

## **Acompanhamento e intervenção farmacêutica em pacientes com Câncer de mama em uso oral de Palbociclibe e Letrozol**

### **Follow-up and intervention form pharmaceutical in breast Cancer patients using oral Palbociclib/Letrozole**

DOI:10.34117/bjdv8n9-116

Recebimento dos originais: 16/08/2022

Aceitação para publicação: 12/09/2022

#### **Luciana de Menezes Silva**

Farmacêutica Hospitalar Oncológica pelo Centro Universitário Senac - Unidade Tiradentes

Instituição: Associação Padre Moreira - CAPS Álcool e Outras Drogas, Prefeitura Municipal de São Paulo

Endereço: Rua Taiuvinha, 200, Vila Jacuí, São Paulo - SP, CEP: 08060-040

E-mail: menelua@gmail.com

#### **Rita de Cássia Santos Almeida**

Farmacêutica Hospitalar Oncológica pelo Centro Universitário Senac - Unidade Tiradentes

Instituição: Drogeria Colombo

Endereço: Rua das Goiabeiras, 560 Jardim Colombo, São Paulo - SP, CEP: 05661-040

E-mail: ritaresio@hotmail.com

#### **Beatriz Ferreira Gonçalves**

Farmacêutica Hospitalar Oncológica pelo Centro Universitário Senac - Unidade Tiradentes

Instituição: Instituto de Oncologia Santa Paula (IOSP)

Endereço: Avenida Santo Amaro, 2382, Vila Olímpia, São Paulo - SP, CEP: 04556-100

E-mail: goncalves.beatrizferreira@gmail.com

#### **Claudinei Alves Santana**

Mestre em Ciência pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP)

Instituição: Centro Universitário Senac - Unidade Tiradentes

Endereço: Avenida de Tiradentes 822, Luz, São Paulo - SP, CEP: 01101-010

### **RESUMO**

Objetivo: Elaborar formulário de acompanhamento e intervenção farmacêutica em pacientes com câncer de mama avançado e metastático HR-positivo e HER2-negativo em uso oral de palbociclibe/letrozol. Métodos: Trata-se de revisão da literatura científica com busca em bancos de dados de artigos científicos como a PubMed, SciELO, Clinical Trials, ScienceDirect, Naturereviews e sites governamentais sendo INCA, Câncer Communications, Frontiers in Medicine e American Cancer Society, utilizando palavras chaves relacionadas ao tema. Resultados/Discussão: O acompanhamento do paciente oncológico é um desafio, pois alguns dificultadores relacionados a farmacoterapia podem comprometer o tratamento. Diante disso, o farmacêutico clínico especialista em oncologia

torna-se fundamental para a terapêutica clínica, por conciliar diversas estratégias e utilizar diferentes protocolos, formulários e ferramentas para maximizar os resultados e identificar os pontos mais críticos que necessitam de maior atenção no cuidado do paciente oncológico. Conclusão: A utilização de formulários de acompanhamento farmacoterapêutico para pacientes com câncer de mama em tratamento em uso de palbociclibe/letrozol é importante para estruturar, ampliar e potencializar o cuidado aos pacientes. Bem como, é útil para aperfeiçoar a atuação do profissional nesta área, por estabelecer critérios de atendimento e acompanhamento mais assertivos e relevantes no cuidado do paciente.

**Palavras-chave:** Palbociclibe, Letrozol, assistência farmacêutica, acompanhamento clínico, segurança do paciente.

## ABSTRACT

**Objective:** To develop a follow-up and pharmaceutical intervention form in patients with advanced and metastatic HR-positive and HER2-negative breast cancer on oral use of palbociclib/letrozole. **Methods:** This is a review of the scientific literature with a search in databases of scientific articles such as PubMed, SciELO, Clinical Trials, ScienceDirect, Naturereviews and government websites including INCA, Cancer Communications, Frontiers in Medicine and American Cancer Society, using words theme-related keys. **Results/Discussion:** Monitoring cancer patients is a challenge, as some difficulties related to pharmacotherapy can compromise treatment. Therefore, the clinical pharmacist specializing in oncology becomes fundamental for clinical therapy, by reconciling different strategies and using different protocols, forms and tools to maximize results and identify the most critical points that need more attention in the care of cancer patients. **Conclusion:** The use of pharmacotherapeutic follow-up forms for patients with breast cancer undergoing treatment using palbociclib/letrozole is important to structure, expand and enhance patient care. It is also useful to improve the professional's performance in this area, by establishing more assertive and relevant criteria for care and follow-up in patient care.

**Keywords:** Palbociclib, Letrozole, pharmaceutical care, clinical follow-up, patient safety.

## 1 INTRODUÇÃO

O câncer de mama é uma das principais causas de morte em mulheres com grande impacto na população de todo o mundo devido aos diversos fatores condicionantes em seu desenvolvimento e desfechos clínicos distintos (WU, et al, 2019; WONG, et al, 2018). Sendo relativamente incomum em mulheres jovens, apresentando maior incidência em mulheres acima dos 40 anos de idade, e com taxas de mortalidade aumentadas conforme o passar da idade (WU, et al, 2019; WONG, et al, 2018). Em relação aos fatores de riscos, relacionam-se à: predisposição genética, estilo de vida, obesidade, sedentarismo, uso de álcool, menarca precoce, contracepção, falta de amamentação e menopausa tardia (HARBECK, et al, 2019).

Sabe-se que durante o desenvolvimento do tumor há uma inclusão de células diversas que abrigam assinaturas moleculares distintas com diferentes níveis de sensibilidade ao tratamento, de maneira que, a heterogeneidade fornece o combustível para resistência, necessitando de avaliação precisa para terapias eficazes (DAGOGO, et al, 2018).

De modo que, o câncer de mama é classificado em quatro subtipos moleculares intrínsecos: luminal A, luminal B, enriquecido com HER2 e tipo basal. Os subtipos luminal A e luminal B apresentam melhor sobrevivência do que o subtipo HER2 e basal, sendo que o tipo luminal B tem expressão aumentada para genes que promovem a proliferação e têm pior prognóstico do que os tumores luminais A (BROGI, et al, 2017). Os tipos luminal A e luminal B expressam o receptor de estrogênio (ER), tipo basal e receptor 2 do fator de crescimento epidérmico (HER2)-enriquecido. Tumores que expressam estrógenos ou progesterona são chamados de positivos para receptores hormonais HR-positivo, já os que não expressam HR ou HER2 são chamados de triplo negativo (TN), sendo neste caso, identificados seis tipos diferentes: basal 1, basal 2, mesenquimal, mesenquimal/haste, imunomodulador e receptor luminal de andrógeno (HARBECK, et al, 2019).

Sabe-se que nos Estados Unidos é a principal causa de letalidade por câncer em mulheres (COUNGHIN, 2019). Já no Brasil, é a primeira causa de morte por câncer na população feminina em todas as regiões, exceto na região norte, com estimativas atuais de 66.280 casos novos, o que representa uma taxa de incidência de 43,74 casos por 100.000 mulheres (INCA, 2020). O tratamento padrão do câncer de mama baseia-se nas características histopatológica do tumor, no perfil de biomarcadores, estágio clínico, idade e condições clínicas do paciente, com abordagem cirúrgica, radioterápica e farmacológica, podendo impactar na sobrevida e desfechos clínicos diversificados (BROGI, et al, 2017). Contudo, pacientes com câncer de mama do mesmo subtipo molecular e recebendo tratamentos idênticos podem ter desfechos clínicos diferentes e ou adquirir resistência à terapia (BROGI, et al, 2017).

As terapias sistêmicas incluem terapia endócrina para doença de receptor hormonal positivo, quimioterapia, terapia anti-HER2 para doença HER2-positiva, inibidores da poli (ADP-ribose) polimerase para portadores da mutação BRCA e, recentemente a imunoterapia (HARBECK, et al, 2019). Entre as terapias orais para e HR-positivo e HER2-negativo o uso adjuvante de palbociclibe/letrozol tem se apresentado como primeira linha de escolha no tratamento do câncer de mama com resultados

significativos no prolongamento da sobrevida livre de doença, progressão, segurança e melhora na qualidade de vida do paciente (GNANT, HARBECK, 2017; HUGO, et al, 2019).

Entretanto, algumas reações adversas podem ocorrer durante o tratamento do paciente, sendo as mais comuns a hiperidrose, artralgia, fadiga, hipercolesterolemia, sendo a mais grave, a neutropenia febril que necessita de interferência médica imediata. De forma que, condutas multidisciplinares fazem-se necessárias para realização de um melhor manejo do paciente (IBRANCE, 2021; LETROZOL, 2017).

Nesse sentido, o farmacêutico clínico desenvolve diversas atividades em oncologia, destacando-se o manejo da terapia medicamentosa, em tomadas de decisões, avaliação, monitoramento e intervenções sobre o uso adequado de medicamentos e a realização de orientações quanto a possíveis reações adversas medicamentosas (RAM) (SANTOS, et al , 2018). Para a realização dessas atividades é necessário traçar objetivos, planejamentos e desenvolver métodos, ferramentas e protocolos bem estruturados que ampararão o farmacêutico clínico em sua prática.

Assim, para promover a efetiva atuação do profissional em supervisão clínica aos pacientes em uso oral de quimioterapia propõe-se um modelo de formulário de acompanhamento e intervenção farmacêutica, direcionado a pacientes com câncer de mama em uso de palbociclibe/letrozol, que servirá de amparara o cuidado e promoção do uso seguro e racional da terapia antineoplásica.

## 2 MÉTODOS

Trata-se de um artigo de revisão da literatura científica com busca em bancos de dados de artigos científicos constituído por PubMed, SciELO, Clinical Trials, ScienceDirect, Naturereviews e sites governamentais do Instituto Nacional do Câncer (INCA), Câncer Communications, Frontiers in Medicine e American Cancer Society. As palavras chaves para pesquisa foram, em traduções para os idiomas espanhol, português e inglês: "Câncer de mama avançado", "Letrozole", "Palbociclib", "Breast Câncer", "HER2" , "Inibidor de CDK", "Inibidor da Quinase Dependente de Ciclina", "HER2-", "Toxicidade", "Reação Adversa Medicamentos", "Farmacêutico Clínico", "Oncologia", "Assistência Farmacêutica".

Como proposta de atualização do tema proposto foram utilizados artigos publicados no período de 2010 a 2021. O período de busca nas bases de dados foi de setembro a dezembro de 2021.

### 3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

O tratamento com palbociclibe/letrozol é indicado para receptores de HR-positivo eHER2-negativo (MANGINI, et al, 2015; SLAMOM, et al, 2020). Vários estudos foram realizados com o objetivo de avaliar a utilização do palbociclibe para o tratamento de câncer de mama, tornando-o como primeiro inibidor de CDK a receber a aprovação da *Food and Drugs* (FDA) (FINN, et al, 2015; RUGO, et al, 2018 e JOHNSTON, et al, 2019). Os estudos PALOMA – 1, PALOMA – 2 menopáusicas e PALLET foram realizados respectivamente para experimentar eficácia, sobrevida livre de progressão, melhoria da qualidade de vida e *scores* de dor, e, por último, a supressão da proliferação de células malignas da associação de palbociclibe/letrozol (FINN, et al, 2015; RUGO, et al, 2018 e JOHNSTON, et al, 2019).

O palbociclibe é um inibidor seletivo das quinases dependentes de ciclina CDK4 e CDK6 ao interagir com essas enzimas previne a fosforilação da proteína retinoblastoma (pRb), induzindo à interrupção do ciclo celular em fase G1, responsável pela regulação do ciclo de divisão celular, e assim interrompe o ciclo de divisão celular, e, deste modo, previne também o crescimento excessivo de células tumorais. A associação de palbociclibe com agentes endócrinos inibidores de aromatase de terceira geração (Ais) como o anastrozol, exemestano e letrozol apresentam melhor resposta na diminuição da progressão tumoral do câncer de mama (MANGINI, et al, 2015). Já o letrozol, é considerado como primeira linha padrão adjuvante para mulheres pós menopáusicas com câncer de mama avançado e HR-positivo (MANGINI, et al, 2015). Tal consideração deve-se ao fato deste ser um inibidor não esteroide específico da enzima aromatase que liga-se competitivamente a porção heme da sub-unidade da enzima do citocromo P450. Essa interação resulta em uma redução de biossíntese de estrógenos em todos os tecidos (LETROZOL, 2017).

No que diz respeito ao tratamento oncológico alguns dificultadores como a falta de adesão, pouca resposta terapêutica e reações adversas podem comprometer o tratamento. Portanto, a falta de conhecimento da área clínica em oncologia e do próprio tratamento medicamentoso do paciente torna-se um dificultador e, por este motivo, a importância do farmacêutico especialista em oncologia para identificar alguns problemas do cuidado, já que o profissional qualificado fornece intervenções farmacêuticas relevantes de diferentes níveis com impacto significativo no atendimento ao paciente (DEBRA e BARBA, 2020). Assim, para amparar as práticas assistenciais, o farmacêutico pode conciliar diversas estratégias, como gerenciamento de indicadores, protocolos,

formulários e ferramentas para maximizar os resultados e identificar os pontos mais críticos que necessitam de maior atenção. Dessa forma, o formulário proposto dialoga com possibilidades de intervenção no decorrer do tratamento do paciente.

Nesta abordagem, a parte 1 do formulário será realizada a cada três meses com o propósito de coletar informações pertinentes como condições clínicas, tratamentos prévios, sinais e sintomas presentes e uso de medicamentos. Já a parte 2, está relacionada ao tratamento do protocolo de palbociclibe/letrozol, e conduz o monitoramento da adesão, das alterações dos resultados de exames laboratoriais e o controle e intervenção quando possível das RAM, podendo ser aplicada a cada trinta dias. A integração das partes tem a finalidade de contribuir para a segurança do paciente por identificar, corrigir ou reduzir possíveis riscos associados à terapêutica, melhorando a qualidade clínica assistencial e a qualidade de vida do paciente.

Quadro 1 – Formulário de acompanhamento e intervenção farmacêutica em pacientes com câncer de mama em uso oral de palbociclibe/letrozol – parte 1, São Paulo - SP, 2022.

<b>PARTE 1</b>		
<b>1.1 IDENTIFICAÇÃO DO PACIENTE</b>		
Nome		Matrícula
Idade	Peso	Altura
DUM		
Telefone	WhatsApp	E-mail
Médico Responsável		Data
<b>1.2 CONDIÇÕES CLÍNICAS (Patologias Crônicas)</b>		
Diabetes: Sim ( ) Não ( )		
Se sim, em uso de medicamentos: Sim ( ) Não ( )		
Quais?		
Hipertensão: Sim ( ) Não ( )		
Se sim, em uso de medicamentos: Sim ( ) Não ( )		
Quais?		
Distúrbios Renais: Sim ( ) Não ( )		
Se sim, em uso de medicamentos: Sim ( ) Não ( )		
Quais?		
Distúrbios Hepáticos: Sim ( ) Não ( )		
Se sim, em uso de medicamentos: Sim ( ) Não ( )		
Quais?		
Hipercolesterolemia: Sim ( ) Não ( )		
Se sim, em uso de medicamentos: Sim ( ) Não ( )		

Quais?
<b>1.3 TRATAMENTOS PRÉVIOS</b>
Quimioterapia: Sim ( ) Não ( ) Protocolo: _____ Quantos ciclos: _____ Data de início _____ / _____ / _____ Data de término _____ / _____ / _____ Motivo de Interrupção: _____
Radioterapia: Sim ( ) Não ( ) Protocolo: _____ Quantos ciclos: _____ Data de início _____ / _____ / _____ Data de término _____ / _____ / _____ Observações: _____
Cirurgias: Sim ( ) Não ( ) Data da realização _____ / _____ / _____ Observações: _____
<b>1.4 QUADRO CLÍNICO ATUAL</b>
Sinais e sintomas presentes Observações: _____
<b>1.5 USO DE MEDICAMENTOS</b>
Medicamentos em uso com prescrição Quais: _____
Medicamentos em uso sem prescrição (incluindo vitaminas e outros) Quais: _____

Fonte: próprio autor.

No que diz respeito à identificação do paciente no item 1.1, destaca-se a data da última menstruação (DUM) pois a farmacoterapia proposta gera riscos na gestação como embriotoxicidade, fetotoxicidade, teratogenicidade, abortos espontâneos e anomalias congênitas em recém-nascidos. Esses cuidados devem ser estendidos às mulheres pré

menopausadas posto que a inibição da síntese de estrogênio leva a realimentação dos níveis de gonadotrofina (LH, FSH) que por sua vez, estimulam o crescimento folicular e podem induzir a ovulação, dessa forma, a paciente deve ser informada acerca dos riscos potenciais em relação a gestação (LETROZOL, Bula 2017).

Concernente a avaliação das condições clínicas no item 1.2, o foco é mensurar os riscos de potencializar quadros clínicos existentes, bem como o desenvolvimento de novas condições. A bula de letrozol recomenda que pacientes com insuficiência hepática grave devem ser mantidos sob cuidado e supervisão. Além disso, por conta da ocorrência de registros de casos de osteoporose e ou fraturas ósseas, aconselha-se a realizar o monitoramento global da saúde óssea e oferecer orientações sobre o cuidado e risco de quedas (LETROZOL, 2017). Em relação aos tratamentos prévios no item 1.3, os campos fornecem um indicativo sobre o momento em que o paciente encontra-se no tratamento, se houve outras tentativas de intervenção farmacológica, bem como tomar conhecimento se o tratamento do palbociclibe/letrozol está sendo incorporado como terapia adjuvante ou neoadjuvante (SHIEN, HIROJI, 2020; UNTCH, et al, 2014).

No que tange as informações coletadas no item 1.4, refere-se a coleta de sinais e sintomas para evitar distorções ou interpretações equivocadas após a introdução do protocolo citado. Quanto ao item 1.5, aborda-se o cuidado do farmacêutico clínico oncológico na gestão da polifarmácia, dado que há potenciais ocorrências de interações medicamentosas e reações adversas. Neste caso, para verificar a existência de interações relevantes deve-se promover busca ativa por tratamentos medicamentosos com ou sem prescrição e o cruzamento desses dados com o protocolo palbociclibe/letrozol. As interações que devem ser monitoradas são aquelas em que sucedem-se com os inibidores do CYP3 A, visto que estas elevam a exposição total do palbociclibe podendo causar intoxicação. Também, com os potentes e moderados indutores da CYP3A que diminuem a exposição plasmática do palbociclibe. Outra interação de interesse é a administração de múltiplas doses de inibidores de bomba de próton como o Rapanprazol pois reduzem a  $C_{max}$  do palbociclibe (IBRANCE, 2021).



Quadro 2 – Formulário de acompanhamento e intervenção farmacêutica em pacientes com câncer de mama em uso oral de palbociclíbe/letrozol, parte – 2, São Paulo - SP, 2022.

<b>PARTE 2</b>		
<b>2.1 PROTOCOLO PALBOCICLIBE/LETROZOL</b>		
Data da última consulta médica _____/_____/_____ Início: _____/_____/_____ _____		
<b>D</b>	<b>Medicamento</b>	
1-21	Palbociclíbe 75mg;100mg;125mg	Dose recomendada 125mg/dia
		Primeira redução de dose 100mg/dia
		Segunda redução de dose 75mg/dia
1-30	Letrozol 2,5mg	
Observações:		
<b>2.2 ORIENTAÇÃO FARMACÊUTICA</b>		
Armazenamento: Sim ( ) Não ( )		
Administração (interações fármaco/alimento): Sim ( ) Não ( )		
Horário de administração: Sim ( ) Não ( )		
Orientação ao familiar: Sim ( ) Não ( )		
Observações:		
<b>2.3 MONITORAMENTO DE EXAMES LABORATORIAS</b>		
Data _____/_____/_____		
Resultados:		
Observações:		

Fonte: próprio autor.

Referente ao item 2.1, trata-se do protocolo de palbociclíbe/letrozol onde a recomendação da administração é de uma cápsula de palbociclíbe de 125 mg administrada por via oral uma vez ao dia com alimentos durante vinte e um dias consecutivos, com pausa de sete dias, juntamente com letrozol comprimido de 2,5 mg administrado uma vez ao dia continuamente para compreender um ciclo de vinte e oito dias. A combinação de palbociclíbe/letrozol não apresenta interações e toxicidades sobrepostas, tornando-se seguros (SLAMON, et al, 2010). As modificações nas doses de palbociclíbe estão relacionadas ao monitoramento de hemogramas do item 2.3 e manejo das reações adversas do item 2.4. Tais situações podem gerar interrupções, Acerca do monitoramento de exames laboratoriais do item 2.3, refere-se a prática integrada da avaliação do farmacêutico clínico em oncologia.

Já o item 2.2, relaciona-se as orientações farmacêuticas realizadas na administração dos medicamentos para que o paciente e ou familiares sejam elucidados sobre a farmacoterapia proposta: juntamente com o alimento, sempre no mesmo horário – inclusive com auxílio de sistemas de alertas como despertadores e afins – e em uso concomitante. Isso deve-se ao fato de que não há implicação na absorção farmacológica

de ambos os medicamentos. Ademais, é fundamental instruir para possíveis situações como vômitos ou esquecimento da administração para que não ocorra tomada de doses adicionais. Outro ponto importante é educar sobre o armazenamento adequado prevenindo a má conservação e instabilidade das características organolépticas, física, químico e biológico dos fármacos, mantendo-os em condições de temperatura entre 15 e 30°C e em umidade relativa entre 40 e 70% promovendo a eficácia terapêutica (IBRANCE, 2021; LETROZOL, 2017).

Acerca do monitoramento de exames laboratoriais do item 2.3, refere-se a prática integrada da avaliação do farmacêutico clínico em oncologia. Entre as RAM advinda do tratamento de palbociclibe/letrozol encontra-se a leucopenia, anemia, trombocitopenia e neutropenia (FINN, et al, 2015). Das condições citadas, a que merece a maior atenção é a neutropenia febril que é causada por mecanismo do palbociclibe, pela indução da quiescência reversível em células progenitoras da medula óssea saudáveis sem diminuir a celularidade total da medula ou alterar a viabilidade (MANGINI, et al, 2015). Essa reação é uma consequência grave que geralmente resulta em hospitalização e na necessidade de antibióticos intravenosos (LYMAN, et al, 2014). Os exames que determinam neutropenia são realizados através de hemograma para avaliar os níveis de neutrófilos abaixo de 500/mm<sup>3</sup>. Sugere-se o monitoramento da terapia através de exames laboratoriais em diferentes momentos da terapia; 1. quando de forma antecipada, 2. no início de cada ciclo, 3. no décimo quinto dia dos dois primeiros ciclos e, 4. enquanto de forma posterior, a cada três meses. Além disso, quando houver demais necessidades de indicação (IBRANCE, 2021).

Por fim, o item 2.4 traz as possíveis reações adversas que podem surgir durante o tratamento de palbociclibe/letrozol. Com o intuito de medir, compreender e detectar melhor RAM é necessário diferenciar e classificá-las em tipos, como exemplo: muito comuns, comuns, raras, desconhecidas e graves, ou ainda em grau 1, grau 2, grau 3 e grau 4, sendo os graus 3 e 4 os mais críticos, necessitando de interrupções até a melhora do quadro do paciente. No entanto, das reações apresentadas no formulário, as mais graves são a neutropenia febril que deve ser monitorada pela contagem absoluta de neutrófilos, e os quadros infecciosos, que se manifestam pela presença de úlceras dolorosas ao redor da boca e do ânus, estomatite e febre, além de outros sintomas. Ainda, outro quadro que merece maior atenção é a doença pulmonar intersticial grave/pneumonite, pois apresenta risco de morte, neste caso os sintomas a serem avaliados são hipóxia, falta de ar, tosse e dispneia (IBRANCE, 2021).

De fato, o cuidado farmacêutico a pacientes oncológicos é um desafio, de modo que a atuação eficaz torna-se fundamental para a terapêutica clínica na medida que ocorre a prevenção dos erros de medicamentos, promoção do uso correto e racional, diminuição do custo da terapia e visa a melhoria da qualidade de vida do paciente (SOUZA, et al, 2018).

#### **4 CONSIDERAÇÕES FINAIS**

Este trabalho trouxe à baila a inquestionável contribuição do farmacêutico clínico especialista em oncologia junto a equipe multidisciplinar no cuidado da paciente com câncer de mama e a necessidade de elaborar ferramentas de suporte para auxiliá-lo em intervenções, detecções e monitoramento da farmacoterapia. Para isso, esse projeto contribui com o desenvolvimento de um formulário de acompanhamento para pacientes com câncer de mama em tratamento em uso de palbociclibe/letrozol com a finalidade de ampliar o cuidado, aperfeiçoar a atuação do profissional nesta área e estabelecer critérios de atendimento mais assertivos, visando a melhoria da qualidade de vida dos assistidos.

## REFERÊNCIAS

1. BROGI, Edi; TURASHIVILI, Gulisa. Tumor Heterogeneity in Breast Cancer. *Frontiers in Medicine*, Nova York, vol. 4, p. 227, dez. 2017. COUGHLIN, S. S. Epidemiology of Breast Cancer in Women. *Adv Exp Med Biol*, vol 1152, p. 9-29, nov. 2019.
2. DAGOGO, Jack I; Shaw, A. Tumour heterogeneity and resistance to câncer therapies. *Nature Reviews Clinical Oncology*, Massachusetts, vol. 15, p. 81–94 , nov 2018.
3. DEBRA, Robertson Louise Norton.; BARBA Zaherr-Ud-Din Babar. “Pharmaceuticacare of patients with cancer treated on non-cancer wards in the UK: a mixedmethods study.” *European journal of hospital pharmacy : science and practice*, vol.27, p. 143-150, may 2020.
4. FINN, Richard S et al. “The cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor palbociclib incombination with letrozole versus letrozole alone as first-line treatment ofoestrogen receptor-positive, HER2-negative, advanced breast cancer (PALOMA-1/TRIO-18): a randomised phase 2 study.” *The Lancet Oncology*, vol. 16, p. 25-35, jan 2015.
5. GNANT, Michel, HARBECK, Nadia. *Brest Cancer. The LanceT*, vol. 389, p. 1134-1150, mar 2017.
6. HARBECK, Nadia et al. “Breast cancer.” *Nature reviews*, vol. 5, p. 66, sep. 2019. HUGO, H S et al. Palbociclib plus letrozole as first-line therapy in estrogenreceptor-positive/human epidermal growth factor receptor 2-negative advancedbreast cancer with extended follow-up. *Breast Cancer Res Treat, Estados Unidosda América*, vol.174, p. 719-729, april, 2019.
7. INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER (Brasil). Estômago. *In: INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER (Brasil). Tipos de câncer. [Brasília, DF]: Instituto Nacional do Câncer, 2020. Disponível em: <http://www2.inca.gov.br> – Acesso em: 28 out. 2021.*
8. JOHNSTON, S. et al. Randomized Phase II Sttudy Evaluating Palbociclib inAddition to Letrozole as Neoadjuvant Therapy in Estrogen Receptor-PositiveEarly Brest Cancer: PALLET Trial. *Journal of Clinical Oncology: jornal oficial daAmerican Society of Clinical Oncology, England, , vol. 37, p. 178 – 189, jan, 2019.*
9. LETROZOL, comprimidos, Farm. Resp.: Dra. Maria Benedita Pereira – CRF-SP30.378, Itapevi - São Paulo, Eurofarma, 2017, Bula de medicamento.
10. LYMAM, Gary H et al. Risk factors for febrile neutropenia among patients withcancer receiving chemotherapy: A systematic review. *Critical reviews inoncology/hematology*, vol. 90, p. 190-199, mar. 2014.
11. MANGINI, Neha S. et al. “Palbociclib: A Novel Cyclin-Dependent Kinase Inhibitofor Hormone Receptor-Positive Advanced Breast Cancer.” *The Annals ofpharmacotherapy*, vol. 49, p. 1252-60, aug 2015.

12. PALBOCICLIBE, comprimidos, Farm. Resp.: Dra. Lilian R. S. Bersan – CRF-SP19.167, Itapevi - São Paulo, Eurofarma, 2021, Bula de medicamento.
13. RUGO, H S et al. “Impact of palbociclib plus letrozole on patient-reported healthrelated quality of life: results from the PALOMA-2 trial.” *Annals of oncology :official journal of the European Society for Medical Oncology*, vol. 29, p. 888-894, aug2018.
14. SANTOS, Larissa Freitas et al. Evidências do cuidado farmacêutico na práticaclínica da oncologia. *Rev Fac Ciências Médicas de Sorocaba, São Paulo*, vol. 20, n.2, p. 77-81, 2018.
15. SHIEN, Tadahiko.; HIROJI, Iwata. “Adjuvant and neoadjuvant therapy for breastcancer.” *Japanese journal of clinical oncology*, vol. 50, p. 225-229, mar 2020.
16. SLAMOM, D. J et al. Phase I study of PD 0332991, cyclin-D kinase (CDK) 4/6inhibitor in combination with letrozole for first-line treatment of patients with ERpositive, HER2-negative breast câncer. *Journal of Clinical Oncology*, vol 28,p. 3060, 2010.
17. SOUZA, Lysandra et al. Importância do farmacêutico clínico no uso racional demedicamentos no âmbito hospitalar. *Pensar Acadêmico. Manhuaçu*, vol. 16, n. 1,p. 109-124, janeiro-junho, 2018.
18. UNTCH, Michael et al. “Current and future role of neoadjuvant therapy for breastcancer.” *Elsevier, J Breast, Edinburgh, Scotland*, vol. 23. p. 526-37, mai 2014.
19. WONG, Fuh Yong et al. Age exerts a continuous effect in the outcomes of Asianbreast cancer patients treated with breast-conserving therapy. *CancerCommunications. London, England*, vol. 38, p. 39, jun. 2018.
20. WU, Yadong et al. Co-expression of key gene modules and pathways of humanbreast cancer cell lines. *Bioscience reports*, vol. 39, jul. 2019.