferase
ANC	Contagem absoluta de neutrófilos, do inglês <i>Absolute Neutrophil Count</i>
AST	Aspartato aminotransferase
AUC	Área sob a curva, do inglês <i>Area Under the Curve</i>
CBC	Hemograma completo, do inglês <i>Complete Blood Count</i>
CDK	Cinase dependente de ciclina, do inglês <i>Cyclin-Dependent Kinase</i>
CFT	Comissão de Farmácia e Terapêutica
CTCAE	Critérios de Terminologia Comum para Acontecimentos Adversos, do inglês <i>Terminology Criteria for Adverse Events</i>
DCIS	Carcinoma ductal <i>in situ</i> , do inglês <i>Ductal Carcinoma in situ</i>
EMA	Agência Europeia do Medicamento, do inglês <i>European Medicines Agency</i>
ER	Recetor de estrogénio, do inglês <i>Estrogen Receptor</i>
HER2-	Recetor do fator de crescimento epidérmico humano tipo 2 negativo, do inglês <i>Human epidermal growth factor receptor type 2 negative</i>
HER2	Recetor do fator de crescimento epidérmico humano tipo 2, do inglês <i>Human epidermal growth factor receptor type 2</i>
HR	Recetor hormonal, do inglês <i>Hormone receptor</i>
HR+	Recetor hormonal positivo, do inglês <i>Hormone receptor positive</i>
IMC	Índice de Massa Corporal

Avaliação das reações adversas em doentes com cancro da mama submetidos a terapêutica com inibidores das cinases dependentes de ciclinas (CDK) no Hospital da Senhora da Oliveira – Guimarães, E.P.E.

Infarmed Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde

LCIS Carcinoma lobular *in situ*, do inglês *Lobular Carcinoma in situ*

LHRH Hormona libertadora da hormona luteinizante, do inglês *Luteinizing Hormone Releasing Hormone*

PR Recetor de progesterona, do inglês *Progesterone Receptor*

pRb Proteína retinoblastoma

RAM Reação Adversa a Medicamento

RWD Dados do mundo real, do inglês *Real World Data*

I. INTRODUÇÃO

O cancro caracteriza-se por alterações no ciclo celular, onde de uma forma genérica as células crescem, dividem-se para formar novas células e, quando envelhecidas, morrem e são substituídas por novas células. Neste processo, poderá haver formação de células novas sem necessidade e outras não substituídas, levando a um extra de células que formará o tumor. Há então, um descontrolo entre a proliferação e os mecanismos normais de morte celular, ocorrendo lesão do material genético e, conseqüentemente, o aparecimento de mutações. Estas células anormais têm capacidade de invadir e destruir tecidos adjacentes, podendo disseminar-se para outros órgãos ou tecidos, originando as chamadas metástases (Gómez and García, 2013).

O cancro da mama é o cancro mais comum nas mulheres, principalmente em países desenvolvidos, sendo que Portugal não é exceção. Verifica-se, ainda, um aumento do mesmo em países subdesenvolvidos (Andre *et al.*, 2014). No entanto, a taxa de sobrevivência tem aumentado, decorrente da deteção precoce através do reconhecimento dos primeiros sinais e sintomas da doença, seguido de rápido diagnóstico e tratamento adequado. Associado a isto, os rastreios realizados, onde o cancro é detetado sem aparecimento de sintomas de alerta, e as novas opções terapêuticas aumentam as taxas de recuperação (Forjaz de Lacerda *et al.*, 2018; WHO, 2020).

Vários fatores estão relacionados com ocorrência de cancro de mama nas mulheres, entre os quais os aspetos demográficos, socioeconómicos, características biológicas tumorais e o acesso aos cuidados de saúde (Andre *et al.*, 2014).

O tratamento do cancro da mama está em constante evolução e tem como principal objetivo alcançar a cura ou prolongar a vida da doente, melhorando assim a sua qualidade de vida. Existem atualmente várias opções terapêuticas para este tipo de cancro que incluem a quimioterapia citotóxica por via oral ou via intravenosa, a radioterapia, a terapêutica hormonal, os anticorpos monoclonais e a terapêutica alvo (SNS, 2019).

Foram recentemente desenvolvidos fármacos inibidores de cinases dependentes de ciclinas (CDK) 4 e 6, designadamente o *Ibrance*[®] (palbociclib), *Kisqali*[®] (ribociclib) e o *Verzenio*[®] (abemaciclib), para tratamento de mulheres com cancro da mama metastático ou localmente avançado com recetor hormonal positivo (HR+) e recetor do fator de

Avaliação das reações adversas em doentes com cancro da mama submetidos a terapêutica com inibidores das cinases dependentes de ciclinas (CDK) no Hospital da Senhora da Oliveira – Guimarães, E.P.E.

crescimento epidérmico humano tipo 2 negativo (HER2-), em combinação com um inibidor da aromatase ou em associação com fulvestrant em mulheres que receberam terapêutica endócrina anterior (Novartis, 2017; Lilly, 2018; Pfizer, 2020).

Os referidos fármacos foram aprovados pelo Infarmed - o palbociclib em 2016, o ribociclib em 2017 e o abemaciclib em 2018 - para uso hospitalar em Portugal e prontamente aprovados pela Comissão de Farmácia e Terapêutica (CFT) para uso no Hospital da Senhora da Oliveira – Guimarães, E.P.E..

Embora a aprovação de novos fármacos seja baseada em ensaios clínicos randomizados controlados e baseados em diretrizes, existe uma crescente necessidade de dados obtidos fora do contexto destes ensaios convencionais, de modo a avaliar o perfil de segurança e eficácia destes novos fármacos após comercialização. Assim, os estudos *Real World Data* (RWD) são essenciais para o desenvolvimento e atualização de diretrizes e apoio ao uso do medicamento na prática clínica, bem como para a possibilidade de aprovar novas indicações para os mesmos. Assim, a realização de estudos RWD assumem particular relevância na doença oncológica, já que podem avaliar populações que tendem a ser excluídas nos ensaios clínicos randomizados, ou seja, não incluem toda a população de doentes afetados por um cancro em particular (FDA, 2021).

1.1. Motivação

Atendendo à crescente incidência de cancro da mama, e atualmente diagnosticado com maior frequência em mulheres jovens, é crucial o tratamento adequado e atempado para que a cura seja atingida.

O cancro da mama HR+ é o mais comum quando avaliados os biomarcadores, sendo a terapêutica endócrina de eleição para suprimir a doença. No entanto, verifica-se uma crescente resistência aos mesmos e, com o objetivo de travar a recidiva e melhorar e prolongar a qualidade de vida das mulheres, foram desenvolvidos os inibidores das CDK4/6.

Avaliação das reações adversas em doentes com cancro da mama submetidos a terapêutica com inibidores das cinases dependentes de ciclinas (CDK) no Hospital da Senhora da Oliveira – Guimarães, E.P.E.

O abemaciclib, o palbociclib e o ribociclib são inibidores CDK4/6 que foram aprovados pela CFT do Hospital da Senhora da Oliveira – Guimarães, E.P.E., logo após a concessão da Autorização de Introdução no Mercado (AIM) pelo Infarmed.

É de extrema importância aprofundar conhecimentos sobre os mesmos, recolher dados e transmiti-los às entidades competentes para constante atualização, já que se trata de um tratamento relativamente recente, inovador e direcionado, com toxicidade controlável com ajuste de dosagens, o que leva a uma melhoria da qualidade de vida das doentes com cancro da mama com as características elegíveis.

1.2. Objetivos

A presente dissertação teve como objetivos principais:

- Aprofundar conhecimentos sobre o carcinoma da mama, nomeadamente a sua epidemiologia, diagnóstico e tratamento;
- Avaliar a resposta à terapêutica-alvo referida por parte das doentes com cancro da mama acompanhadas no Hospital Senhora da Oliveira – Guimarães, E.P.E., comparando os resultados obtidos com os descritos nos ensaios clínicos dos três fármacos;
- Identificar as principais reações adversas, questionando as doentes sobre as mesmas, e comparar com o descrito nos ensaios clínicos, consultando a base de dados nacional disponível referente aos dados da Farmacovigilância;
- Verificar a notificação espontânea de reações adversas em Portugal relativamente aos fármacos estudados, em conjunto com a Unidade de Farmacovigilância de Guimarães;
- Notificar as reações adversas reportadas pelas doentes neste estudo, no Portal RAM do Infarmed.

1.3. Estado da arte

1.3.1. Carcinoma da mama

i. Prevalência e subtipos

O carcinoma da mama refere-se a uma neoplasia epitelial maligna, comumente designado de cancro da mama. O cancro da mama é a neoplasia mais comum nas mulheres, principalmente em países desenvolvidos, sendo que Portugal não é exceção. Atinge mulheres por volta dos 50 anos de idade, contudo, nas últimas décadas observa-se um aumento de incidência em faixas etárias mais jovens, o que se traduz numa maior preocupação já que os tumores em mulheres mais novas se apresentam mais agressivos (Andre *et al.*, 2014; Anastasiadi *et al.*, 2017).

Atualmente, o cancro da mama é a neoplasia mais diagnosticada nas mulheres a nível mundial, com 2,3 milhões de novos casos (2020), representando 11,7% no total de todos os cancros diagnosticados. Com 685 mil mortes (2020), é a quinta principal causa de mortes no mundo. De salientar, que nas mulheres, o cancro da mama afeta 1 em cada 4 diagnosticadas com cancro e 1 em cada 6 mortes por cancro. Segundo os dados do GLOBOCAN 2020, o cancro da mama ocupa o primeiro lugar de incidência em 159 de 185 países analisados e mortalidade em 110 países. Em 2020, a incidência do cancro da mama na mulher ultrapassou a do cancro do pulmão, sendo atualmente o cancro mais comum no mundo (Sung *et al.*, 2021).

Em 2020, foram detetados em Portugal 7041 (26,4%) novos casos de cancro da mama e 1900 mulheres morreram com a doença, sendo o cancro com maior incidência no nosso país, no sexo feminino (Liga Portuguesa Contra Cancro, 2021; WHO, 2021).

Apesar de haver bom prognóstico quando detetado em estádios iniciais, quando ocorre metastização do cancro de mama, ou está localmente avançado, este é considerado virtualmente incurável e, por isso, a segunda causa de morte por neoplasias nas mulheres. Os locais mais comuns de metastização do cancro da mama são o cérebro, fígado, pulmão e osso (Liang *et al.*, 2020).

No entanto, a taxa de sobrevivência tem aumentado, devido à deteção precoce através do reconhecimento e informação dos primeiros sinais e sintomas da doença por parte da mulher, seguido de rápido diagnóstico e tratamento adequado. Associado a isto, os rastreios realizados, onde o cancro é detetado sem aparecimento de sintomas de alerta, e

Avaliação das reações adversas em doentes com cancro da mama submetidos a terapêutica com inibidores das cinases dependentes de ciclinas (CDK) no Hospital da Senhora da Oliveira – Guimarães, E.P.E.

as novas opções terapêuticas aumentam as taxas de recuperação (Forjaz de Lacerda *et al.*, 2018; WHO, 2020).

Descrevendo os tipos de cancro da mama, este está subdividido em não invasivo e invasivo. O carcinoma ductal *in situ* (DCIS) é o tipo de cancro da mama não invasivo mais comum. Trata-se de um lesão pré-maligna onde as células cancerígenas se encontram nos ductos mamários e ainda não proliferaram para o tecido mamário saudável, podendo, no entanto, progredir para cancro invasivo. Ainda do tipo não invasivo inclui-se a neoplasia lobular, também conhecida como carcinoma lobular *in situ* (LCIS), que se refere a alterações nas células que revestem os lóbulos, o que significa que possui um risco aumentado de desenvolver cancro da mama. O cancro da mama ductal invasivo ou o cancro da mama lobular invasivo são os tipos de cancro da mama caracterizados como invasivo. A capacidade das células tumorais passarem pela membrana basal, invadirem o estroma e acederem a gânglios linfáticos e vasculares são características do cancro da mama invasivo (André, 2017; Fernandes and Cortes, 2020).

O cancro da mama pode ser classificado segundo o grau histológico, o sistema TNM e a classificação molecular, os quais são descritos seguidamente de forma sucinta.

O grau histológico avalia a diferenciação do cancro da mama em vários graus, para avaliação da terapêutica e prognóstico, utilizando um *score* baseado na soma dos valores das três características histológicas: formação de ductos, pleomorfismo nuclear e número de mitoses, refletindo a agressividade e crescimento das células tumorais. Assim, um maior *score* classifica o cancro com mau prognóstico, mas que poderá ter boa resposta à terapêutica, tal como descrito na Tabela 1 (André, 2017).

Tabela 1. Classificação histológica do cancro da mama (adaptado de André, 2017)

Classificação do grau histológico	Diferenciação	Prognóstico
Grau 1 (G1)	Bem diferenciado	Favorável
Grau 2 (G2)	Moderadamente diferenciado	Favorável ou desfavorável
Grau 3 (G3)	Pouco diferenciado	Desfavorável

O sistema TNM refere-se à classificação do estadiamento do cancro da mama. Esta avaliação é realizada segundo a oitava edição (2017) da *American Joint Committee on*

Avaliação das reações adversas em doentes com cancro da mama submetidos a terapêutica com inibidores das cinases dependentes de ciclinas (CDK) no Hospital da Senhora da Oliveira – Guimarães, E.P.E.

Cancer (AJCC). O sistema TNM tem como principal objetivo fornecer uma nomenclatura padrão, que de uma forma básica, T corresponde à dimensão ou extensão do tumor primário, N à presença ou ausência de metástases nos gânglios regionais e M refere-se à presença ou não de metástases distantes do cancro primário. Aliado a isto, na oitava edição insere-se a avaliação de biomarcadores com o objetivo de melhorar a informação de prognóstico e a seleção de terapêuticas, e, conseqüentemente, os resultados e qualidade de vida dos doentes tanto com cancro da mama recém-diagnosticado como com cancro da mama metastizado (André, 2017; Edge *et al.*, 2017; Fernandes and Cortes, 2020).

Mediante a avaliação de biomarcadores por imunohistoquímica, é possível classificar o cancro da mama em subtipos moleculares, ou seja, esta classificação é baseada na expressão genética do tumor. Os subtipos de cancro da mama são utilizados para estimar o prognóstico e orientar a decisão da terapêutica, sendo baseados na expressão do recetor de estrogénio (ER), do recetor de progesterona (PR), do HER2, e ainda na medição da proteína Ki-67 para avaliar a proliferação celular (Edge *et al.*, 2017).

Esta classificação divide o cancro da mama em Luminal A-like, Luminal B-like, HER2-like e Basal-like, segundo mostra a Tabela 2, onde se pode verificar que doentes com tumores Luminal A-like têm melhores taxas de sobrevivência quando comparados com outros grupos (Vuong *et al.*, 2014).

Tabela 2: Subtipos de cancro da mama pela *American Joint Committee on Cancer* (adaptado de Edge *et al.*, 2017)

	Luminal A-like	Luminal B-like	HER2-like	Basal-like
HR (ER e PR)	positivo (elevado)	positivo (baixo)	negativo/positivo	negativo
HER2	negativo	negativo	positivo/positivo	negativo
Ki-67	baixo	alto	alto	alto
Grau histológico (normalmente)	G1 ou G2	G3	G3	G3
Prognóstico	Favorável	Desfavorável	Desfavorável	Desfavorável

Resumidamente, o subtipo Luminal A-like é geralmente pouco invasivo, possui bom prognóstico e tem ótima resposta à terapêutica endócrina, contrariamente à quimioterapia

Avaliação das reações adversas em doentes com cancro da mama submetidos a terapêutica com inibidores das cinases dependentes de ciclinas (CDK) no Hospital da Senhora da Oliveira – Guimarães, E.P.E.

citotóxica. O Luminal B-*like* responde em menor grau à terapêutica endócrina e melhor à quimioterapia tradicional. O subtipo HER2-*like* ou HER2 positivo possui mau prognóstico, com elevada taxa de mortalidade, isto antes de instaurada a terapêutica anti-HER2, melhorando depois o seu prognóstico. Por último, Basal-*like* ou triplo negativo, possui uma alta taxa de mortalidade, devido à dificuldade de resposta às terapêuticas (André, 2017; Edge *et al.*, 2017).

ii. Fatores de risco

A etiologia do cancro da mama é ainda muito discutida por ser extremamente complexo, sendo que na maioria das mulheres não é possível estabelecer a causa exata. No entanto, vários fatores de risco para o desenvolvimento da doença foram identificados, que incluem: hormonais, genéticos, dietéticos, ocupacionais e ambientais, e ainda história pessoal e familiar de cancro da mama. A seguir, apresentam-se os principais fatores de risco, quer os riscos não controláveis como os riscos modificáveis. Salienta-se a importância da adoção de estilos de vida saudáveis para a prevenção do cancro, desse modo melhorando a qualidade de vida, e, mesmo após diagnóstico de cancro da mama, torna-se importante para ajudar a ultrapassar efeitos secundários dos tratamentos e assim melhorar o prognóstico da doença (Rojas and Stuckey, 2016).

De salientar que apenas 5 a 10% dos casos de cancro da mama provém de mutações hereditárias em genes de alta penetrância e, segundo Coughlin (2019), Escala-Garcia *et al.* (2020) e Fernandes and Cortes (2020), os principais fatores para o desenvolvimento de cancro da mama incluem:

Idade avançada: A possibilidade de cancro da mama aumenta com a idade (principalmente após os 50 anos).

Idade da mulher quando surge a menarca e a menopausa: Tanto a menarca precoce (antes dos 12 anos) como a menopausa tardia (após os 55 anos) estão ligadas ao aparecimento de cancro da mama, pois é nesse intervalo que o desenvolvimento da mama é influenciado pela produção de hormonas esteroides.

Avaliação das reações adversas em doentes com cancro da mama submetidos a terapêutica com inibidores das cinases dependentes de ciclinas (CDK) no Hospital da Senhora da Oliveira – Guimarães, E.P.E.

Gestações tardias (após os 30 anos) ou tendência atual de ter menos filhos ou mulheres que não têm filhos (nuliparidade) têm maior risco de desenvolvimento de carcinoma da mama.

Densidade mamária: A elevada densidade mamária, mais tecido conjuntivo do que tecido adiposo, pode dificultar a deteção em mamografias, a presença de adenopatias palpáveis, papilomas ductais e a hiperplasia epitelial, as quais contribuem para o desenvolvimento do carcinoma.

História pessoal de cancro da mama: Quando ocorre carcinoma ductal *in situ* ou cancro da mama invasivo numa mama, aumenta o risco de desenvolvimento de cancro na outra mama.

Historial familiar: O risco está aumentado quando há história familiar de cancro da mama. Mulheres com familiares de primeiro grau (mãe, irmã ou filha) com cancro da mama, têm um risco de desenvolvimento duas vezes superior, quando comparado com mulheres sem histórico familiar. Quando a doente tem um familiar em primeiro grau com diagnóstico de carcinoma na mama, esta poderá apresentar um risco elevado relativo de neoplasia da mama normalmente antes dos 35 anos de idade.

Predisposição genética: Mutações em determinados genes, mais comumente mutações nos genes *BRCA1* e *BRCA2* (genes de alta penetrância) e *p53*, aumenta a predisposição para desenvolver cancro da mama. Estes genes codificam a síntese de proteínas envolvidas na estabilidade genómica, no reconhecimento do DNA danificado, regulam a transcrição e proliferação celular. Mutações num alelo do gene *BRCA1* e *BRCA2*, que têm como função a reparação de DNA, confere elevado risco de desenvolver carcinoma da mama ou ovários (Gómez and García, 2013; Hammer and McPhee, 2016; Anastasiadi *et al.*, 2017).

Obesidade: Um maior Índice de Massa Corporal (IMC) poderá estar relacionado com maiores níveis de estrogénio, já que há uma proporção anormalmente elevada de gordura corporal e, como há produção de estrogénios no tecido adiposo, é previsível que mulheres obesas apresentem níveis elevados de estrogénio e conseqüentemente um risco elevado de desenvolvimento de cancro.

Avaliação das reações adversas em doentes com cancro da mama submetidos a terapêutica com inibidores das cinases dependentes de ciclinas (CDK) no Hospital da Senhora da Oliveira – Guimarães, E.P.E.

Diabetes *Mellitus* tipo 2: este tipo de diabetes normalmente está acompanhado de obesidade e por isso a um estilo de vida não saudável. Deste modo, verifica-se uma ligação entre Diabetes *Mellitus* tipo 2 e o mau prognóstico no cancro da mama.

Contraceção hormonal e terapêutica hormonal de substituição: A terapêutica hormonal de substituição administrada durante a menopausa, que inclui estrogénio e progesterona, poderá aumentar o risco quando tomadas num período superior a 5 anos, bem como a toma de anticoncecionais orais.

Consumo de álcool e tabaco: Aumentam o risco de desenvolvimento de cancro da mama.

Dieta e/ou Inatividade física: Maior consumo de gorduras e carnes vermelhas poderá estar relacionado com aumento da incidência de cancro da mama. O sedentarismo parece aumentar o risco de cancro da mama, enquanto mulheres fisicamente ativas, através da prevenção do aumento de peso e obesidade, parecem ter menor risco de desenvolverem cancro da mama.

Raça: Mulheres de origem caucasiana têm maior incidência comparativamente com mulheres de outras raças. No entanto, o cancro da mama em mulheres afro-americanas apresentaram-se mais agressivos.

Radiação ionizante: Trata-se de um efeito tardio, podendo ser desenvolvido anos após a exposição. Por exemplo, mulheres que foram submetidas a radioterapia no tórax antes dos 30 anos têm maior risco de desenvolvimento de cancro da mama.

Compostos químicos: São inúmeros os compostos químicos que aumentam o risco de cancro, tais como os ftalatos presentes em materiais plásticos, cosméticos, brinquedos, entre muitos outros, o bisfenol A (BPA) utilizado na produção de plásticos, o diclorodifeniltricloroetano (DDT) presente nos pesticidas, o benzeno e os hidrocarbonetos aromáticos policíclicos (exposição a longo prazo).

iii. Sinais e sintomas

Os sinais e sintomas do cancro da mama podem variar e algumas mulheres poderão mesmo não apresentar quaisquer sinais ou sintomas, sendo esta doença muitas vezes

detetada precocemente em rastreios do cancro da mama. Os principais sinais de alerta do cancro da mama passam pela presença de nódulo(s) palpáveis ou visíveis, podendo não ser dolorosos, secreções ou sangramento pelo mamilo, dor localizada, que poderá ser na mama ou axila, alterações do tamanho e forma da mama, onde poderão surgir depressões vivíveis, alterações cutâneas da mama (aspeto enrugado ou espesso) com ou sem irritação e retração do mamilo. Poderão também surgir outros sintomas como perda de peso inexplicável e elevada fadiga sem causa aparente (Gómez and García, 2013; Fernandes and Cortes, 2020).

iv. Detecção e diagnóstico

O diagnóstico deverá passar por questionário à doente para perceber quais os sinais de alerta e probabilidade de surgir cancro na mama, por exemplo pelo diagnóstico anterior em familiares próximos. O diagnóstico precoce é sem dúvida de elevada importância para um maior sucesso da terapêutica. De facto, quando detetado em estádios iniciais, ou seja, ainda localizado, há 70 a 80% de cura, sendo por isso fundamental a orientação das mulheres para o rastreio populacional. A mamografia é a técnica de eleição no rastreio populacional e tem como objetivo a deteção precoce da doença e assim potencializar o sucesso de cura. A incidência de cancro da mama é mais alta na faixa etária dos 50 aos 70 anos e, desse modo, na Europa os rastreios recorrendo à mamografia são direccionados para esse grupo etário. No entanto, o sucesso na deteção precoce pela mamografia dependerá da densidade do tecido mamário, como referido anteriormente, onde a sensibilidade da técnica é de apenas 45% em mamas com elevada densidade quando comparado com densidade menor que alcança uma sensibilidade de 100%. Em mulheres com elevada densidade mamária, as técnicas de imagem como ecografia mamária, ressonância magnética mamária e tomossíntese mamária digital (mamografia tridimensional) são as mais indicadas no rastreio de cancro da mama (Gómez and García, 2013; Fiorica, 2016).

É recomendado o diagnóstico adicional em mulheres com história familiar de neoplasia da mama, em que o risco de desenvolvimento é superior quando estão presentes fatores genéticos, mesmo que não detetadas mutações dos genes *BRC1* e *BRCA2*. Neste caso é aconselhável a ressonância magnética mamária que, por ser independente da densidade

Avaliação das reações adversas em doentes com cancro da mama submetidos a terapêutica com inibidores das cinases dependentes de ciclinas (CDK) no Hospital da Senhora da Oliveira – Guimarães, E.P.E.

mamária, permite a deteção da neoplasia em estádios mais precoces quando comparado com o rastreio apenas pela mamografia (Loewenthal and Marques, 2017).

v. Biomarcadores

Os biomarcadores podem ser diferentes moléculas, desde genes, proteínas ou hormonas, e com a sua avaliação é possível detetar e diagnosticar o cancro precocemente. São igualmente úteis no prognóstico, visto que estes demonstram a presença de malignidade e possível comportamento do tumor, para estabelecer o tratamento com maior benefício e ainda para monitorizar a resposta à terapêutica (Afonso and Dionísio, 2017; Li *et al.*, 2017).

No caso do cancro da mama, é realmente indispensável a avaliação de biomarcadores como o ER, PR e HER2. Alguns tipos de carcinomas da mama são estimulados por hormonas como o estrogénio e a progesterona e cerca de 75% dos cancros da mama expressam os recetores de estrogénio. É, por isso, extremamente importante avaliar se é positivo para os recetores de estrogénio e/ou progesterona para direcionar o tratamento com terapêutica hormonal (ou hormonoterapia) no sentido de reduzir a produção dessas hormonas, bloqueando a sua chegada às células anormais e diminuindo a quantidade de recetores. Por outro lado, doentes com cancro da mama classificado como recetor de estrogénio negativo não têm nenhuma vantagem com a terapêutica endócrina (Gómez and García, 2013; Fernandes and Cortes, 2020).

1.3.2. Cinases dependentes de ciclinas 4 e 6 (CDK4/6)

A regulação do ciclo celular é realizada essencialmente pelas reações de fosforilação seguidas de desfosforilação, para que as células possam ativar e depois inibir a atividade de uma proteína. As proteínas cinases são um grupo específico que realizam reações de fosforilação para controlo do ciclo celular (Alberts *et al.*, 2013).

As proteínas cinases estão presentes durante todo o ciclo celular, mas são ativadas e inibidas apenas em momentos próprios e, por isso, a atividade de cada cinase aumenta e

Avaliação das reações adversas em doentes com cancro da mama submetidos a terapêutica com inibidores das cinases dependentes de ciclinas (CDK) no Hospital da Senhora da Oliveira – Guimarães, E.P.E.

diminui de forma cíclica. As ciclinas pertencem a outro grupo de proteínas do sistema de controlo do ciclo celular e são responsáveis pela ativação ou inibição das cinases nos momentos apropriados. Estas, quando isoladas, não possuem atividade enzimática, necessitando de se ligar às cinases para se tornarem enzimaticamente ativas. Deste modo, as cinases do sistema de controlo celular são conhecidas como cinases dependentes de ciclinas (CDK). Após ativação do complexo ciclina-CDK, que depende da concentração de ciclina presente, são desencadeadas várias etapas do ciclo celular, com fosforilação de proteínas chave na célula necessárias à progressão do ciclo (Alberts *et al.*, 2013; Li *et al.*, 2020).

As CDK 4 e 6 são cinases serina/treonina e possuem um papel importante na regulação do ciclo celular, onde a ciclina D1 se liga às CDK4/6 (complexo ciclina D1-CDK4/6) permitindo a fosforilação da proteína retinoblastoma (pRb) e assim progredir da fase G1 para a fase S do ciclo celular (Scott *et al.*, 2017; Ramos-Esquivel *et al.*, 2018). Esta via CDK4/6-retinoblastoma é comumente interrompida no cancro, o que leva à produção deficiente de células (Tripathy *et al.*, 2017).

O *Rb* é considerado um gene supressor tumoral pois tem como principal função impedir que a célula entre na fase S (na sua forma não fosforilada) e consequentemente resulta em senescência da célula (Alberts *et al.*, 2013; Hammer and McPhee, 2016; Li *et al.*, 2020).

Existem vários complexos ciclina-CDK, sendo que neste estudo apenas será abordado o complexo ciclina D1-CDK4/6 que compreende a inibição exercida pelos três fármacos abordados.

1.3.3. Inibidores de cinases dependentes de ciclinas 4 e 6 (CDK4/6)

i. Mecanismo de ação

Cerca de 75% dos cancros da mama diagnosticados em mulheres pós-menopáusicas são HR+, sendo a terapêutica endócrina de eleição para o tratamento de mulheres com cancro da mama HR+ e HER2-. No entanto, cerca de 20% dos doentes sofre recidiva ou metastização devido à resistência à terapêutica. Tornou-se por isso importante a

Avaliação das reações adversas em doentes com cancro da mama submetidos a terapêutica com inibidores das cinases dependentes de ciclinas (CDK) no Hospital da Senhora da Oliveira – Guimarães, E.P.E.

descoberta de novos fármacos e os estudos recentes envolvendo os inibidores das CDK4/6 comprovaram a sua eficácia para o tratamento do cancro da mama resistente à terapêutica endócrina (hormonoresistentes) (Ramos-Esquivel *et al.*, 2018; Li *et al.*, 2020)

Os inibidores de CDK4/6 inibem a fosforilação de CDK4/6, levando à hipofosforilação da pRb e impedindo a dissociação do fator de transcrição E2F, dificultando a progressão do ciclo celular da fase G1 para a fase S e, conseqüentemente, a síntese de DNA (Serra *et al.*, 2019).

Em síntese, o abemaciclib, o palbociclib e o ribociclib são inibidores altamente seletivos das CDK 4 e 6 em doentes com cancro da mama, evitando a fosforilação da pRb e, deste modo, ocorre supressão do crescimento tumoral, como esquematizado na Figura 1 (Novartis, 2017; Lilly, 2018; Pfizer, 2020).

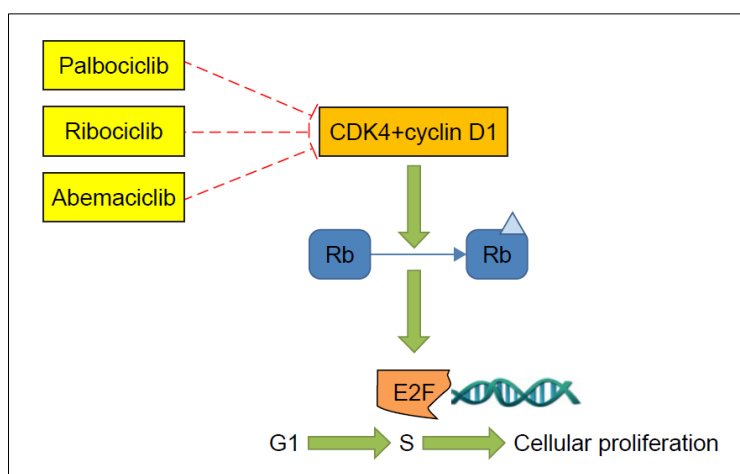


Figura 1: Mecanismo de ação dos inibidores CDK4/6 (retirado de Corona and Generali, 2018)

Na Figura 2 evidencia-se a estrutura química dos três fármacos em estudo.

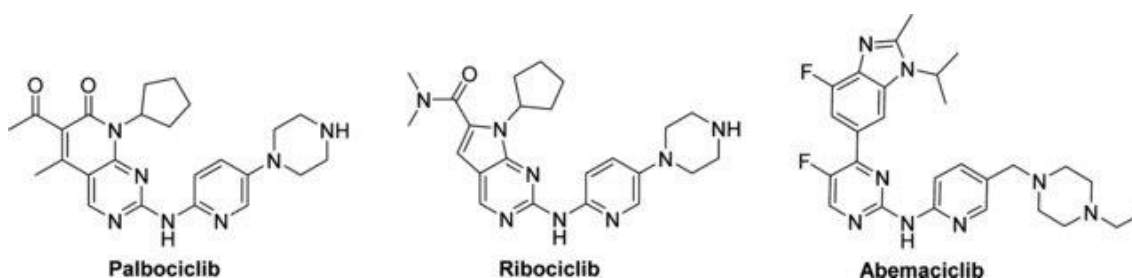


Figura 2: Estrutura química de palbociclib, ribociclib e abemaciclib

ii. Indicações terapêuticas

Os inibidores das CDK4/6 abemaciclib, palbociclib e ribociclib estão indicados para tratamento de mulheres com cancro da mama metastático ou localmente avançado com HR+ e HER2-, em combinação com um inibidor da aromatase ou em associação com fulvestrant em mulheres que receberam terapêutica endócrina anterior. De referir que, em mulheres pré- ou peri-menopáusicas, deve ser associado um agonista da LHRH (Novartis, 2017; Lilly, 2018; Pfizer, 2020).

A sobrevivência livre de progressão (PFS) do palbociclib foi avaliada pela primeira vez no estudo PALOMA-1, de fase 2, que demonstrou aumentar significativamente no grupo palbociclib mais letrozol quando comparado com o grupo letrozol mais placebo (20,2 meses *versus* 10,2 meses) (Serra *et al.*, 2019). No estudo PALOMA-2 ($n=666$), de fase 3, confirmou uma PFS de 24,5 meses em palbociclib quando comparado com o grupo letrozol mais placebo, com 14,5 meses (Lee *et al.*, 2019). O estudo PALOMA-3, de fase 3, mostrou uma PFS de 9,5 meses no grupo palbociclib/fulvestrant contra 5,6 meses para o grupo fulvestrant/placebo (Eggersmann *et al.*, 2019).

Relativamente ao ribociclib, no estudo de fase 3 MONALEESA-2, verificou-se que num acompanhamento de 18 meses, o grupo tratado com ribociclib obteve uma PFS em 63,0% dos doentes, significativamente superior ao grupo placebo, em que apenas 42,2% dos mesmos não tiveram progressão da doença ((Hortobagyi *et al.*, 2016). O ribociclib em combinação com fulvestrant mostrou PFS de 20,5 meses quando comparado com fulvestrant mais placebo que obteve 12,8 meses (Slamon *et al.*, 2018).

Para o mais recente fármaco inibidor CDK4/6, abemaciclib, o estudo MONARCH-2, de fase 3, mostrou que a PFS foi de 16,4 meses no grupo de abemaciclib em combinação com fulvestrant, e 9,3 meses no grupo fulvestrant administrado como único agente (Corona and Generali, 2018).

iii. Palbociclib

O palbociclib foi aprovado pela EMA com introdução na União Europeia a 9 de novembro de 2016 (Pfizer, 2020).

Avaliação das reações adversas em doentes com cancro da mama submetidos a terapêutica com inibidores das cinases dependentes de ciclinas (CDK) no Hospital da Senhora da Oliveira – Guimarães, E.P.E.

A substância ativa palbociclib, de nome comercial *Ibrance*[®], está disponível em forma de cápsula nas dosagens de 75, 100 e 125 mg.

A dose recomendada é de 125 mg, uma vez por dia, durante 21 dias consecutivos, seguido de 7 dias sem tratamento (esquema 3 semanas/1 semana), o que perfaz o ciclo completo de 28 dias, devendo ser administrado aproximadamente à mesma hora. Este poderá ter associado um inibidor da aromatase (administrado continuamente) ou o fulvestrant. Quando em combinação com fulvestrant, a administração deste deverá ser de 500 mg por via intramuscular, nos dias 1, 15 e 29, e depois uma vez por mês (Pfizer, 2020).

O pico de concentração plasmática ($C_{máx}$) do palbociclib é atingido 6 a 12 horas após a administração oral e a sua biodisponibilidade absoluta média é de 46% após a administração da dose de 125 mg. O tempo de semivida é de 26 horas, o que demonstra que a administração uma vez por dia é adequada. O estado estacionário ocorre 8 dias após o início do tratamento (Clark *et al.*, 2016; De Luca *et al.*, 2018).

A absorção de palbociclib em jejum é baixa, cerca de 13%. Verificou-se que a presença de alimentos aumenta a exposição ao palbociclib em 38% quando administrado com alimentos de alto teor de gordura e em 27% com alimentos de baixo teor de gordura. Tendo em conta estes resultados, palbociclib deve ser deglutido simultaneamente com alimentos (Ruiz-Garcia *et al.*, 2017).

Quanto à sua distribuição, o palbociclib liga-se numa extensão de cerca de 85% às proteínas plasmáticas humanas *in vitro*, independentemente da concentração. Na disfunção hepática, a fração não ligada aumenta consideravelmente no plasma humano; o mesmo não se verifica na disfunção renal (Groenland *et al.*, 2020).

O palbociclib é maioritariamente metabolizado a nível hepático, sendo a oxidação e a sulfonação as principais vias metabólicas, enquanto a acilação e a glucoronidação são vias minoritárias (De Luca *et al.*, 2018).

É eliminado principalmente na forma de metabolitos, sendo a via de excreção predominante a fecal (74% da dose) e apenas cerca de 17% da dose se encontra na urina. Cerca de 2% da dose administrada de palbociclib é encontrada na sua forma inalterada nas fezes e cerca de 7% na urina. A semivida média de eliminação plasmática é de 28,8 horas em doentes com cancro da mama avançado (Groenland *et al.*, 2020).

Avaliação das reações adversas em doentes com cancro da mama submetidos a terapêutica com inibidores das cinases dependentes de ciclinas (CDK) no Hospital da Senhora da Oliveira – Guimarães, E.P.E.

Toxicidade, reações adversas mais comuns e procedimento para reverter toxicidade

Para o tratamento com palbociclib, tal como acontece com os outros inibidores de CDK4/6, deve ser monitorizado o hemograma completo (CBC) antes do início da terapêutica, assim como no dia 15 dos primeiros 2 ciclos, seguidamente no início de cada ciclo, e sempre que clinicamente indicado. As avaliações laboratoriais para elegibilidade são: contagem absoluta de neutrófilos (ANC) $\geq 1000/\text{mm}^3$ e plaquetas $\geq 50.000/\text{mm}^3$ (Watson *et al.*, 2019).

A neutropenia é classificada em vários graus segundo os Critérios de Terminologia Comum para Acontecimentos Adversos (CTCAE), como se apresenta na Tabela 3.

Tabela 3: Classificação dos graus de neutropenia (adaptado de National Cancer Institute, 2017)

Grau de neutropenia	Número absoluto de neutrófilos (ANC)
Grau 1	$< \text{LIN} - 1500/\text{mm}^3$
Grau 2	$1000 - < 1500/\text{mm}^3$
Grau 3	$500 - < 1000/\text{mm}^3$
Grau 4	$< 500/\text{mm}^3$

LIN – Limite Inferior do Normal

As reações adversas comumente descritas nos ensaios clínicos PALOMA-1, PALOMA-2 e PALOMA-3, decorrentes do tratamento com palbociclib, são a neutropenia, leucopenia, trombocitopenia, fadiga, náuseas, artralgia, alopecia, diarreia, afrontamentos, cefaleia, diminuição de apetite, vômitos, dor nas costas, obstipação, astenia, estomatite, reações cutâneas, tosse e dispneia (Finn *et al.*, 2015; Finn *et al.*, 2016; Verma *et al.*, 2016; Eggersmann *et al.*, 2019; Im *et al.*, 2019).

Na Tabela 4 estão listadas as reações adversas muito frequentes (pode afetar mais de 1 em 10 indivíduos) e frequentes (pode afetar até 1 em 10 indivíduos).

Avaliação das reações adversas em doentes com cancro da mama submetidos a terapêutica com inibidores das cinases dependentes de ciclinas (CDK) no Hospital da Senhora da Oliveira – Guimarães, E.P.E.

Tabela 4: Principais reações adversas (frequentes e muito frequentes) em doentes com cancro da mama submetidas a terapêutica com palbociclib (adaptado Pfizer, 2020)

Reações adversas do palbociclib	
Muito frequentes	Frequentes
Aumento da alanina aminotransferase (ALT)	Aumento de lacrimação
Aumento da aspartato aminotransferase (AST)	Disgeusia (alteração paladar)
Anemia	Epistaxe
Astenia	Neutropenia febril
Alopecia	Olho seco
Diarreia	Visão turva
Diminuição de apetite	Pneumonite
Erupção cutânea	
Estomatite (inflamação cavidade bucal)	
Fadiga	
Infeções	
Leucopenia	
Náuseas	
Neutropenia	
Pele seca	
Pirexia	
Trombocitopenia	
Vómitos	
Xerose cutânea	

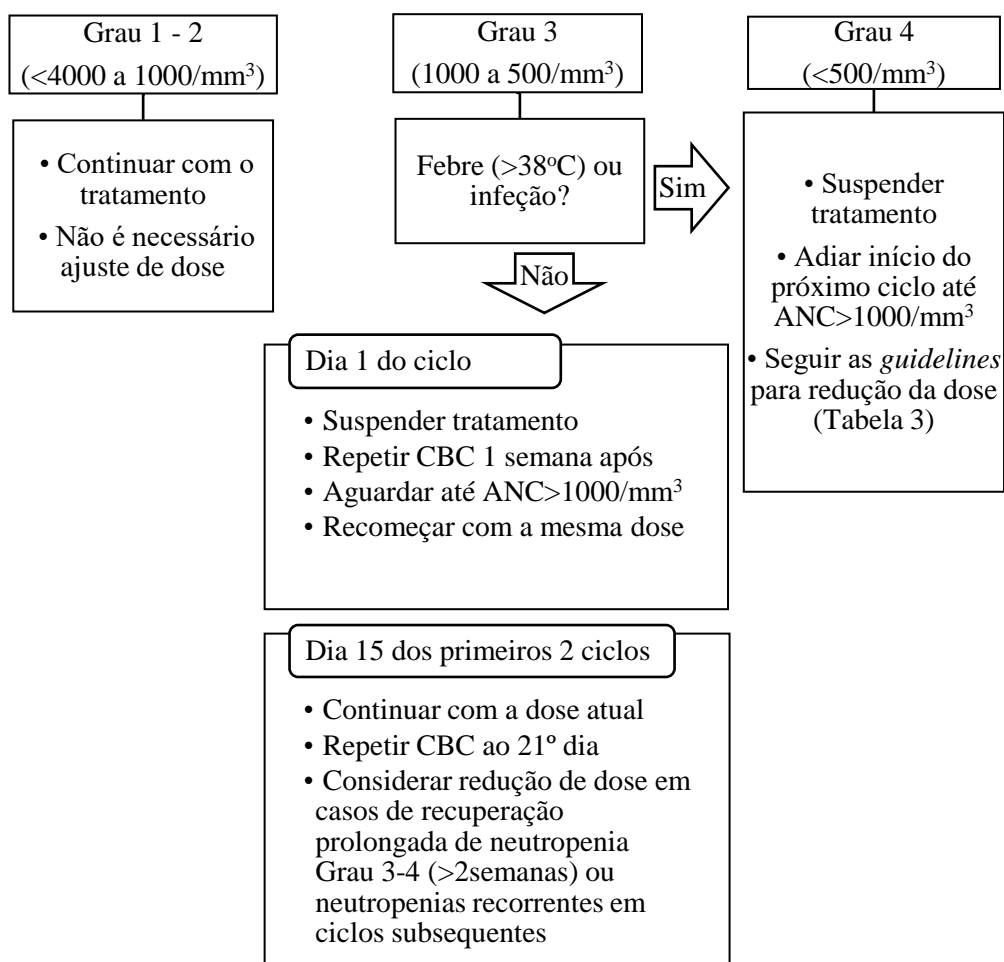
Para o controlo de possíveis reações adversas poderá ser necessário efetuar um ajuste posológico, com reduções de dose, atrasos temporários do início do ciclo, interrupções ou descontinuar a sua administração. Portanto, a dose recomendada de 125 mg/dia pode sofrer uma primeira redução para 100 mg/dia e numa segunda redução passar a 75 mg/dia. Salienta-se, que caso seja necessário uma redução inferior a 75 mg/ dia o tratamento deverá ser interrompido/ descontinuado permanentemente (Pfizer, 2020).

As reações adversas associadas ao tratamento com palbociclib que levam à necessidade de ajustes na dose do palbociclib são: neutropenia de grau 3 a 4, trombocitopenia de grau

Avaliação das reações adversas em doentes com cancro da mama submetidos a terapêutica com inibidores das cinases dependentes de ciclinas (CDK) no Hospital da Senhora da Oliveira – Guimarães, E.P.E.

1 a 3, estomatite e fadiga de grau 2 a 3. Importa ainda referir o que as alterações da dose do fármaco ocorrem maioritariamente durante o ciclo 1 e 2 da terapêutica (Gong *et al.*, 2018).

Na Figura 3 está representado esquematicamente o procedimento em caso de toxicidade hematológica com ocorrência de neutropenia, pela monitorização do hemograma completo. Destaca-se que esta *guideline* se aplica em neutropenia provocada pelos três fármacos inibidores de CDK4/6 disponíveis atualmente, no entanto, para cada um há níveis de redução de dosagem específica.



ANC- contagem absoluta de neutrófilos; CBC- hemograma completo

Figura 3: *Guideline* de intervenção em neutropenia com monitorização do hemograma completo (adaptado de Watson *et al.*, 2019).

iv. Ribociclib

O ribociclib foi aprovado pela EMA com introdução na União Europeia a 22 de agosto de 2017 (Novartis, 2017).

A substância ativa ribociclib, de nome comercial *Kisqalis*[®], está disponível apenas em comprimidos de 200 mg.

A dose recomendada de ribociclib é de 600 mg uma vez por dia, ou seja, 3 três comprimidos de 200 mg por dia, durante 21 dias consecutivos e 7 dias sem tratamento, o que completa um ciclo de 28 dias. Deve ser administrado preferencialmente de manhã (com ou sem alimentos) e no mesmo horário, conjuntamente com um inibidor da aromatase ou com fulvestrant (500 mg), sendo o inibidor da aromatase administrado uma vez por dia e continuamente durante os 28 dias do ciclo, e o fulvestrant administrado por via intramuscular nos dias 1, 15 e 29, e depois uma vez por mês (Novartis, 2017).

O pico de concentração plasmática do ribociclib é atingido 1 a 5 horas após administração (Tripathy *et al.*, 2017). O estado estacionário ocorre após a administração diária durante 8 dias (Miller *et al.*, 2019).

O ribociclib liga-se em cerca de 70% às proteínas plasmáticas. A sua biotransformação ocorre essencialmente a nível hepático, principalmente via CYP3A4. A via metabólica principal é a oxidação. O metabolito (designado de LEQ803) representa cerca de 13,9% da dose de ribociclib nas fezes e 3,74% na urina, embora também tenham sido encontrados outros metabolitos, mas em menores quantidades (Curigliano *et al.*, 2017; Ji *et al.*, 2020).

Toxicidade, reações adversas mais comuns e procedimento para reverter toxicidade

Na Tabela 5 são elencadas as reações adversas muito frequentes e frequentes descritas nos dois estudos clínicos de fase 3 (MONALEESA-2 e MONALEESA-3) em que foi avaliada a eficácia e segurança do tratamento com o ribociclib em combinação com um inibidor da aromatase ou com fulvestrant.

Avaliação das reações adversas em doentes com cancro da mama submetidos a terapêutica com inibidores das cinases dependentes de ciclinas (CDK) no Hospital da Senhora da Oliveira – Guimarães, E.P.E.

Tabela 5: Principais reações adversas em doentes com cancro da mama submetidas a terapêutica com ribociclib (adaptado de Hortobagyi *et al.*, 2016; Novartis, 2017; Slamon *et al.*, 2018)

Reações adversas do ribociclib	
Muito frequentes	Frequentes
ALT aumentada	Aumento de lacrimação
AST aumentada	Boca seca
Astenia	Creatinina sérica elevada
Bilirrubina sérica aumentada	Disgeusia
Dor nas costas	Dor orofaríngea
Edema periférico	Eletrocardiograma com prolongamento de QT
Fadiga	Eritema
Pirexia	Hepatotoxicidade
Prurido	Hipocalcemia
Cefaleia	Hipocaliemia
Estomatite	Hipofosfatemia
Alopecia	Neutropenia febril
Tosse	Olho seco
Dispepsia	Pele seca
Erupção cutânea	Síncope
Diarreia	Trombocitopenia
Náuseas	Vertigens
Leucopenia	Vitiligo
Anemia	
Linfopenia	
Neutropenia	
Tonturas	
Vómitos	
Dispneia	
Infeções (trato urinário, respiratório, gastroenterite, septicémia)	
Diminuição de apetite	
Obstipação	

ALT- Alanina aminotransferase; AST- Aspartato aminotransferase

Avaliação das reações adversas em doentes com cancro da mama submetidos a terapêutica com inibidores das cinases dependentes de ciclinas (CDK) no Hospital da Senhora da Oliveira – Guimarães, E.P.E.

Devido à sua toxicidade hematológica poderá ser necessário recorrer a ajustes de dose. Ao ser necessário uma primeira redução da dose, a posologia recomendada inicialmente de 600 mg/dia passa a 400 mg/dia e numa segunda redução a 200 mg/dia. O tratamento deve ser descontinuado permanentemente em caso de necessidade de redução da dose abaixo de 200 mg/dia (Novartis, 2017).

v. Abemaciclib

O abemaciclib é o mais recente inibidor de CDK4/6, tendo sido aprovado pela EMA com introdução na União Europeia a 27 de setembro de 2018 (Lilly, 2018).

A substância ativa abemaciclib, de nome comercial *Verzenio*[®], está disponível em Portugal nas dosagens de 50, 100 e 150 mg sob a forma de comprimidos revestidos por película.

A dose recomendada de abemaciclib é de 150 mg, duas vezes por dia, de modo contínuo e de preferência sempre à mesma hora. O abemaciclib deve ser combinado com terapêutica endócrina, com os inibidores da aromatase (anastrozol ou letrozol) ou o antiestrogénio fulvestrant. Poderá ser administrado com ou sem alimentos, devendo evitar-se, no entanto, a ingestão de toranja ou sumo de toranja, pois poderá aumentar a concentração sérica de abemaciclib (Lilly, 2018).

A absorção de abemaciclib é lenta, com tempo de maior concentração no sangue após administração (T_{max}) de 8 horas e biodisponibilidade absoluta média cerca de 45%. Este fármaco liga-se fortemente às proteínas plasmáticas (96 a 98%) (Kotake and Toi, 2018) e apresenta um tempo de semivida entre 16 e 22 horas (Robert *et al.*, 2019). Como já referido, poderá ser tomado com ou sem alimentos, já que não se considerou clinicamente relevante a presença de alimentos com elevado teor lipídico. Foi verificada uma absorção mais lenta em indivíduos com função hepática deficiente, onde T_{max} foi de 24 horas para indivíduos com insuficiência hepática grave. No entanto, houve uma exposição menor dos metabolitos ativos (M2 e M20) com o aumento da insuficiência hepática (Groenland *et al.*, 2020).

Avaliação das reações adversas em doentes com cancro da mama submetidos a terapêutica com inibidores das cinases dependentes de ciclinas (CDK) no Hospital da Senhora da Oliveira – Guimarães, E.P.E.

O abemaciclib é metabolizado no fígado, sobretudo pela isoenzima do citocromo P450 3A4 (CYP3A4), sendo a hidroxilação a via de biotransformação principal, originando metabolitos ativos com uma potência semelhante ao fármaco que lhe deu origem (Kim, 2017).

A eliminação é essencialmente fecal (81%), principalmente na forma de metabolitos, e apenas cerca de 3,4% da dose é excretada na urina, o que significa que a depuração renal do abemaciclib e dos seus metabolitos é mínima (Kim, 2017).

Toxicidade, reações adversas mais comuns e procedimento para reverter toxicidade

Na Tabela 6 são apresentadas as reações adversas mais relevantes do inibidor CDK abemaciclib em combinação com a terapêutica endócrina.

Avaliação das reações adversas em doentes com cancro da mama submetidos a terapêutica com inibidores das cinases dependentes de ciclinas (CDK) no Hospital da Senhora da Oliveira – Guimarães, E.P.E.

Tabela 6: Principais reações adversas em doentes com cancro da mama submetidas a terapêutica com abemaciclib (adaptado de Goetz *et al.*, 2017; Corona and Generali, 2018; Lilly, 2018)

Reações adversas do abemaciclib	
Muito frequentes	Frequentes
Alopecia	Aumento da lacrimação
Anemia	Doença pulmonar intersticial/ pneumonite
Aumento da ALT	Fraqueza muscular
Aumento da AST	Linfopenia
Diarreia	Pele seca
Diminuição de apetite	Tromboembolismo venoso
Disgeusia	
Erupção cutânea	
Fadiga	
Leucopenia	
Náuseas	
Neutropenia	
Pirexia	
Prurido	
Tonturas	
Trombocitopenia	
Vómitos	

ALT- Alanina aminotransferase; AST- Aspartato aminotransferase

Antes de ser iniciado o tratamento com abemaciclib deve ser monitorizado o hemograma completo, ALT e AST, tal como acontece com os fármacos anteriormente descritos. Tal como referido para o palbociclib e o ribociclib, também para este fármaco pode ser necessário ajustar a posologia para tratamento de algumas reações adversas, o que poderá passar pela interrupção do tratamento e/ou redução da dose. Portanto, a dose recomendada de 150 mg, duas vezes por dia, com o ajuste da primeira dose passará a 100 mg, duas vezes por dia, e com ajuste da segunda dose passará a 50 mg, duas vezes por dia (Lilly, 2018).

II. MATERIAIS E MÉTODOS

A parte inicial deste trabalho baseia-se numa revisão da literatura existente sobre o cancro da mama e as abordagens terapêuticas usadas no tratamento desta doença, com especial enfoque no tratamento com inibidores das CDK4/6. A pesquisa bibliográfica foi efetuada entre outubro de 2020 e julho de 2021 em bases de dados tais como a PubMed, Science Direct, Research Gate e Google Scholar, com as palavras-chave “breast cancer”, “CDK4/6 inhibitor”, “abemaciclib”, “palbociclib”, “ribociclib”, “adverse drug reactions” e “toxicity”. Foram excluídos artigos cujo conteúdo não correspondesse às palavras-chave e que não estivessem escritos em inglês ou em português. Também foi recolhida informação em livros, Resumo de Características de Medicamentos (RCM) e foi efetuada pesquisa no motor de busca Google para recolha de informação de *websites* governamentais como a *Food and Drug Administration* (FDA) e a EMA.

Além da revisão bibliográfica, foi ainda realizado um estudo de carácter epidemiológico, analítico, retrospectivo com revisão de literatura.

2.1. Instrumento de recolha de dados

A avaliação dos eventos adversos foi realizada por meio de entrevista às mulheres submetidas à terapêutica em estudo, aquando da deslocação à farmácia de ambulatório do hospital, para levantamento da sua medicação.

Para a participação, as doentes ou seus cuidadores, assinaram e dataram o Consentimento Informado (Anexo 1), tendo-lhes sido dado tempo para leitura e esclarecido qualquer dúvida. O método de recolha dos dados utilizado foi o inquérito por questionário (Anexo 2), sendo anónimo e individual.

As doentes foram identificadas na base de dados dos Serviços Farmacêuticos do Hospital da Senhora da Oliveira – Guimarães, E.P.E., no programa informático *GAFH* e os dados clínicos recolhidos a partir dos registos médicos e relatórios laboratoriais no programa *SClínico*.

Avaliação das reações adversas em doentes com cancro da mama submetidos a terapêutica com inibidores das cinases dependentes de ciclinas (CDK) no Hospital da Senhora da Oliveira – Guimarães, E.P.E.

2.2. Participantes

O inquérito foi dirigido a doentes com cancro da mama HR+ e HER2-, pós-menopáusicas ou pré-/peri-menopáusicas, com doença localmente avançada ou metastática. Os participantes deste estudo foram apenas do sexo feminino, tendo as entrevistas sido realizadas às que estavam sob terapêutica com os inibidores de CDK4/6 abemaciclib, palbociclib e ribociclib em seguimento no Hospital da Senhora da Oliveira – Guimarães, E.P.E..

2.3. Considerações éticas

Este estudo, com recolha de dados clínicos e entrevistas, foi realizado após parecer positivo do formulário de entrevista e do consentimento informado pela Coordenação do Centro Académico e Comissão de Ética para Saúde do Hospital Senhora da Oliveira – Guimarães, E.P.E. (Nº 10/2021), disponível no Anexo 3.

2.4. Tratamento de dados

O tratamento dos dados realizou-se com o software *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS®) e *Microsoft Excel*®.

III. RESULTADOS DA PESQUISA

3.1. Caracterização da população estudada

Neste estudo participaram 11 mulheres com cancro da mama HR+ e HER2- ($n=11$). A média de idades das participantes foi de 62 anos. Sete mulheres encontravam-se em pós-menopausa e quatro em pré- e peri-menopausa. Todas as mulheres em pré- e peri-menopausa estavam sob terapia com goserrelina, um agonista da LHRH, como indicado para o tratamento com os inibidores CDK4/6 (Tabela 7).

Tabela 7: Caracterização da população

Amostra total	Sexo	Idade média (anos)	Pós-menopausa	Pré-menopausa
11	Feminino	62 (50-81)	7	4

Das onze mulheres que participaram no estudo, 4 estavam sob terapêutica com palbociclib, 6 com ribociclib e apenas uma mulher sob terapêutica com abemaciclib. Nas mulheres em tratamento com o palbociclib ($n=4$), o inibidor da aromatase usado em combinação era o anastrozol. Nas mulheres em tratamento com o ribociclib ($n=6$), 3 administravam conjuntamente o anastrozol e 3 o fulvestrant. No caso do abemaciclib ($n=1$), a combinação era com fulvestrant na única mulher entrevistada. Assim, o fármaco mais frequentemente usado em combinação com o inibidor de CDK4/6 foi o anastrozol (em 7 mulheres), seguido do fulvestrant (em 4 mulheres), como representado na Tabela 8.

Tabela 8: Terapêutica com inibidor CDK4/6 e respetivo fármaco concomitante

<i>n</i>			<i>n</i>		
Inibidor CDK 4/6	Palbociclib	4	Terapêutica endócrina	Anastrozol	4
	Ribociclib	6		Anastrozol	3
	Abemaciclib	1		Fulvestrant	3
			Fulvestrant	1	

Avaliação das reações adversas em doentes com cancro da mama submetidos a terapêutica com inibidores das cinases dependentes de ciclinas (CDK) no Hospital da Senhora da Oliveira – Guimarães, E.P.E.

A maioria das doentes relataram ter-lhes sido detetado o cancro na mama em rastreio populacional ($n=4$) e palpação de nódulos ($n=3$). As restantes participantes relataram que o cancro foi detetado após perceção de lesão cutânea na mama ($n=1$), dor na mama ($n=2$) e exames médicos rotineiros ($n=1$).

Quanto à terapêutica prévia ao novo tratamento, esta foi essencialmente hormonoterapia com anastrozol (Tabela 9).

Tabela 9: Fármacos administrados previamente aos inibidores CDK4/6 nas doentes participantes no estudo

Fármaco prévio	Frequência
Anastrozol	8
Quimioterapia citotóxica	2
Tamoxifeno	1
Total	11

Todas as participantes no estudo relataram reações adversas ao tratamento com os inibidores de CDK4/6, embora em nenhuma se verificou ser grave ou incapacitante. Para controlo dessas reações adversas, em 8 doentes (72,7%) foi necessário alterar a administração do fármaco, por interrupção do tratamento até evento adverso (no caso, neutropenia) de menor grau e/ou por redução da dose para tolerância da terapêutica e controlo da toxicidade.

Todas as participantes mencionaram ter reportado as reações adversas relatadas na entrevista ao seu médico oncologista. Cinco das doentes afirmaram a prescrição de fármacos pelo médico oncologista para controlo das reações adversas, e nenhuma recorreu à automedicação ou à medicina alternativa para colmatar os sintomas.

As mulheres revelaram ainda melhorias da sua qualidade de vida no quotidiano após instaurada a terapêutica com inibidores CDK4/6, nomeadamente no que diz respeito à dor e conseqüente melhoria da locomoção.

Avaliação das reações adversas em doentes com cancro da mama submetidos a terapêutica com inibidores das cinases dependentes de ciclinas (CDK) no Hospital da Senhora da Oliveira – Guimarães, E.P.E.

3.2. Reações adversas associadas à terapêutica com o palbociclib

No Hospital da Senhora da Oliveira – Guimarães, E.P.E., existe um protocolo aprovado no Serviço de Oncologia, para monitorizar a toxicidade dos diferentes inibidores CDK 4/6, conforme se apresenta no Anexo 5, tendo como exemplo o palbociclib. Nesse documento é possível registar diferentes dados, como os pessoais do doente, o esquema posológico do fármaco, alertando que o número total de ciclos dependerá da progressão da doença ou até toxicidade inaceitável, bem como a dosagem, o modo de administração (com indicação da necessidade ou não de deglutição com alimentos) e medicação pré e pós-terapêutica antineoplásica. Para o registo de monitorização da toxicidade, a equipe médica e de enfermagem dispõe de tabela para preenchimento dos parâmetros hematológicos, bem como, os sinais vitais e ainda algumas reações adversas. Mediante estes registos e interpretação dos valores, a equipe médica toma a decisão de avanço do tratamento ou alteração do mesmo.

O Gráfico 1 apresenta as reações adversas indicadas na entrevista pelas doentes com cancro da mama ($n=4$) submetidas a terapêutica com o palbociclib.

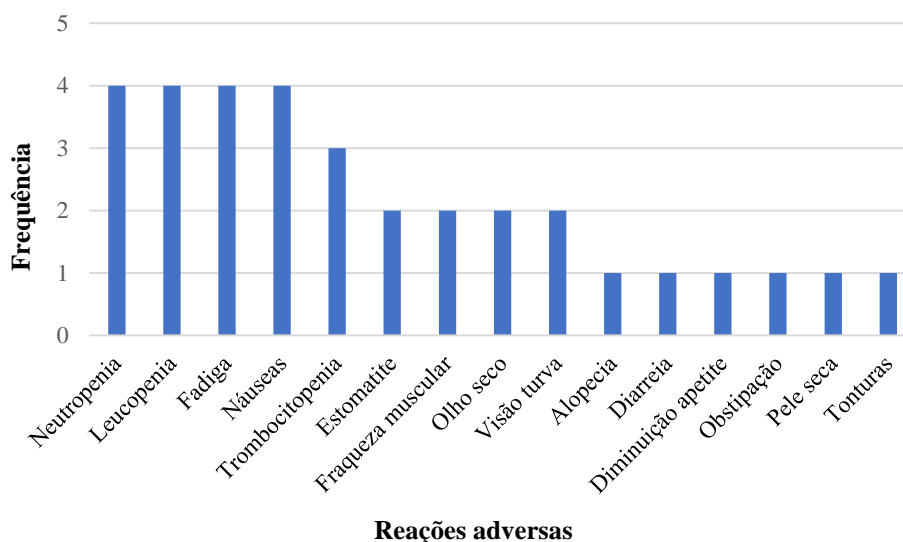


Gráfico 1: Reações adversas relatadas pelas participantes do estudo submetidas a terapêutica com palbociclib

Todas as doentes apresentaram neutropenia de grau 2 (100%) e leucopenia durante o tratamento com este inibidor CDK4/6. Três das participantes apresentaram valores

Avaliação das reações adversas em doentes com cancro da mama submetidos a terapêutica com inibidores das cinases dependentes de ciclinas (CDK) no Hospital da Senhora da Oliveira – Guimarães, E.P.E.

classificados como neutropenia de grau 3 em vários momentos, mas apenas se verificou um evento de grau 4. Não foi relatado neutropenia febril em nenhuma doente.

Ainda relativamente à toxicidade hematológica, no Gráfico 1 verifica-se que ocorreu trombocitopenia em 3 doentes.

Foram ainda relatadas outras reações menos frequentes como estomatite, fraqueza muscular, olho seco, visão turva em 50% das doentes, e alopecia, diarreia, diminuição de apetite, obstipação, pele seca e tonturas em 25% (Gráfico 1).

Devido ao aparecimento de neutropenia, todas as mulheres viram o seu tratamento interrompido e em 2 das doentes foi ajustada a dose de palbociclib.

Sendo a neutropenia a reação adversa mais notória, avaliou-se o perfil de evolução da contagem de neutrófilos de cada doente entrevistada com esta terapêutica. As doentes realizam o hemograma completo no dia que antecede a introdução da terapêutica (hemograma N° 1) e 15 dias após (hemograma N°2). No Gráfico 2 é possível visualizar o acentuado decréscimo do número de neutrófilos logo após a introdução do palbociclib.

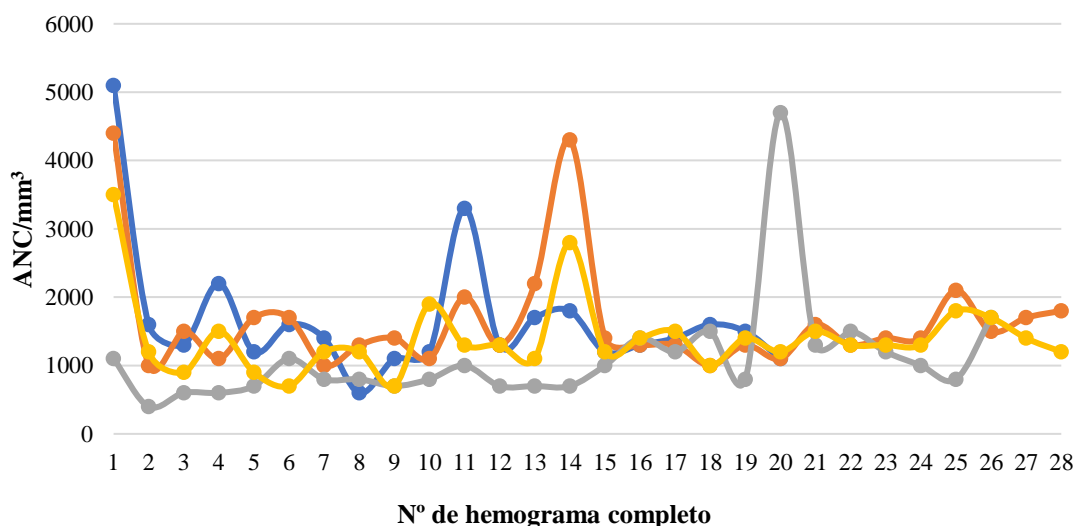


Gráfico 2: Contagem absoluta de neutrófilos (ANC) nos vários exames de hemograma completo em doentes submetidos a terapêutica com palbociclib (Hemograma completo N°1: colheita antes de iniciar a terapêutica)

Avaliação das reações adversas em doentes com cancro da mama submetidos a terapêutica com inibidores das cinases dependentes de ciclinas (CDK) no Hospital da Senhora da Oliveira – Guimarães, E.P.E.

Após identificação das doentes na base de dados, verificou-se a descontinuação do fármaco numa doente devido a progressão da doença a nível hepático.

3.3. Reações adversas associadas à terapêutica com o ribociclib

Com o fármaco ribociclib ocorreu toxicidade hematológica, ocorrendo em todas as participantes, a neutropenia e a leucopenia, verificando-se ainda trombocitopenia, mas em menor número, com apenas 33,3%. No que diz respeito a reações adversas não hematológicas foram relatadas: náuseas (83,3%), alopecia e fadiga (66,7%), diarreia, diminuição do apetite, dor abdominal e edema periférico (50%), entre outras apresentadas no Gráfico 3. Apenas numa das doentes foi necessário recorrer à toma de um antidiarreico (loperamida) para o controlo dos sintomas, tendo este fármaco sido prescrito pelo médico oncologista.

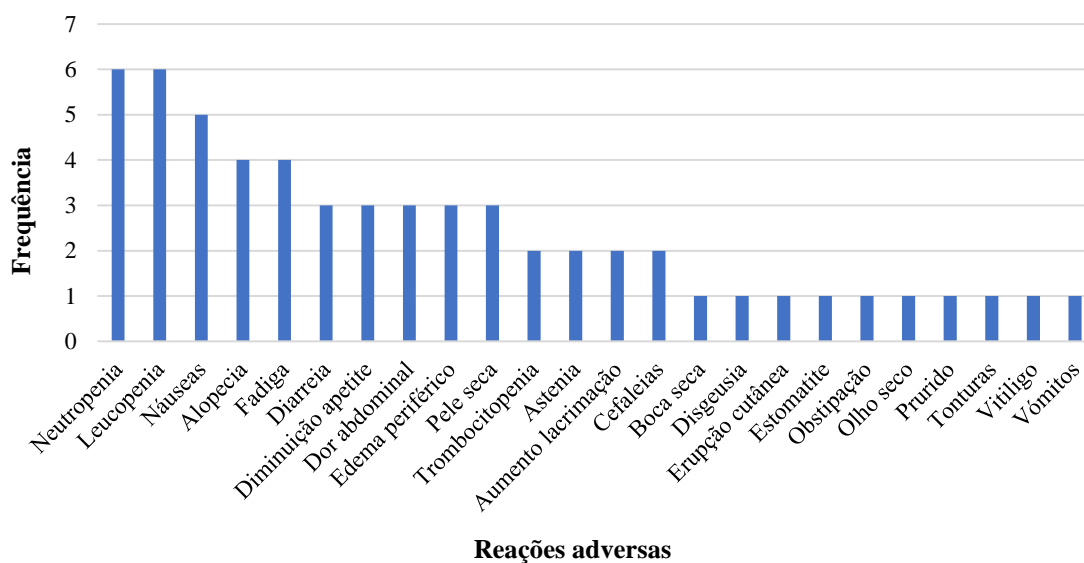


Gráfico 3: Reações adversas relatadas pelas participantes do estudo submetidas a terapêutica com ribociclib

No Gráfico 4 é possível observar um decréscimo abrupto da contagem de neutrófilos após a introdução do ribociclib, em todos os doentes.

Avaliação das reações adversas em doentes com cancro da mama submetidos a terapêutica com inibidores das cinases dependentes de ciclinas (CDK) no Hospital da Senhora da Oliveira – Guimarães, E.P.E.

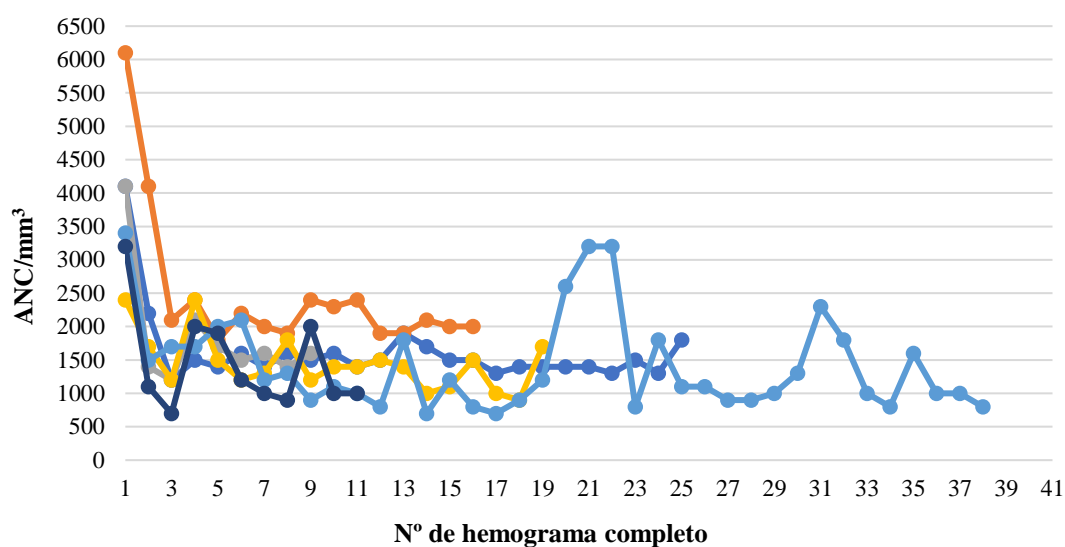


Gráfico 4: Contagem absoluta de neutrófilos (ANC) nos vários exames de hemograma completo em doentes submetidos a terapêutica com ribociclib (Hemograma N°1: colheita antes de iniciar a terapêutica).

3.4. Reações adversas associadas à terapêutica com o abemaciclib

Apenas uma mulher se encontrava em tratamento com o inibidor CDK4/6 abemaciclib no Hospital Senhora da Oliveira – Guimarães, E.P.E. ($n=1$).

As reações adversas não hematológicas mais frequentes descritas pela doente foram alopecia, diarreia, erupção cutânea, estomatite, fadiga, pele seca, prurido e visão turva. No que diz respeito à estomatite, esta foi a única reação adversa com necessidade de administração de medicamento, tendo sido prescrito nistatina pelo seu médico oncologista.

A nível hematológico, através do hemograma completo, confirmou-se um decréscimo acentuado do número de neutrófilos (Gráfico 5). No dia que precedeu o início do tratamento, a doente teve uma contagem de neutrófilos de $4000/\text{mm}^3$ e após quinze dias (hemograma completo N° 2) teve um valor de 800 neutrófilos/ mm^3 , o que corresponde a neutropenia de grau 3. Para contrariar o evento adverso, o tratamento foi suspenso até neutropenia de grau 2 e iniciada a terapêutica com redução da dose para 100 mg duas vezes por dia.

Avaliação das reações adversas em doentes com cancro da mama submetidos a terapêutica com inibidores das cinases dependentes de ciclinas (CDK) no Hospital da Senhora da Oliveira – Guimarães, E.P.E.

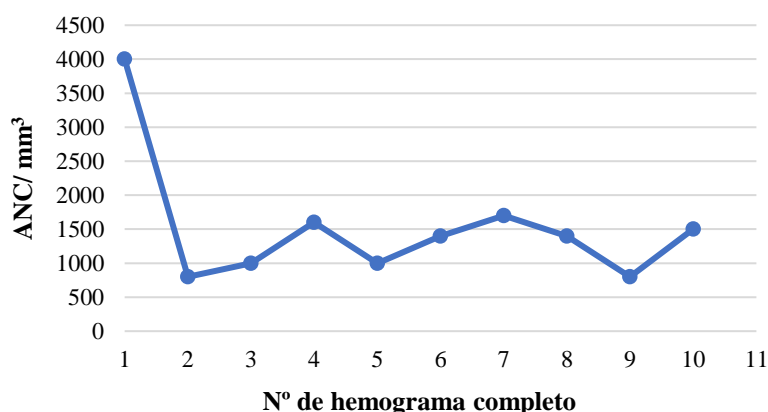


Gráfico 5: Contagem absoluta de neutrófilos (ANC) nos vários exames de hemograma completo na única doente submetida a terapêutica com abemaciclib (Hemograma N°1: colheita antes de iniciar a terapêutica).

3.5. Farmacovigilância

A notificação de suspeitas de reações adversas após a introdução do fármaco no mercado é de elevada pertinência pois permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Desse modo, qualquer suspeita de reação adversa pode ser notificada por profissionais de saúde e/ou utentes, comunicando ao Infarmed através do Portal RAM para notificação de Reações Adversas a Medicamentos (RAM).

Em conjunto com a Unidade de Farmacovigilância de Guimarães, que está sediada no Hospital da Senhora da Oliveira – Guimarães, E.P.E., foi possível realizar o levantamento das notificações efetuadas em Portugal relativamente aos três fármacos estudados, até à data da realização deste projeto. O acesso aos dados realizou-se após preenchimento do Formulário para Pedido de Dados do Portal RAM (Anexo 4).

Verificou-se 146 notificações RAM submetidas devido à terapêutica palbociclib, cujas reações adversas foram caracterizadas como clinicamente importantes. Os principais eventos adversos estão representados no Gráfico 6, onde se verifica com maior destaque a RAM neutropenia. Além destas reações adversas mais comumente notificadas, verificou-se ainda a frequência de 1 notificação de artralgia, dislipidemia, falência renal, pele seca, prurido, sepsis e infeções do trato respiratório.

Avaliação das reações adversas em doentes com cancro da mama submetidos a terapêutica com inibidores das cinases dependentes de ciclinas (CDK) no Hospital da Senhora da Oliveira – Guimarães, E.P.E.

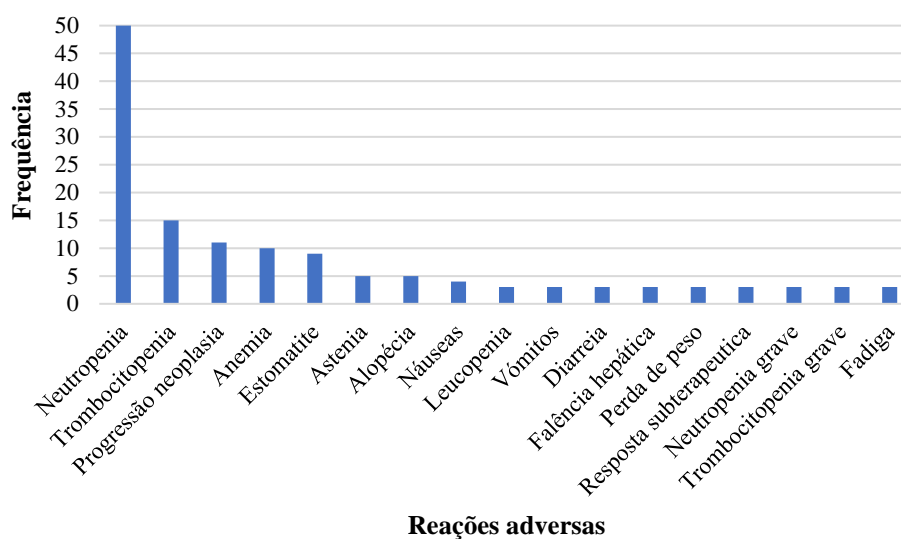


Gráfico 6: Principais reações adversas notificadas em Portugal associadas à terapêutica com palbociclib

Para o fármaco ribociclib, foram notificadas a nível nacional um total 91 suspeitas de RAM.

No Gráfico 7 encontram-se representadas as reações adversas mais frequentemente notificadas. Destaca-se novamente a neutropenia com o maior número de notificações, seguida de alterações das enzimas hepáticas (transaminases), progressão da neoplasia e de elevada importância foram notificados 2 casos da forma mais grave de neutropenia, a neutropenia febril.

Das reações adversas com menor número de notificações espontâneas fazem parte: tonturas, leucopenia, anorexia, trombose venosa profunda, taquicardia, mucosite, náuseas, pneumonite, diarreia, cefaleias, vitiligo e falência hepática.

Avaliação das reações adversas em doentes com cancro da mama submetidos a terapêutica com inibidores das cinases dependentes de ciclinas (CDK) no Hospital da Senhora da Oliveira – Guimarães, E.P.E.

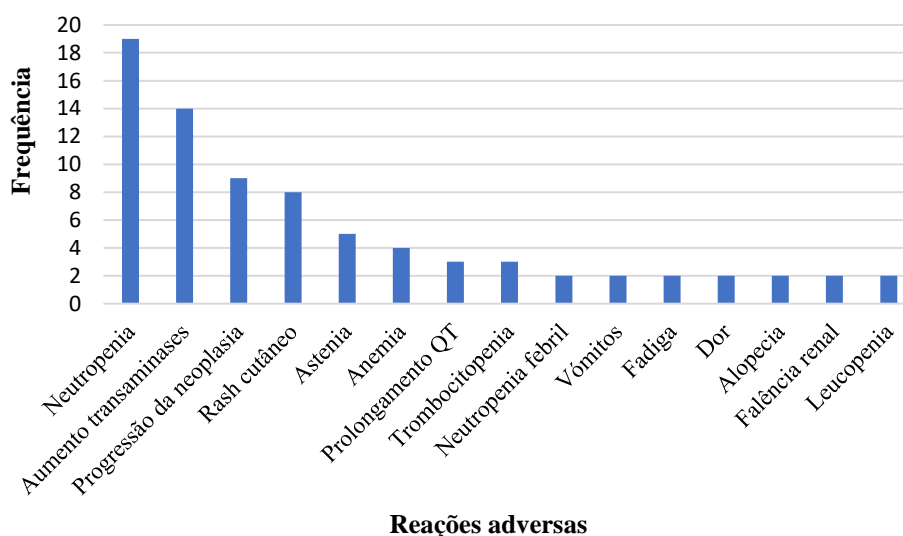


Gráfico 7: Principais reações adversas notificadas em Portugal associadas à terapêutica com ribociclib

Por último, para o mais recente inibidor CDK4/6, o abemaciclib, verificou-se um total de 27 notificações de suspeitas de RAM. Neste caso, as reações mais comumente notificadas foram diarreia, neutropenia, progressão da doença neoplásica, e menos frequentemente leucopenia, infeções, aumento das transaminases e tromboembolismo (Gráfico 8).

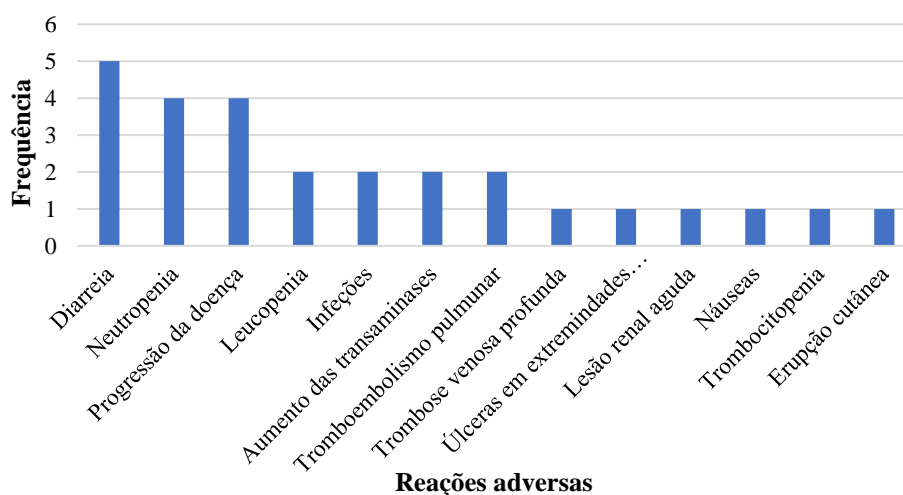


Gráfico 8: Principais reações adversas notificadas em Portugal associadas à terapêutica com abemaciclib

Avaliação das reações adversas em doentes com cancro da mama submetidos a terapêutica com inibidores das cinases dependentes de ciclinas (CDK) no Hospital da Senhora da Oliveira – Guimarães, E.P.E.

Após recolha das reações adversas por meio dos inquéritos às doentes acompanhadas no Hospital da Senhora da Oliveira – Guimarães, E.P.E., as mesmas foram notificadas via notificação espontânea no Portal RAM do Infarmed, para tratamento pela Unidade de Farmacovigilância de Guimarães, e posteriormente enviadas para a base de dados europeia *EudraVigilance*, da EMA.

IV. DISCUSSÃO

A terapia-alvo com inibidores CDK emergiu como uma nova opção no tratamento do cancro da mama avançado resistente à hormonoterapia. Vários ensaios clínicos foram realizados para avaliar a eficácia, segurança e tolerabilidade dos 3 fármacos avaliados no presente trabalho.

O estudo PALOMA-1 de fase 2 ($n=165$) avaliou o efeito do palbociclib associado ao letrozol. As reações adversas mais frequentes no grupo submetido a palbociclib 125 mg, em esquema de 3 semanas em tratamento/1 semana de pausa, em combinação com letrozol (administrado continuamente) foram: neutropenia em 74% (20% de grau 1 a 2; 48% de grau 3; 6% de grau 4), leucopenia (24% grau 1 a 2; 19% de grau 3) e fadiga (36% de grau 1 a 2; 2% de grau 3 e 4). Seguidamente, náuseas (23%), artralgia (22%), alopecia (22%), diarreia (17%), afrontamento (21%), trombocitopenia (14%), cefaleia (14%), diminuição do apetite (14%), vômitos (14%), dor nas costas (13%), obstipação (12%), astenia (11%) e estomatite (12%). Houve interrupção no tratamento devido a eventos adversos em 33% das doentes no grupo palbociclib/letrozol contra 4% no grupo do letrozol e placebo. Já a principal razão para a descontinuação do tratamento foi a progressão da doença (Finn *et al.*, 2015).

No ensaio PALOMA-2, de fase 3, também desenvolvido para avaliar a eficácia e segurança de palbociclib mais letrozol, as reações adversas no grupo palbociclib/letrozol ($n=444$), foram neutropenia (79,5%) (nesta verificou-se 56,1% de grau 3 e 10,4% de grau 4), leucopenia (39,0%), fadiga (37,4%), náuseas (35,1%), artralgia (33,3%), alopecia (32,9%), diarreia (26,1%), tosse (25,0%), anemia (24,1%), dor de costas (21,6%), cefaleia (21,4%), afrontamentos (20,9%), obstipação (19,4%), reações cutâneas (17,8%), astenia (16,9%), trombocitopenia (15,5%), vômitos (15,5%), estomatite (15,3%), diminuição do apetite (14,9%), dispneia (14,9%), insónia (14,9%), tonturas (14,2%), nasofaringite (14,0%), infeção do trato respiratório superior (13,3%), pele seca (12,4%), pirexia (12,4%), mialgia (11,9%), infeção do trato urinário (11,9%), dor abdominal (11,3%), edema periférico (11,3%) e dispepsia (10,1%). Ainda no mesmo estudo, a terapêutica hormonal adjuvante conjuntamente com o inibidor CDK4/6, foi realizada com tamoxifeno (47,1%), anastrozol (12,6%), letrozol (8,1%), exemestano (6,8%) e goserrelina (1,1%) (Finn *et al.*, 2016; ; Eggersmann *et al.*, 2019; Im *et al.*, 2019).

Avaliação das reações adversas em doentes com cancro da mama submetidos a terapêutica com inibidores das cinases dependentes de ciclinas (CDK) no Hospital da Senhora da Oliveira – Guimarães, E.P.E.

Importa referir que no presente estudo, a terapêutica endócrina concomitante com o palbociclib em todas as participantes foi o anastrozol.

O estudo PALOMA-3, de fase 3, foi projetado para avaliar palbociclib em combinação com fulvestrant ($n= 345$). Palbociclib foi administrado na dose de 125 mg durante 3 semanas com pausa de 1 semana e fulvestrant 500 mg, via intramuscular, no dia 1 e 15 do primeiro ciclo e posteriormente no dia 1 dos ciclos subsequentes. As reações adversas hematológicas de grau 3 e 4 no grupo palbociclib/fulvestrant foram a neutropenia (55,3% e 9,7%, respetivamente), leucopenia (41,5% e 1,2%), anemia (2,9% e 0%) e trombocitopenia (2,1% e 0,9%). Salienta-se que, desde a primeira administração de palbociclib mais fulvestrant, o tempo médio para a ocorrência de um episódio de neutropenia, de qualquer grau, foi de 15 dias. Enquanto, para ANC de valor mais baixo o tempo médio foi de 29 dias. Relativamente às reações adversas não hematológicas, verificou-se fadiga (39%), alopecia (17%), estomatite (12%), reações cutâneas (15%) e eventos tromboembólicos (2%) (Verma *et al.*, 2016).

Os ensaios clínicos relatam um perfil de toxicidade favorável, contudo a reação adversa mais comum associada à terapêutica foi a neutropenia (PALOMA-1: 74%; PALOMA-2: 80%; PALOMA-3: 65%). A neutropenia foi o evento adverso mais frequente, verificado em todas as doentes (100%). Ainda no que diz respeito à neutropenia, apenas se verificou um episódio de neutropenia de grau 4, sendo também um evento relatado nos vários estudos em reduzida percentagem (PALOMA-1: 6%; PALOMA-2: 10,4% e PALOMA-3: 9,7%). No entanto, salienta-se que a doente iniciou a terapêutica palbociclib com ANC $1100/\text{mm}^3$, ou seja, o valor de neutrófilos inicial classificado como neutropenia grau 2, apesar de cumprir o critério para instaurar a terapêutica.

Entre as reações adversas não hematológicas mais frequentes nos estudos PALOMA-2 e PALOMA-3 incluem-se fadiga (37% e 35%, respetivamente) e náuseas (35% em ambos os estudos), tendo estes eventos sido constatados em todas as mulheres do grupo palbociclib deste estudo.

Segundo PALOMA-3, o tempo médio para se verificar episódio de neutropenia foi de 15 dias. No presente estudo, o decréscimo acentuado do número de neutrófilos foi observado também 15 dias após o início do tratamento com inibidor CDK4/6.

Avaliação das reações adversas em doentes com cancro da mama submetidos a terapêutica com inibidores das cinases dependentes de ciclinas (CDK) no Hospital da Senhora da Oliveira – Guimarães, E.P.E.

Das reações adversas não hematológicas relativas ao palbociclib recolhidas neste estudo, nomeadamente estomatite, fraqueza muscular, olho seco, visão turva, alopecia ocorreram em 50% das doentes, diarreia, diminuição do apetite, obstipação, pele seca e tonturas em 25%. Todas estas RAM foram descritas nos ensaios clínicos de fase 3.

Relativamente ao ribociclib, no estudo MONALEESA-2, de fase 3, com grupo de estudo ribociclib em combinação com letrozol ($n=334$), a neutropenia (todos os graus) foi a reação adversa com maior frequência (74,3%), verificando-se 49,7% neutropenia grau 3 e 9,6% neutropenia grau 4. Seguem-se, dentre as reações adversas mais comuns, as náuseas e as infeções com 51,5% e 50,3%, respetivamente. Em menor percentagem, surgem as restantes reações adversas: fadiga (36,5%), diarreia (35,0%), alopecia (33,2%), leucopenia (32,9%), vômitos (29,3%), artralgia (27,2%), obstipação (24,9%), cefaleia (22,2%), afrontamentos (21,0%), dor nas costas (19,8%), tosse (19,5%), anemia (18,6%), diminuição do apetite (18,6%), erupção cutânea (17,1%), ALT aumentada (15,6%) e AST aumentada (15,0%). De salientar que as reações adversas não hematológicas foram reversíveis com redução ou interrupções da terapêutica, permitindo assim, a continuidade do tratamento. Verificou-se ainda que a neutropenia ocorreu maioritariamente nas primeiras quatro semanas de tratamento e apenas em 1,5% ocorreu neutropenia febril. No caso das alterações das enzimas hepáticas, o estudo mostrou que 9,3% foi grau 3 e 5,7% de grau 4, mas revertidas facilmente com ajuste da posologia (Hortobagyi *et al.*, 2016).

O estudo MONALEESA-3, de fase 3, que avaliou ribociclib em combinação com fulvestrant ($n=483$), mostrou que a reação adversa mais comum foi a neutropenia, com 69,6%, seguida de náuseas (45,3%), fadiga (31,5%), diarreia (29,0%), leucopenia (28,4%), vômitos (26,7%), obstipação (24,8%), artralgia (24,0%), tosse (21,7%), cefaleias (21,5%), prurido (19,9%), alopecia (18,6%), erupção cutânea (18,4%), dor nas costas (17,6%), anemia (17,2%), diminuição do apetite (16,1%), dor nas extremidades (13,7%) e afrontamentos (13,3%). Verificaram ainda, neutropenia de grau 3 em 225 mulheres (46,6%) e grau 4 em 33 (6,8%) (Slamon *et al.*, 2018).

Também para o ribociclib, após realização de hemograma completo, foi possível observar neutropenia em todas as participantes (100%) sendo muito perceptível a diminuição do número de neutrófilos após iniciar a terapêutica com este inibidor CDK4/6. Nos estudos

Avaliação das reações adversas em doentes com cancro da mama submetidos a terapêutica com inibidores das cinases dependentes de ciclinas (CDK) no Hospital da Senhora da Oliveira – Guimarães, E.P.E.

clínicos MOLANEESA-2 e MONALEESA-3 (ambos de fase 3), a neutropenia ocorreu em 74% e 70% das participantes, respetivamente.

Quanto às restantes reações adversas não hematológicas mais comumente relatadas, nos inquéritos das doentes submetidas a terapêutica ribociclib, nomeadamente náuseas (83,3%), esta foi descrita em MONALEESA-3 em 45,3%, seguidamente à neutropenia, tal como observado nos dados recolhidos. Alopecia e fadiga (ambos 66,7%), diarreia, diminuição de apetite e dor abdominal (50%), foram também descritas frequentemente nos ensaios clínicos MONALEESA-2 e MONALEESA-3.

Relativamente ao abemaciclib, o ensaio de fase 2, MONARCH-1, envolvendo 132 doentes, com abemaciclib administrado como único agente (200 mg a cada doze horas), mostrou que a reação adversa mais frequente foi a diarreia com 90,2%. Foi relatado diarreia de grau 1 em 28,8%, grau 2 em 28,8% e grau 3 em 19,7%, acontecendo mais frequentemente durante o primeiro ciclo de tratamento, mas de duração limitada após administração de loperamida. Devido às reações adversas, foi necessário reduzir a dose em 65 doentes (49,2%), tendo sido essas reduções maioritariamente em casos de diarreia e neutropenia, verificando-se apenas interrupção definitiva do tratamento num único doente. Observou-se neutropenia (todos os graus) em 87,7% das doentes, neutropenia de grau 3 em 22,3% e de grau 4 em 4,6%. O abemaciclib teve aprovação da FDA como único agente, com base nos resultados deste estudo (Dickler *et al.*, 2017; Corona and Generali, 2018).

No estudo MONARCH-2, fase 3, envolvendo 664 mulheres, foi comparada a eficácia de abemaciclib em combinação com fulvestrant ($n=441$) com a do fulvestrant mais placebo ($n=223$). As doentes receberam abemaciclib 200 mg duas vezes por dia durante 28 dias consecutivos, mas após revisão dos dados de segurança a dosagem foi reduzida para 150 mg. Os eventos adversos mais comuns foram: diarreia (86,4%), neutropenia (46,0%), observando-se neutropenia grau 1 em 5,2%, grau 2 em 14,3%, grau 3 em 23,6% e de grau 4 em 2,9% das doentes. O tempo médio para a ocorrência de neutropenia de grau ≥ 3 foi de 29 dias. Dentre as reações adversas não hematológicas, realça-se náuseas (43,5%), fadiga (40,5%) e dores abdominais (33,6%). Destas reações adversas, verificou-se neutropenia febril em 1,4% das doentes submetidas a terapia com abemaciclib, tendo este efeito sido observado 53 dias após interrupção do fármaco e quando já estava sob

Avaliação das reações adversas em doentes com cancro da mama submetidos a terapêutica com inibidores das cinases dependentes de ciclinas (CDK) no Hospital da Senhora da Oliveira – Guimarães, E.P.E.

quimioterapia tradicional. Verificou-se diarreia de grau 3 de forma mais acentuada nas doentes com a terapia combinada (13,4%) e apenas 0,4% sob fulvestrant (Corona and Generali, 2018; Rugo *et al.*, 2021)

No estudo MONARCH-3, de fase 3, randomizado, duplo-cego, com 493 mulheres, foi avaliada a PFS, taxa de resposta e segurança de abemaciclib em combinação com um inibidor da aromatase (anastrozol ou letrozol). O grupo controlo recebeu placebo em combinação com um inibidor da aromatase. No grupo de tratamento o abemaciclib foi administrado 150 mg duas vezes por dia concomitantemente com os inibidores da aromatase anastrozol (1 mg uma vez por dia) ou letrozol (2,5 mg uma vez por dia). No grupo abemaciclib em combinação com inibidor da aromatase, e independentemente do grau da reação adversa, das mais frequentes verificam-se diarreia (81,3%), neutropenia (41,3%), fadiga (40,1%), infeções (39,1%), náuseas (38,5%), dor abdominal (29,1%), anemia (28,4%), vômitos (28,4%), alopecia (26,6%), diminuição do apetite (24,5%), leucopenia (20,8%), aumento da creatinina sérica (19,0%), obstipação (15,9%), aumento da ALT (15,6%) e cefaleia (15,6%) (Goetz *et al.* (2017).

A única participante neste estudo sob terapêutica com abemaciclib, referiu como reações adversas não hematológicas a alopecia, diarreia, erupção cutânea, estomatite, fadiga, pele seca, prurido e visão turva. Foi também possível verificar o decréscimo do número de neutrófilos após início da terapêutica. Não sendo possível comparar com os ensaios clínicos, realça-se a ocorrência de reações adversas comumente descritas nos mesmos.

Em oposição ao perfil dos dois inibidores CDK4/6 palbociclib e ribociclib, onde a neutropenia foi o efeito adverso mais comumente relatado, no caso do abemaciclib é diarreia (81%), enquanto a neutropenia é relatada em menor grau (cerca de 41%) (Goetz *et al.*, 2017; EMA, 2018).

Neste estudo é possível observar uma boa tolerância aos inibidores das CDK4/6, já que se verificaram variadas reações adversas, no entanto a maioria de baixo grau, e facilmente controláveis com interrupções do tratamento ou ajuste posológico.

Apesar de todas as participantes mencionarem que comunicaram ao seu médico oncologista todas as reações adversas ocorridas, muitas delas não constavam no relatório médico das consultas de oncologia, o que pode significar uma desvalorização, por parte

Avaliação das reações adversas em doentes com cancro da mama submetidos a terapêutica com inibidores das cinases dependentes de ciclinas (CDK) no Hospital da Senhora da Oliveira – Guimarães, E.P.E.

dos profissionais de saúde relativamente às reações adversas, traduzindo-se numa subnotificação da suspeita de reações adversas, como verificado em conjunto com a Unidade de Farmacovigilância de Guimarães.

A notificação é um passo importante para atualização constante do RCM dos medicamentos, nomeadamente a sua segurança, medicamentos utilizados durante a gravidez e amamentação. Como já referido, os dados iniciais de um medicamento são suportados por ensaios clínicos, os quais excluem uma série de fatores, como comorbilidades, doentes polimedicados, determinadas faixas etárias, entre outros. Por isso, a notificação espontânea é fundamental para a monitorização contínua da segurança dos medicamentos já que estes são administrados em doentes com características que diferem das dos ensaios clínicos e que podem levar ao surgimento de reações adversas graves ou inesperadas que não estão descritas no RCM.

O presente estudo retrospectivo foi realizado numa única unidade hospitalar onde o número de mulheres sob a terapêutica com inibidores CDK4/6 é reduzido, tendo por isso um tamanho de amostra reduzido ($n=11$), o que impossibilitou a realização do tratamento estatístico dos resultados. Para preencher esta lacuna, o estudo deverá prosseguir no futuro de modo a avaliar as reações adversas em mulheres com cancro da mama HR+ e HER2- submetidas à mesma terapêutica acompanhadas noutras unidades hospitalares.

Apesar da amostra ser pequena, verifica-se semelhança nas reações adversas descritas nos ensaios clínicos, sendo a mais marcante, a neutropenia. No presente estudo, a neutropenia foi observada em todas as mulheres em uso dos diferentes inibidores CDK4/6, ou seja, em 100% das participantes.

V. CONCLUSÃO

Verificou-se nos últimos anos um progresso enorme no tratamento do cancro da mama, ainda assim, a terapêutica endócrina continua na linha da frente para o cancro da mama HR+.

O desenvolvimento de novos agentes terapêuticos tornou-se imperativo para o cancro da mama HR+ que apresenta resistência à terapêutica endócrina. Em linha com essa necessidade surgiram os inibidores de CDK4/6 palbociclib, ribociclib e abemaciclib. Estes, em combinação com os inibidores da aromatase ou fulvestrant, mostraram elevada taxa de sucesso no tratamento do cancro da mama HR+ e HER2-, prolongando significativamente a PFS como também a sobrevivência global, o que levou à aprovação pela FDA e EMA, nos anos 2016, 2017 e 2018, respetivamente.

Os três inibidores das CDK4/6 apresentam-se com semelhanças na atividade anti tumoral, mas com diferenças na farmacocinética e toxicidade, que devem ser analisadas na hora da escolha para determinado doente.

O abemaciclib possui posologia contínua, o que difere do palbociclib e ribociclib, já que estes são administrados em esquema de 3 semanas em tratamento/1 semana sem tratamento.

O palbociclib e o ribociclib apresentam maior taxa de toxicidade hematológica (sobretudo neutropenia), enquanto para o abemaciclib os distúrbios gastrointestinais são mais comuns, nomeadamente episódios de diarreia grave. Os fármacos são em geral bem tolerados e os efeitos adversos controláveis com redução da dose ou interrupção do tratamento por alguns dias e ainda mediante prescrição de medicamentos para controlar sintomas ligeiros.

Com este estudo, e apesar de amostra reduzida, foi possível verificar as principais reações adversas relatadas pelas participantes, sendo a mais significativa a neutropenia em todos os casos, e comparar com os resultados dos ensaios clínicos que deram origem à autorização de introdução dos fármacos.

Avaliação das reações adversas em doentes com cancro da mama submetidos a terapêutica com inibidores das cinases dependentes de ciclinas (CDK) no Hospital da Senhora da Oliveira – Guimarães, E.P.E.

Ainda, a qualidade de vida das doentes quando submetidas a terapêutica com os inibidores CDK4/6 abordados neste projeto, foi avaliada por inquérito, mostrando-se superior em todas as mulheres, com deterioração retardada e sintomas como a dor, melhorados.

Verifica-se a necessidade de compreender melhor o perfil de segurança destes fármacos na população em geral, ou seja, estudos WRD, de modo a analisar e atualizar os dados resultantes dos ensaios clínicos já que estes não incluem toda a população e são excluídos doentes devido aos requisitos de participação, embora a doença possa afetar todas as pessoas.

VI. BIBLIOGRAFIA

- Afonso, N. and Dionísio, M. R. (2017). Tratamento sistémico do cancro da mama luminal/ HER2 negativo. *In: Cardoso, F. (Ed.) 100 Perguntas Chaves no Cancro da Mama - Sociedade Portuguesa de Oncologia. 2ª ed. Lisboa, Permanyer Portugal, pp. 53-55.*
- Alberts, B.; Bray, D.; Hopkin, K., *et al.* (2013). *Essential Cell Biology*. United States of America, Garland Science.
- Anastasiadi, Z.; Lianos, G. D.; Ignatiadou, E., *et al.* (2017). Breast cancer in young women: an overview. *Updates Surg*, 69(3), pp. 313-317.
- Andre, M. R.; Amaral, S.; Mayer, A., *et al.* (2014). Breast cancer patients survival and associated factors: reported outcomes from the Southern Cancer Registry in Portugal. *Acta Med Port*, 27(3), pp. 325-330.
- André, S. (2017). Caracterização e classificação em subtipos do carcinoma da mama (cancro da mama). *In: Cardoso, F. (Ed.) 100 Perguntas Chave no Cancro da Mama - Sociedade Portuguesa de Oncologia. 2ª ed. Lisboa, Permanyer Portugal, pp. 1-7.*
- Clark, A. S.; Karasic, T. B.; DeMichele, A., *et al.* (2016). Palbociclib (PD0332991)-a Selective and Potent Cyclin-Dependent Kinase Inhibitor: A Review of Pharmacodynamics and Clinical Development. *JAMA Oncol*, 2(2), pp. 253-260.
- Corona, S. P. and Generali, D. (2018). Abemaciclib: a CDK4/6 inhibitor for the treatment of HR+/HER2- advanced breast cancer. *Drug Des Devel Ther*, 12, pp. 321-330.
- Coughlin, S. S. (2019). Social determinants of breast cancer risk, stage, and survival. *Breast Cancer Res Treat*, 177(3), pp. 537-548.
- Curigliano, G.; Criscitiello, C.; Esposito, A., *et al.* (2017). Pharmacokinetic drug evaluation of ribociclib for the treatment of metastatic, hormone-positive breast cancer. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, 13(5), pp. 575-581.
- De Luca, A.; Maiello, M. R.; D'Alessio, A., *et al.* (2018). Pharmacokinetic drug evaluation of palbociclib for the treatment of breast cancer. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, 14(9), pp. 891-900.
- Dickler, M. N.; Tolaney, S. M.; Rugo, H. S., *et al.* (2017). MONARCH 1, A Phase II Study of Abemaciclib, a CDK4 and CDK6 Inhibitor, as a Single Agent, in Patients with Refractory HR(+)/HER2(-) Metastatic Breast Cancer. *Clin Cancer Res*, 23(17), pp. 5218-5224.
- Edge, S. B.; Greene, F. L.; Schilsky, R. L., *et al.* (2017). *American Joint Committee on Cancer (AJCC): Cancer Staging Manual*. Chicago, Springer.

Avaliação das reações adversas em doentes com cancro da mama submetidos a terapêutica com inibidores das cinases dependentes de ciclinas (CDK) no Hospital da Senhora da Oliveira – Guimarães, E.P.E.

- Eggersmann, T. K.; Degenhardt, T.; Gluz, O., *et al.* (2019). CDK4/6 Inhibitors Expand the Therapeutic Options in Breast Cancer: Palbociclib, Ribociclib and Abemaciclib. *BioDrugs*, 33(2), pp. 125-135.
- EMA. (2018). *European Medicines Agency*. Assessment report: Verzenios. [Online]. Available: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/verzenios-epar-public-assessment-report_en.pdf. [Accessed 06/05/2021].
- Escala-Garcia, M.; Morra, A.; Canisius, S., *et al.* (2020). Breast cancer risk factors and their effects on survival: a Mendelian randomisation study. *BMC Med*, 18(1), pp. 327.
- FDA. (2021). *U.S. Food and Drug Administration*. Real-World Evidence. [Online]. Available: <https://www.fda.gov/science-research/science-and-research-special-topics/real-world-evidence>. [Accessed 17/07/2021].
- Fernandes, I. and Cortes, P. (2020). *Manual de Oncologia Sociedade Portuguesa de Oncologia: Abordagem e tratamento do cancro da mama*. Lisboa, edit.on.lab.,lda.
- Finn, R. S.; Crown, J. P.; Lang, I., *et al.* (2015). The cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor palbociclib in combination with letrozole versus letrozole alone as first-line treatment of oestrogen receptor-positive, HER2-negative, advanced breast cancer (PALOMA-1/TRIO-18): a randomised phase 2 study. *Lancet Oncol*, 16(1), pp. 25-35.
- Finn, R. S.; Martin, M.; Rugo, H. S., *et al.* (2016). Palbociclib and Letrozole in Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med*, 375(20), pp. 1925-1936.
- Fiorica, J. V. (2016). Breast Cancer Screening, Mammography, and Other Modalities. *Clin Obstet Gynecol*, 59(4), pp. 688-709.
- Forjaz de Lacerda, G.; Kelly, S. P.; Bastos, J., *et al.* (2018). Breast cancer in Portugal: Temporal trends and age-specific incidence by geographic regions. *Cancer Epidemiol*, 54, pp. 12-18.
- Goetz, M. P.; Toi, M.; Campone, M., *et al.* (2017). MONARCH 3: Abemaciclib As Initial Therapy for Advanced Breast Cancer. *J Clin Oncol*, 35(32), pp. 3638-3646.
- Gómez, Á. H. and García, M. G. (2013). *Manual de Oncologia*. México.
- Gong, J.; Cho, M.; Yu, K. W., *et al.* (2018). A single institution experience with palbociclib toxicity requiring dose modifications. *Breast Cancer Res Treat*, 168(2), pp. 381-387.
- Groenland, S. L.; Martinez-Chavez, A.; van Dongen, M. G. J., *et al.* (2020). Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of the Cyclin-Dependent Kinase 4 and 6 Inhibitors Palbociclib, Ribociclib, and Abemaciclib. *Clin Pharmacokinet*, 59(12), pp. 1501-1520.
- Hammer, G. D. and McPhee, S. J. (2016). *Fisiopatologia da Doença: Uma introdução à medicina clínica*. Porto Alegre, Brasil, Mc Graw Hill Education.

- Avaliação das reações adversas em doentes com cancro da mama submetidos a terapêutica com inibidores das cinases dependentes de ciclinas (CDK) no Hospital da Senhora da Oliveira – Guimarães, E.P.E.
- Hortobagyi, G. N.; Stemmer, S. M.; Burris, H. A., *et al.* (2016). Ribociclib as First-Line Therapy for HR-Positive, Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med*, 375(18), pp. 1738-1748.
- Im, S. A.; Mukai, H.; Park, I. H., *et al.* (2019). Palbociclib Plus Letrozole as First-Line Therapy in Postmenopausal Asian Women With Metastatic Breast Cancer: Results From the Phase III, Randomized PALOMA-2 Study. *J Glob Oncol*, 5, pp. 1-19.
- Institute, N. C. (2017). Common Terminology Criteria for Averse Events (CTCAE) - Version 5.0. [Online]. Available: https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/CTCAE_v5_Quick_Reference_8.5x11.pdf. [Accessed 08/06/2021].
- Ji, Y.; Abdelhady, A. M.; Samant, T. S., *et al.* (2020). Evaluation of Absolute Oral Bioavailability and Bioequivalence of Ribociclib, a Cyclin-Dependent Kinase 4/6 Inhibitor, in Healthy Subjects. *Clin Pharmacol Drug Dev*, 9(7), pp. 855-866.
- Kim, E. S. (2017). Abemaciclib: First Global Approval. *Drugs*, 77(18), pp. 2063-2070.
- Kotake, T. and Toi, M. (2018). Abemaciclib for the treatment of breast cancer. *Expert Opin Pharmacother*, 19(5), pp. 517-524.
- Lee, K. A.; Shepherd, S. T. and Johnston, S. R. (2019). Abemaciclib, a potent cyclin-dependent kinase 4 and 6 inhibitor, for treatment of ER-positive metastatic breast cancer. *Future Oncol*, 15(29), pp. 3309-3326.
- Li, G.; Hu, J. and Hu, G. (2017). Biomarker Studies in Early Detection and Prognosis of Breast Cancer. *Adv Exp Med Biol*, 1026, pp. 27-39.
- Li, J.; Fu, F.; Yu, L., *et al.* (2020). Cyclin-dependent kinase 4 and 6 inhibitors in hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor-2 negative advanced breast cancer: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Breast Cancer Res Treat*, 180(1), pp. 21-32.
- Liang, Y.; Zhang, H.; Song, X., *et al.* (2020). Metastatic heterogeneity of breast cancer: Molecular mechanism and potential therapeutic targets. *Semin Cancer Biol*, 60, pp. 14-27.
- Liga Portuguesa Contra Cancro, L. (2021). Cancro da mama: um problema de saúde pública. [Online]. Available: <https://www.ligacontracancro.pt/servicos/detalhe/url/programa-de-rastreio-de-cancro-da-mama/>. [Accessed 21/02/2021].
- Lilly. (2018). *Resumo das Características do Medicamento - Verzenios (Abemaciclib)*. [Online]. Available: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/verzenios-epar-product-information_pt.pdf. [Accessed 10/10/2020].
- Loewenthal, C. S. and Marques, J. C. (2017). Papel das técnicas de imagem ao longo do espetro do cancro da mama. In: Cardoso, F. (Ed.) *100 Perguntas Chave no Cancro*

Avaliação das reações adversas em doentes com cancro da mama submetidos a terapêutica com inibidores das cinases dependentes de ciclinas (CDK) no Hospital da Senhora da Oliveira – Guimarães, E.P.E.

da Mama - Sociedade Portuguesa de Oncologia. 2ª ed. Lisboa, Permanyer Portugal, pp. 8-12.

- Miller, T. W.; Traphagen, N. A.; Li, J., *et al.* (2019). Tumor pharmacokinetics and pharmacodynamics of the CDK4/6 inhibitor ribociclib in patients with recurrent glioblastoma. *J Neurooncol*, 144(3), pp. 563-572.
- Novartis. (2017). *Resumo das Características do Medicamento - Kisqali (Ribociclib)*. [Online]. Available: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kisqali-epar-product-information_pt.pdf. [Accessed 10/10/2020].
- Pfizer. (2020). *Resumo das Características do Medicamento - Ibrance (Palbociclib)*. [Online]. Available: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ibrance-epar-product-information_pt.pdf. [Accessed 10/10/2020].
- Ramos-Esquivel, A.; Hernandez-Steller, H.; Savard, M. F., *et al.* (2018). Cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitors as first-line treatment for post-menopausal metastatic hormone receptor-positive breast cancer patients: a systematic review and meta-analysis of phase III randomized clinical trials. *Breast Cancer*, 25(4), pp. 479-488.
- Robert, M.; Frenel, J. S.; Bourbouloux, E., *et al.* (2019). Pharmacokinetic drug evaluation of abemaciclib for advanced breast cancer. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, 15(2), pp. 85-91.
- Rojas, K. and Stuckey, A. (2016). Breast Cancer Epidemiology and Risk Factors. *Clin Obstet Gynecol*, 59(4), pp. 651-672.
- Rugo, H. S.; Huober, J.; Garcia-Saenz, J. A., *et al.* (2021). Management of Abemaciclib-Associated Adverse Events in Patients with Hormone Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Advanced Breast Cancer: Safety Analysis of MONARCH 2 and MONARCH 3. *Oncologist*, 26(3), pp. e522.
- Ruiz-Garcia, A.; Plotka, A.; O'Gorman, M., *et al.* (2017). Effect of food on the bioavailability of palbociclib. *Cancer Chemother Pharmacol*, 79(3), pp. 527-533.
- Scott, S. C.; Lee, S. S. and Abraham, J. (2017). Mechanisms of therapeutic CDK4/6 inhibition in breast cancer. *Semin Oncol*, 44(6), pp. 385-394.
- Serra, F.; Lapidari, P.; Quaquerini, E., *et al.* (2019). Palbociclib in metastatic breast cancer: current evidence and real-life data. *Drugs Context*, 8, pp. 212579.
- Slamon, D. J.; Neven, P.; Chia, S., *et al.* (2018). Phase III Randomized Study of Ribociclib and Fulvestrant in Hormone Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Advanced Breast Cancer: MONALEESA-3. *J Clin Oncol*, 36(24), pp. 2465-2472.
- SNS. (2019). *Serviço Nacional de Saúde*. Tipos de tratamento do cancro. [Online]. Available: <https://www.sns24.gov.pt/tema/doencas-oncologicas/tipos-de-tratamento-do-cancro/>. [Accessed 12/10/2020].

Avaliação das reações adversas em doentes com cancro da mama submetidos a terapêutica com inibidores das cinases dependentes de ciclinas (CDK) no Hospital da Senhora da Oliveira – Guimarães, E.P.E.

Sung, H.; Ferlay, J.; Siegel, R. L., *et al.* (2021). Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin*, 71(3), pp. 209-249.

Tripathy, D.; Bardia, A. and Sellers, W. R. (2017). Ribociclib (LEE011): Mechanism of Action and Clinical Impact of This Selective Cyclin-Dependent Kinase 4/6 Inhibitor in Various Solid Tumors. *Clin Cancer Res*, 23(13), pp. 3251-3262.

Verma, S.; Bartlett, C. H.; Schnell, P., *et al.* (2016). Palbociclib in Combination With Fulvestrant in Women With Hormone Receptor-Positive/HER2-Negative Advanced Metastatic Breast Cancer: Detailed Safety Analysis From a Multicenter, Randomized, Placebo-Controlled, Phase III Study (PALOMA-3). *Oncologist*, 21(10), pp. 1165-1175.



Vuong, D.; Simpson, P. T.; Green, B., *et al.* (2014). Molecular classification of breast cancer. *Virchows Arch*, 465(1), pp. 1-14.

Watson, G. A.; Deac, O.; Aslam, R., *et al.* (2019). Real-World Experience of Palbociclib-Induced Adverse Events and Compliance With Complete Blood Count Monitoring in Women With Hormone Receptor-Positive/HER2-Negative Metastatic Breast Cancer. *Clin Breast Cancer*, 19(1), pp. e186-e194.

WHO. (2020). *World Health Organization*. Breast cancer: prevention and control. [Online]. Available: <https://www.who.int/cancer/detection/breastcancer/en/>. [Accessed 10/10/2020].

WHO. (2021). *World Health Organization*. Portugal - The Global Cancer Observatory. [Online]. Available: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/620-portugal-fact-sheets.pdf>. [Accessed 18/07/2021].

ANEXO 1 – Termo de Consentimento Informado

 GOVERNO DE PORTUGAL MINISTÉRIO DA SAÚDE	 CHAA Centro Hospitalar do Alto Av. S.N.	Pág. 1 / 1 0724 Mod. H00* E1_RD 30.04.2014
---	---	--

Termo de Consentimento Informado para Estudo de Investigação

Avaliação das reações adversas em doentes com cancro da mama submetidos a terapêutica com inibidores de cinases dependentes das ciclinas (CDK) no Hospital Senhora da Oliveira- Guimarães, EPE

Eu, abaixo-assinado _____, declaro que:

Fui informado de que o Estudo de Investigação acima mencionado se destina a obter informação relativa à eficácia terapêutica com inibidores de cinases dependentes das ciclinas (CDK), bem como a sua comparação com os dados apresentados nos ensaios clínicos, e ainda a análise de possíveis efeitos adversos reportados.

Neste estudo está prevista a realização de entrevistas e questionários tendo-me sido explicado em que consistem e quais os seus possíveis efeitos.

E garantido que todos os dados relativos à identificação dos Participantes neste estudo são confidenciais e que será mantido o anonimato.

Posso recusar-me a participar ou interromper a qualquer momento a participação no estudo, sem nenhum tipo de penalização por este facto.

Compreendi a informação que me foi dada, tive oportunidade de fazer perguntas e as minhas dúvidas foram esclarecidas.

Aceito participar de livre vontade no estudo acima mencionado.

Também autorizo a divulgação dos resultados obtidos no meio científico, garantindo o anonimato.

Participante no estudo:

Data ____/____/____	Assinatura _____
------------------------	---------------------

Nome do Investigador Responsável: Diana Manuela Nogueira Cunha

Data ____/____/____	Assinatura _____
------------------------	---------------------


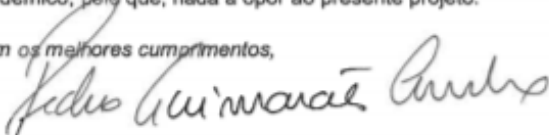

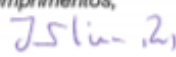
Avaliação das reações adversas em doentes com cancro da mama submetidos a terapêutica com inibidores das cinases dependentes de ciclinas (CDK) no Hospital da Senhora da Oliveira – Guimarães, E.P.E.

ANEXO 2 – Formulário de entrevista a doentes com cancro da mama submetidas a terapêutica com inibidores das CDK4/6

Formulário de entrevista a doentes submetidos a terapêutica com inibidores das cinases dependentes de ciclinas (CDK) - Abemaciclib, Palbociclib, Ribociclib			
Iniciais do nome			
Idade			
Concelho de residência			
1	Como foi detetado o cancro na mama? (Consulta de rotina, rastreio do cancro da mama, sintoma/sinal que levou a procurar um médico, etc...)		
2	Antes da introdução da medicação atual, tomava alguma medicação ?	Sim <input type="checkbox"/>	Não <input type="checkbox"/>
	Em caso afirmativo,		
	Nome da medicação:		
	Teve algum efeito adverso com a toma dessa medicação anterior?	Sim <input type="checkbox"/>	Não <input type="checkbox"/>
	Qual ou quais?		
	Reportou os sintomas ao seu médico ou farmacêutico?	Sim <input type="checkbox"/>	Não <input type="checkbox"/>
3	Há quanto tempo iniciou esta nova medicação?		
4	Com a introdução desta nova terapêutica , surgiu algum efeito adverso ?	Sim <input type="checkbox"/>	Não <input type="checkbox"/>
	Em caso afirmativo,		
	Qual ou quais?		
	Reportou esses efeitos secundários ao seu médico ou farmacêutico?	Sim <input type="checkbox"/>	Não <input type="checkbox"/>
	Tomou ou toma alguma medicação (química ou natural) e/ou recorreu a medicina alternativa, para colmatar a sintomatologia?	Sim <input type="checkbox"/>	Não <input type="checkbox"/>
	Qual ou quais?		
	Foi prescrita pelo médico oncologista ou médico de família?	Sim <input type="checkbox"/>	Não <input type="checkbox"/>
	Aconselhada por outros profissionais de saúde?	Sim <input type="checkbox"/>	Não <input type="checkbox"/>
5	Já teve alterações na posologia desta nova medicação? (alteração ou suspenso por determinado período)	Sim <input type="checkbox"/>	Não <input type="checkbox"/>
6	Sente que esta medicação lhe proporciona melhor qualidade de vida?	Sim <input type="checkbox"/>	Não <input type="checkbox"/>

Avaliação das reações adversas em doentes com cancro da mama submetidos a terapêutica com inibidores das cinases dependentes de ciclinas (CDK) no Hospital da Senhora da Oliveira – Guimarães, E.P.E.

ANEXO 3 – Parecer do Coordenador do Centro Académico e da Comissão de Ética para a Saúde do Hospital da Senhora da Oliveira – Guimarães, E.P.E


PARECER DO COORDENADOR DO CENTRO ACADÉMICO
Ref: 10/2021 – Projeto de Investigação
<i>"Avaliação das reações adversas em doentes com cancro da mama submetidos a terapêutica com inibidores de cinases dependentes das clinicas (CDK) no Hospital da Senhora da Oliveira - Guimarães E.P.E".</i>
Investigador Principal: Dra. Diana Manuela Nogueira Cunha, Técnica de Farmácia no HSOG.
Investigador Responsável HSOG: Dra. Ariana Araújo, Diretora do Serviço de Farmácia do HSOG.
Avaliação da exequibilidade e de mérito científico: Estudo com interesse clínico e académico, pelo que, nada a opor ao presente projeto.
<i>Com os melhores cumprimentos,</i>

Prof. Doutor Pedro Guimarães Cunha Coordenador do Centro Académico e de Formação do HSOG
 CENTRO ACADÉMICO E DE FORMAÇÃO Hospital da Senhora da Oliveira Guimarães
PARECER DO COMISSÃO DE ÉTICA PARA A SAÚDE
Nos termos desta Comissão de Ética, dá-se o conhecimento a V. Exas. do parecer emitido em <u>06 de Fevereiro de 2021</u> :
Analisado o projeto de investigação, "Avaliação das reações adversas em doentes com cancro da mama submetidos a terapêutica com inibidores de cinases dependentes das clinicas (CDK) no Hospital da Senhora da Oliveira - Guimarães E.P.E", que tem como Investigadora principal a Dra. Diana Manuela Nogueira Cunha, Técnica de Farmácia no HSOG e como Investigadora Responsável no HSOG a Dra. Ariana Araújo, Diretora do Serviço de Farmácia, a Comissão de Ética deixa as seguintes considerações:
<u>Nada a opor</u>
<i>Com os melhores cumprimentos,</i>

Dr. João Lima Reis Presidente da Comissão de Ética do HSOG
Hospital da Senhora da Oliveira - Guimarães, EPE Rua dos Cutileiros, Creixomil 4835-044 Guimarães Tel: 253 540 330 http://www.hospitaldeguimaraes.min-saude.pt/

Avaliação das reações adversas em doentes com cancro da mama submetidos a terapêutica com inibidores das cinases dependentes de ciclinas (CDK) no Hospital da Senhora da Oliveira – Guimarães, E.P.E.

ANEXO 4 – Formulário de pedido de dados do Portal RAM (página 1/2)

 Hospital da Senhora da Oliveira GUIMARÃES		MODELO	Código: MOD.027.UFG Data Elaboração: 26-12-2019 Edição: 1 Revisão: 00
MODELO DE IMPRESSO DE PEDIDO DE DADOS DO PORTAL RAM			
FORMULÁRIO PEDIDO DE DADOS DO PORTAL RAM			
Requerente			
1	Nome		
2	Instituição		
Contactos			
3	Morada		
4	Telefone		
5	Endereço eletrónico		
Critérios pretendidos para a pesquisa			
6	Período pretendido	de dd/mm/aaaa a dd/mm/aaaa	
7	Medicamento(s)	Denominação Comum Internacional	
8	Reação(ões) adversa(s)	Recomenda-se a utilização preferencial de termos MedDRA	
9	Outros termos		
Campos da listagem pretendida			
10	Campos	Selecionar no separador "Outputs"	
Finalidade / Justificação do pedido			
11	Investigação e desenvolvimento	Informação resumida do projeto	
12	Outra		
13	Motivo para não recorrer ao Adrreports.eu		
Confidencialidade - Com a submissão do presente formulário o requerente compromete-se a:			
14	Utilizar os dados exclusivamente para os fins identificados no formulário;		
15	Não fornecer os dados a outras entidades nem permitir a utilização não autorizada dos dados por terceiros;		
16	Identificar claramente o período de referência dos dados e a fonte dos mesmos; Sistema Nacional de Farmacovigilância – Portal RAM – INFARMED, I.P.		
17	Enviar ao Infarmed/Unidades o resultado obtido com o tratamento dos dados fornecidos;		
18	Submeter novo pedido caso os dados sejam necessários para outro contexto/projeto que não o do pedido anteriormente formulado.		
Declaração			
19	Digitar o nome completo	declara aceitar os termos deste requerimento.	
Data			
20	Data	__/__/____	

Avaliação das reações adversas em doentes com cancro da mama submetidos a terapêutica com inibidores das cinases dependentes de ciclinas (CDK) no Hospital da Senhora da Oliveira – Guimarães, E.P.E.


ANEXO 4 – Formulário de pedido de dados do Portal RAM (página 2/2)

Modelo de Impresso de Pedido de Dados Portal RAM		Código: MOD.0287.UFG Edição: 01	
<small>Campos pretendidos como resultado da pesquisa ["output"]. Assinale todos os pretendidos com "X":</small>			
"X"	Campo	"X"	Campo
	NI Submissão		Dose (número) do medicamento suspeito ou interação
	WWID		Dose (unidades) do medicamento suspeito ou interação
	Estado da notificação		Data início do Medicamento suspeito ou interação (Todos)
	Medicamento suspeito ou interação (Todos)		Data fim do Medicamento suspeito ou interação (Todos)
	Data Recção SNI (Inicial)		Lote
	Data Recção SNI (Mais recente)		Reação PT (atual)
	Critérios de gravidade		Reação SOC primária (atual)
	Idade		Relação com a reação (Todas)
	Idade (unidades)		Data início - Reação (Todas)
	Sexo		Duração da reação (Todas)
	Reação ULL (IME/DME)		Duração da reação (Todas) (unidades)
	NI Infarmed		Evolução RAM (Todas)
	Qualificação		Faixa etária
	Área de especialidade		História clínica
	Concelho		Classificação de relatório
	Gravidade		Tipo de relatório
	DCI dos Medicamentos suspeito ou interação (Todas)		Medicamentos concomitantes
	ATC dos Medicamentos suspeito ou interação (Todas)		IME
	Indicação do medicamento suspeito ou interação (Todas)		DME
	Forma farmacológica do medicamento suspeito ou interação (todas)		Referência de literatura
	Dosagem do medicamento suspeito ou interação (todas)		

2 / 2

Avaliação das reações adversas em doentes com cancro da mama submetidos a terapêutica com inibidores das cinases dependentes de ciclinas (CDK) no Hospital da Senhora da Oliveira – Guimarães, E.P.E.

ANEXO 5 – Protocolo de monitorização de toxicidade dos inibidores CDK em vigor no Hospital da Senhora da Oliveira – Guimarães, E.P.E. (ex. palbociclib, página 1/3)



HOSPITAL SENHORA DA OLIVEIRA, E.P.E.

Serviço de Oncologia
_Reg_ONC
1ª Edição

Nº Processo: _____

Nome: _____

Data Nascimento: _____

Protocolo: PALBOCICLIB

Capsulas: Ibrance 125 mg; 100 mg; 75 mg

Nº Folha: _____

Diagnóstico _____ Intuito _____

Nº de ciclos Até progressão ou toxicidade inaceitável Periodicidade 28/28 dias

Peso _____ Altura _____ Sup. Corporal _____ Médico _____


TERAPÊUTICA ANTINEOPLÁSICA					
Data		Fármaco	Dose	Modo de administração	Dias
Início	Fim				
		Palbociclib	_____ mg, PO deglutidos com alimentos, sempre à mesma hora		1-21
MEDICAÇÃO PRÉ-TERAPÊUTICA ANTINEOPLÁSICA					
MEDICAÇÃO PÓS-TERAPÊUTICA ANTINEOPLÁSICA					
ANÁLISES					
		Perfil 2			Dia 1
		Perfil 1			D15 ciclo 1 e 2

Validação: _____

Código 100_Reg_ONC

Avaliação das reações adversas em doentes com cancro da mama submetidos a terapêutica com inibidores das cinases dependentes de ciclinas (CDK) no Hospital da Senhora da Oliveira – Guimarães, E.P.E.

ANEXO 5 – Protocolo de monitorização de toxicidade dos inibidores CDK em vigor no Hospital da Senhora da Oliveira – Guimarães, E.P.E. (ex. palbociclib, página 2/3)



HOSPITAL SENHORA DA OLIVEIRA, E.P.E.
Serviço de Oncologia

PROCOLO: Palbociclib

Nº Ciclos: _____ Periodicidade: 28/28 dias

Médico: _____ Nº Mec. _____

N.º Processo: _____
 Nome: _____
 Data Nascimento: _____

N.º Folha: _____

Registo de Monitorização de Toxicidade

	R.U.D.		N.º Mec.		R.U.D.		N.º Mec.		R.U.D.		N.º Mec.		R.U.D.		N.º Mec.	
N.º de ciclos																
Data (dd.mm.aa)																
Terape	Palbociclib															
M.T.																
Enfermeira																
Análises	Hemoglobina g/dl															
	Leucócitosx10 ³ /UL															
	Neutrófilosx10 ³ /UL															
	Plaquetasx10 ³ /UL															
Sinais Vitais	Peso Kg															
	T.A. mmHg															
	Pulso p/min															
	Temp. °C															
Toxicidades	Dor (0- 10)															
	Náuseas															
	Astenia															
	Dores articulares															
	Anorexia															
	Mucosite															
Médico que valida QT cf previsto																
Enfermeira																

ANEXO 5 – Protocolo de monitorização de toxicidade dos inibidores CDK em vigor no Hospital da Senhora da Oliveira – Guimarães, E.P.E. (ex. palbociclib, página 3/3)

POSOLOGIA

- A dose inicial recomendada de Ibrance é de 125 mg/dia, administrada oralmente, preferencialmente com uma refeição, 1 vez por dia durante 21 dias, seguidos de 7 dias de intervalo desde que se observe benefício ou até que ocorra toxicidade inaceitável. Não deve ser ingerido com toranja ou sumo de toranja nem chá de hipericão.
- Requisitos analíticos: $N\geq 1,0 \times 10^3/L$; Pla $q \geq 50 \times 10^3/L$;
- Se administrado conjuntamente com letrozol, a dose deste deve ser 2,5 mg/dia; se administrado com fulvestrant, a dose deste deve ser 500 mg IM.
- Nas mulheres pré e peri-menopausais, devemos associar agonista da LHRH.

Tabela 2. Modificação e gestão da dose de IBRANCE – Toxicidades hematológicas

Gravidade	Modificações de dose
Grau 1 ou 2	Sem necessidade de ajuste posológico
Grau 3*	Dia 1 do ciclo: Suspender IBRANCE, repetir a monitorização do hemograma completo dentro de 1 semana. Após ter recuperado para Grau ≤ 2 , iniciar o próximo ciclo com a mesma dose. Dia 14 dos primeiros 2 ciclos: Prosseguir com IBRANCE com a dose atual para completar o ciclo. Repetir o hemograma no Dia 21. Ponderar uma redução de dose em casos de recuperação prolongada (>1 semana) da neutropenia de Grau 3 ou neutropenia de Grau 3 recorrente em ciclos posteriores
CAN de Grau 3 [†] (<1000 a 500/mm ³) + Febre $\geq 38,3^\circ C$ e/ou infeção	Suspender IBRANCE até recuperação para Grau ≤ 2 . Retomar com a dose inferior seguinte.
Grau 4 [‡]	Suspender IBRANCE até recuperação para Grau ≤ 2 . Retomar com a dose inferior seguinte.

Classificação segundo os critérios CTCAE 4.0
 CAN=contagem absoluta de neutrófilos, CTCAE=Common Terminology Criteria for Adverse Events (Critérios de Terminologia Comum para Acontecimentos Adversos), LNI=limite normal inferior
 * A tabela aplica-se a todas as reações adversas hematológicas, exceto linfopenia (a não ser se associada a eventos clínicos, por ex. infeções oportunistas)
 † CAN: Grau 1: CAN < LNI - 1500/mm³, Grau 2: CAN 1000 - <1500/mm³, Grau 3: CAN 500 - <1000/mm³, Grau 4: CAN <500/mm³.

AJUSTES DE DOSE

- Permitidas no máximo 2 reduções de dose, para 100 mg e 75 mg, respectivamente.
- Nos C1 e C2, o hemograma deve ser monitorizado sempre no dia 1 e no dia 14. Caso se detecte neutropenia grau 3 no dia 14, repetir hemograma no dia 21.
- Em caso de toxicidade hematológica ou não hematológica devem ser seguidos os critérios de interrupção, recomeço e redução da dose indicados nas Tabelas 2 e 3.
- Sem necessidade de ajuste hepático, mas os dados são insuficientes para doentes com afeção hepática moderada ou grave (bilirrubina T > 1,5 LSN)
- Sem necessidade de ajuste renal, mas os dados insuficientes se Clcr ≥ 30 ml/min

Tabela 3. Modificação e gestão da dose de IBRANCE – Toxicidades não hematológicas

Gravidade	Modificações de dose
Grau 1 ou 2	Sem necessidade de ajuste posológico.
Toxicidade não hematológica de Grau ≥ 3 (se persistente apesar de tratamento médico)	Suspender até os sintomas se resolverem para: <ul style="list-style-type: none"> • Grau ≤ 1; • Grau ≤ 2 (se não for considerado um risco em termos de segurança para a diátese) Retomar com a próxima dose inferior.

Classificação segundo os critérios CTCAE 4.0
 CTCAE=Common Terminology Criteria for Adverse Events. (Critérios de Terminologia Comum para Acontecimentos Adversos).

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

- **Inibidores fortes da CYP3A:** Claritromicina, indinavir, itraconazol, cetoconazol, lopinavir/ritonavir, nefazodona, nelfinavir, posaconazol, saquinavir, telaprevir, telitromicina, voriconazol e toranja.
- **Indutores potentes da CYP3A:** Carbamazepina, rifampicina, carbamazepina, enzalutamida, fenitoína, hipericão.