

Lara Thamyres Azevedo Damasceno¹ | Igor Gomes de Araújo² | Valessa Rios Pires³
Maria Elineuda Gomes Lima⁴ | Erivan de Souza Oliveira⁵ | Arlandia Cristina Lima Nobre de Moraes⁶

AVALIAÇÃO DA CARDIOTOXICIDADE ASSOCIADA AO USO DE TRASTUZUMABE EM PACIENTES COM CÂNCER DE MAMA HER2+

ASSESSMENT OF CARDIOTOXICITY ASSOCIATED WITH THE USE OF
TRASTUZUMAB IN PATIENTS WITH HER2+ BREAST CANCER

EVALUACIÓN DE LA CARDIOTOXICIDAD ASOCIADA AL USO DE TRASTUZUMAB
EN PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA HER2+

RESUMO

O trastuzumabe foi o primeiro anticorpo monoclonal humanizado a ser aprovado pela agência americana *Food and Drug Administration* (FDA), para tratamento de tumor sólido. O objetivo do presente estudo foi verificar a taxa de incidência da cardiotoxicidade associada ao uso de trastuzumabe, através da fração de ejeção do ventrículo esquerdo, correlacionando com potenciais fatores de risco, e uso prévio à antraciclina. Trata-se de um estudo retrospectivo e documental, com abordagem quantitativa. A população de estudo avaliada foram mulheres, portadoras de câncer de mama que hiperexpressam o receptor HER2 e que estavam com a FEVE alterada durante o tratamento com trastuzumabe. Foram incluídas neste estudo um total de 45 pacientes. Observou-se que 80% das pacientes teve intensidade de expressão de 3+. A redução da FEVE foi observada em 11,1% das pacientes. Destas, 4,4% foram classificadas como insuficiência cardíaca e 20% tiveram o tratamento com trastuzumabe descontinuado por diversos motivos, dentre eles a diminuição da FEVE e o protocolo de quimioterapia adjuvante utilizado na maioria das pacientes foram 4 ciclos de doxorrubicina com ciclofosfamida, em doses de 30mg/m² e 300mg/m², respectivamente. A terapia alvo com trastuzumabe representa grande importância no prognóstico das mulheres portadoras de câncer de mama HER2-positivo, apesar da alta seletividade, a cardiotoxicidade é uma reação adversa preocupante que pode levar a interrupção do tratamento.

PALAVRAS-CHAVE

Prognóstico; Tratamento; Trastuzumabe.

ABSTRACT

Trastuzumab was the first humanized monoclonal antibody to be approved by the US Food and Drug Administration (FDA) for the treatment of solid tumors. The aim of the present study was to verify the incidence rate of cardiotoxicity associated with the use of trastuzumab, through the left ventricular ejection fraction, correlating with potential risk factors, and prior use of anthracyclines. This is a retrospective and documentary study with a quantitative approach. The study population evaluated were women, with breast cancer who overexpress the HER2 receptor, and who had altered LVEF during treatment with trastuzumab. A total of 45 patients were included in this study. It was observed that 80% of the patients had an expression intensity of 3+. A reduction in LVEF was observed in 11.1% patients, of which 4.4% were classified as heart failure. In 20% had treatment with trastuzumab discontinued for various reasons, including the decrease in LVEF and the adjuvant chemotherapy protocol used in most patients was 4 cycles of doxorubicin with cyclophosphamide, at doses of 30mg/m² and 300mg/m², respectively. Targeted therapy with trastuzumab is of great importance in the prognosis of women with HER2-positive breast cancer, despite the high selectivity, cardiotoxicity is a worrying adverse reaction that can lead to treatment interruption.

KEYWORDS

Prognosis; Treatment; Trastuzumab.

RESUMEN

Trastuzumab fue el primer anticuerpo monoclonal humanizado aprobado por la Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos (FDA) para el tratamiento de tumores sólidos. El objetivo del presente estudio fue verificar la tasa de incidencia de cardiotoxicidad asociada al uso de trastuzumab, a través de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo, correlacionándose con potenciales factores de riesgo y uso previo de antraciclinas. Se trata de un estudio retrospectivo y documental, con enfoque cuantitativo. La población de estudio evaluada fueron mujeres con cáncer de mama que sobreexpresan el receptor HER2 y que presentaron FEVI alterada durante el tratamiento con trastuzumab. En este estudio se incluyeron un total de 45 pacientes. Se observó que el 80% de los pacientes tenían una intensidad de expresión de 3+. Se observó una reducción de la FEVI en el 11,1 % de los pacientes. De estos, el 4,4% se clasificó como insuficiencia cardíaca y el 20% interrumpió el tratamiento con trastuzumab por varios motivos, entre ellos la disminución de la FEVI y el protocolo de quimioterapia adyuvante utilizado en la mayoría de los pacientes fue de 4 ciclos de doxorubicina con ciclofosfamida, en dosis de 30 mg/m² y 300 mg/m², respectivamente. La terapia dirigida con trastuzumab es de gran importancia en el pronóstico de mujeres con cáncer de mama HER2 positivo, a pesar de la alta selectividad, la cardiotoxicidad es una reacción adversa preocupante que puede llevar a la interrupción del tratamiento

PALABRAS CLAVE

Pronóstico; Tratamiento; trastuzumab

INTRODUÇÃO

O câncer de mama é o tipo de câncer de maior incidência entre as mulheres em termos mundiais, e o segundo quanto à mortalidade, cedendo lugar apenas para o câncer de pulmão, representando no Brasil, a primeira causa de morte por câncer entre as mulheres. Evidenciando uma curva ascendente a partir dos 25 anos de idade, crescendo progressivamente e concentrando a maioria dos casos entre os 45 e 50 anos (WHO, 2014). É um dos tipos de câncer mais temidos pelas mulheres, devido a sua alta frequência e efeitos, como alterações da sexualidade e da imagem corporal, medo de recidivas, ansiedade, dor e baixa auto-estima (CANTINELLI *et al.*, 2006).

Os principais fatores de risco relacionados ao aumento do desenvolvimento do câncer de mama são gênero, idade, características reprodutivas da mulher, predisposição genética, alimentação pobre em fibras e obesidade, doença benigna prévia, exposição à radiação, etilismo, entre outros (PRADO *et al.*, 2020). Os sintomas palpáveis que está presente em 90% dos casos nesse tipo de câncer são o nódulo ou tumor no seio, acompanhado ou não de dor mamária. Podem surgir alterações na pele que recobre a mama, como abaulamentos ou retrações, ou um aspecto semelhante a casca de uma laranja e pode chegar a ficar avermelhada. Podem também surgir nódulos palpáveis na axila ou pescoço (INCA, 2018).

Neste contexto, o trastuzumabe foi o primeiro anticorpo monoclonal humanizado a ser aprovado pela agência americana *Food and Drug Administration* (FDA) para tratamento de tumor sólido, registrado com o nome comercial de HERCEPTIN®, na Agência Nacional de Vigilância Sanitária Brasileira (ANVISA), na dosagem de 440 mg e 150 mg de pó liofilizado em frasco-ampola (ROCHE, 2017). Em 2017, a portaria n° 29 de 2 de agosto, aprovou a utilização do trastuzumabe para o tratamento do câncer de mama HER2-positivo metastático em primeira linha de tratamento, conforme Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde, no âmbito do Sistema Único de Saúde – SUS (BRASIL, 2017).

Por apresentar cardiotoxicidade, antes de iniciar o tratamento com trastuzumabe, as pacientes devem ser submetidas a exames para avaliação cardíaca, incluindo exames físicos, eletrocardiograma, ecocardiograma ou cintilografia ventricular com objetivo de excluir a possibilidade de doença cardíaca posteriormente. Principalmente aquelas que já apresentam alguma comorbidade cardíaca ou que tiverem sido tratadas com antraciclinas. Existe uma recomendação que essas avaliações cardíacas sejam realizadas trimestralmente durante o tratamento e, semestralmente, até um ano depois da última dose (LAGO, 2015).

Diante do número reduzido de trabalhos publicados sobre o uso do trastuzumabe, o presente estudo teve o objetivo de verificar a taxa de incidência da cardiotoxicidade associada ao uso de trastuzumabe através da fração de ejeção do ventrículo esquerdo, correlacionando com potenciais fatores de risco e uso prévio à antraciclinas.

METODOLOGIA

Trata-se de um estudo retrospectivo e documental com abordagem quantitativa. A população de estudo avaliada foram mulheres portadoras de câncer de mama que hiperexpressam o receptor HER2 e que estiverem com a Fração de Ejeção Ventricular Esquerda (FEVE) alterada durante o tratamento com trastuzumabe, em uma clínica oncológica localizada em Fortaleza-CE.

Todas as pacientes eram tratadas previamente com quimioterapia baseada em antraciclinas (3-4 ciclos) e quimioterapia adjuvante com base em taxano conforme as diretrizes internacionais atuais, concomitantemente com trastuzumabe, sendo este no período de um ano, fazendo um total de 18 infusões a cada 21 dias.

A coleta de dados foi realizada através da análise de um formulário preenchido com informações provenientes do prontuário. Foram analisadas as seguintes variáveis: idade, estadiamento do câncer,

medicamentos associados ao trastuzumabe e posologia, ciclos realizados e doenças preexistentes. O formulário foi adaptado de Lago (2015) para as necessidades do presente estudo. O período avaliado foi de janeiro de 2016 a junho de 2017.

A cardiotoxicidade relacionada ao trastuzumabe foi definida como sinais e/ou sintomas clínicos de insuficiência cardíaca, classificados segundo os critérios estabelecidos pela NYHA (ROHDE *et al.*, 2018) descritos na tabela 1 ou declínio na FEVE de 10% ou mais do valor basal, ou menor que 50%, ao longo do tratamento adjuvante com trastuzumabe.

Tabela 1 – Classificação de insuficiência cardíaca.

Classe	Sintomas
Classe I (Leve)	Não há limitação da atividade física. Atividade física habitual não causa fadiga, palpitação ou dispneia.
Classe II (Leve)	Pequena limitação da atividade física. Confortável ao repouso, mas atividade física habitual causa fadiga, palpitação ou dispneia.
Classe III (Moderado)	Grande limitação da atividade física. Confortável ao repouso, mas atividade física menor que a habitual causa fadiga, palpitação ou dispneia.
Classe IV (Severa)	Impossibilidade de realizar qualquer atividade física sem desconforto. Sintomas de insuficiência cardíaca ao repouso. Se qualquer atividade física é realizada, o desconforto é aumentado.

Fonte: ROHDE *et al.* (2018).

A análise dos dados obtidos foi realizada por meio do programa Microsoft Office Excel® versão 15.26. As variáveis categóricas foram apresentadas como frequência absoluta (n) e a relativa (%), média e desvio padrão.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em pesquisa com seres humanos (COÉTICA) da Universidade de Fortaleza (UNIFOR), sob o número de parecer 2.110.186, assegurando os direitos e deveres que dizem respeito aos pesquisadores e aos sujeitos da pesquisa, em conformidade com a Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde/MS e as normas do comitê de ética local.

RESULTADOS

Foram incluídas neste estudo um total de 45 pacientes com idade média de 52 anos \pm 10,6 (variação: 34-73 anos). O perfil das pacientes que necessitavam do tratamento com o trastuzumabe foi traçado pela hiperexpressão do HER2, houveram 36 (80%) pacientes que teve intensidade de expressão de 3+ e 9 (20%) pacientes para 2+, determinados p or imunohistoquímica. O Ki67 apresentou porcentagens variadas entre 1% e 85%. Quanto ao receptor de hormônio (RH) das 45 pacientes analisadas neste estudo, 15 (33,3%) apresentaram o receptor de estrógeno (RE) e receptor de progesterona (RP) na proporção 0/0, as demais houve variações nos valores.

A redução da FEVE foi observada em 5 (11,1%) pacientes. Destas, 2 (4,4%) foram classificadas como insuficiência cardíaca (NYHA classe III e IV) e 3 (6,6%) (NYHA classe I e II), ambas com diminuição em 10% ou mais da FEVE basal e/ou FEVE < 50%. Dentre o total de pacientes, 4 (8,8%) pacientes tinham as características para iniciar o tratamento com trastuzumabe, contudo não o fizeram.

Entretanto, 9 (20%) pacientes tiveram o tratamento com trastuzumabe descontinuado por diversos motivos, dentre eles a diminuição da FEVE, a ausência por conta de cirurgias, entre outros. Foram classificados como descontinuados os tratamentos que as pacientes por algum motivo não cumpriram os ciclos de 21 dias entre cada dose; que não apresentaram o ecocardiograma transtorácico ou cintilografia das câmaras cardíacas a cada 3 meses e que tiveram apresentado comorbidades prévias do tipo cardiopáticas. Não houve mortes durante o tratamento. Ademais, 27 (60%) pacientes não tiveram problemas em concluir o tratamento.

O protocolo de quimioterapia adjuvante utilizado na maioria das pacientes foram 4 ciclos de doxorubicina com ciclofosfamida, em doses de 30mg/m² e 300mg/m², respectivamente. Seguidos de 4 ciclos de docetaxel ou paclitaxel, em doses de 100 mg/m² e 175mg/m², respectivamente. Nos ciclos de taxanos houveram variações, observou-se que alguns pacientes fizeram seu uso concomitantemente com o trastuzumabe. Uma das pacientes precisou utilizar vinorelbina, da classe dos alcaloides da vinca.

DISCUSSÃO

Ainda que o trastuzumabe seja considerado como benéfico para tratamento do câncer de mama HER2+, o seu uso está relacionado a uma alta incidência de toxicidade cardíaca e seu desempenho aborda questões importantes quanto a correta monitorização e a relação entre o risco e o benefício (FELDMAN; LORELL; REIS, 2000).

O presente estudo mostrou que a taxa de incidência da cardiotoxicidade associada ao uso de trastuzumabe, através da diminuição da fração de ejeção do ventrículo esquerdo, é o principal fator a ser considerado nas reações adversas deste medicamento. Desta forma, é necessário um rigoroso monitoramento durante e após o tratamento. Contraposto a isso, muitas pacientes conseguiram concluir o tratamento, sendo observado a dose correta para cada mg/m², respeitando o período proposto para cada ciclo, e tendo um diagnóstico prévio dos marcadores de prognóstico que são de suma importância para decidir o protocolo a ser utilizado com cada paciente e sobrevida livre de doença.

Cerca de dois terços dos carcinomas de mama são receptores de hormônios (RH) positivos, sendo receptor de estrógeno (RE) e/ou receptor de progesterona (RP), muito associados a idade da paciente, com uma relação inversamente proporcional ao tamanho do tumor, ao grau histológico e ao grau nuclear. Os tumores RH positivos têm um prognóstico mais favorável e respondem melhor à terapia hormonal (CINTRA *et al.*, 2012). Segundo literatura consultada por Eisenberg e Koifman (2001) a positividade dos tumores para os RE varia de 60 a 81%, enquanto que para os RP, de 44 a 61%.

Um estudo feito por Azambuja *et al.* (2007), associa a alta expressão do Ki67, índice de proliferação celular, há um pior prognóstico de pacientes com carcinomas mamários precoces, o risco de recidiva, morte, sobrevida livre de doença e a sobrevida em geral.

Por ser um marcador de prognóstico, preditivo e terapêutico no câncer de mama invasivo, a importância do HER2 é bem reconhecida e, portanto, é fundamental uma avaliação cuidadosa quanto a presença do HER2. De acordo com a Sociedade Americana de Oncologistas e o Colégio de Patologistas Americanos as classificações utilizadas devam ser definidas como positivo (IHQ 3+), inconclusivo (IHQ 2+) e negativo (IHQ 0/1+). A categoria inconclusiva (2+) gera confusão quanto ao tratamento com trastuzumabe, portanto requer a adição do teste de FISH (BORGES *et al.*, 2012).

Dois estudos retrospectivos realizados em São Paulo, estudaram pacientes com câncer de mama inicial que foram tratadas com trastuzumabe como terapia adjuvante. Fonseca *et al.* (2014) avaliaram 237 pacientes no Instituto do Câncer do Estado de São Paulo nos anos de 2008 a 2012, foram avaliadas pelas mesmas definições de cardiotoxicidade adotadas no presente estudo (sinais e sintomas segundo NYHA, diminuição >10% da FEVE basal, FEVE < 50%), um total de 48 pacientes (20,2%) sofreram algum evento, 9 pacientes (3,8%) tiveram insuficiência cardíaca sintomática, e 31 pacientes (13,1%) suspenderam o tratamento. O segundo estudo feito por Ayres *et al.* (2015) no Hospital Geral de Ribeirão Preto, entre 2007 e

2011, avaliou 79 pacientes submetidas ao tratamento com trastuzumabe, seguindo os mesmos critérios de cardiotoxicidade citados anteriormente, 26 pacientes (32,9%) desenvolveram disfunção cardíaca, em 5 (6,3%) essa disfunção foi sintomática, o tratamento foi suspenso em 13 pacientes (16,4%), por apresentarem reação adversa relacionado a cardiotoxicidade.

Seidman *et al.* (2002), sugerem que a incidência de disfunção miocárdica substancial com o uso concomitante de trastuzumabe e doxorrubicina pode chegar a 16%, mas o estudo de Burris *et al.* (2004) apresentam uma incidência menor para pacientes que fizeram o uso de trastuzumabe mais paclitaxel com 13% ou trastuzumabe isolado com 3% a 5%.

As pacientes que sofreram insuficiência cardíaca ou disfunção cardíaca assintomática foram submetidas a tratamento padrão, que consiste em inibidor da enzima conversora de angiotensina (ECA), ou um bloqueador do receptor de angiotensina (BRA) e um betabloqueador (Slamon *et al.*, 2001) Os resultados obtidos no nosso estudo não mostraram morte de alguma paciente.

Houve uma dificuldade quanto a correlação com potenciais fatores de risco. Por ser um estudo documental, onde faz-se uso de informações provenientes do prontuário, muitas informações de grande relevância estavam incompletas ou não foram descritas em grande parte dos prontuários, como a presença de cardiopatias prévias, hipertensão arterial, dislipidemias, diabetes mellitus, prática de exercícios físicos, entre outras.

Sabe-se que 5 pacientes abandonaram o tratamento por conta da cardiotoxicidade, porém, outras reações adversas comuns descritas na bula do medicamento não foram descritas no prontuário, portanto não se pode afirmar a relevância de outras reações durante o tratamento da população estudada.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A terapia alvo com trastuzumabe representa grande importância no prognóstico das mulheres portadoras de câncer de mama HER2-positivo, apesar da alta seletividade, a cardiotoxicidade é uma reação adversa preocupante que pode levar a interrupção do tratamento. É preciso ter cautela quanto ao uso concomitante de antraciclinas com trastuzumabe. Por conta disto, é necessário saber a história clínica do paciente para descartar uma possível disfunção cardíaca que possa atrapalhar o tratamento. O monitoramento cardíaco constante dos usuários deve ser realizado através do ecocardiograma transtorácico antes da primeira infusão do trastuzumabe, durante e após o tratamento, além do eletrocardiograma e exames clínicos.

Espera-se que cada vez mais estudos acerca do assunto sejam realizados para melhor esclarecimento quanto ao mecanismo de ação da cardiotoxicidade, sendo assim é possível dar mais suporte ao paciente quanto ao evento adverso, ajudando na prevenção, visando a farmacovigilância. Desta forma, o artigo contribui para alertar profissionais de saúde quanto a gravidade da cardiotoxicidade induzida pelo uso de trastuzumabe.

REFERÊNCIAS

- AYRES, L. R. *et al.* Trastuzumab induced cardiotoxicity in HER2 positive breast cancer patients attended in a tertiary hospital. **Int Clin Pharm.**, v. 37, n. 2, p. 365-372, 2015.
- AZAMBUJA, E. *et al.* Ki-67 as prognostic marker in early breast cancer: a meta-analysis of published studies involving 12,155 patients. **Br. J. Cancer.**, v. 96, n. 10, p. 1504-1513, 2007.
- BORGES, T. O. *et al.* Avaliação da taxa de positividade do receptor HER2 e da influência de três tipos de biópsia mamária no resultado imunohistoquímico em mulheres com câncer de mama invasivo no Hospital Universitário de Brasília. **Rev Bras Mastologia**, v. 22, n. 3, p. 83-89, 2012.
- BRASIL. Ministério da Saúde. **Portaria n° 29, de 2 de agosto de 2017** [Internet]. Brasília, DF, 2017. Disponível em: https://www.in.gov.br/materia/-/asset_publisher/Kujrw0TZC2Mb/content/id/19214635/do1-2017-08-03-portaria-n-29-de-2-de-agosto-de-2017-19214568. Acesso em 10 de janeiro de 2022.
- BURRIS, H. *et al.* Phase II trial of trastuzumab followed by weekly paclitaxel/carboplatin as first-line treatment for patients with metastatic breast cancer. **J Clin Oncol.**, v. 22, n. 9, p. 1621-1629, 2004.
- CANTINELLI, F.S.; CAMACHO, R. S.; SMALETZ, O.; GONSALES, B.K.; BRAGUITTONI, E.; JOEL, R. N. A oncopsiquiatria no câncer de mama: considerações a respeito de questões do feminino. **Arch Clin Psychiatry**. v. 33, n. 3, p. 124-133, 2006.
- CINTRA, J. R. D. *et al.* Perfil imuno-histoquímico e variáveis clinicopatológicas no câncer de mama. **Rev Assoc Med Bras.**, v. 58, n. 2, p. 178-187, 2012.
- EISENBERG, A. L. A.; KOIFMAN, S. Câncer de Mama: Marcadores Tumorais (Revisão de Literatura). **Revista Brasileira de Cancerologia**, v. 47, n. 4, p. 377-388, 2001.
- FELDMAN, A. M.; LORELL, B. H.; REIS, S. E. Trastuzumab in the Treatment of Mestastatic Breast Cancer Anticancer Therapy versus Cardiotoxicity. **Circulation**. v. 102, n. 3, p. 272-274, 2000.
- INCA. **Mama, Sintomas**. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva – Rio de Janeiro, 2018. Disponível em: <http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/Connect/tiposdecancer/site/home/mama/sintomas>. Acesso em 10 de junho de 2021.
- LAGO, L. R. G. **Cardiotoxicidade associada ao trastuzumabe em pacientes com câncer de mama inicial e metastático HER-2 positivo atendidas pelo sistema público de saúde no sul do Brasil**. 2015. Dissertação (Mestrado em Cardiologia e Ciências Cardiovasculares) – Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Universidade do Rio Grande do Sul. Disponível em: <https://www.lume.ufrgs.br/handle/10183/127119>
- PRADO, N.; LOIOLA, P.; GUIMARÃES, T.; OHARA, E. C. C. Gestante com diagnóstico de câncer de mama: prevenção, diagnóstico e assistência. **Brazilian Journal of Health Review**. v. 3, n. 1, p. 1109-1131, 2020.
- ROCHE. **Media Release: Herceptin®**. 2017. Disponível em: <https://www.roche.com.br/pt/imprensa/roche-divulga-novos-resultados-para-o-tratamento-inicial-do-cancer-de-mama.html>. Acesso em 10 de junho de 2021.

ROHDE, L. E.; MONTERA, M. W.; BOCCHI, E. A.; CLAUSELL, N.; ALBUQUERQUE, D. C.; RASSI, S. Diretrizes Brasileiras de Insuficiência Cardíaca Crônica e Aguda. **Arq. Bras. Cardiol.** v. 111, n. 3, p. 01-104, 2018.

SEIDMAN, A. *et al.* Cardiac dysfunction in the trastuzumab clinical trials experience. **J Clin Oncol.**, v. 20, n. 5, p. 1215-1221, 2002.

SLAMON, D. J. *et al.* Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. **N Engl J Med.**, v. 344, n. 11, p. 783-792, 2001.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Position paper on mammography screening** [Internet]; 2014. Disponível em: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/137339>. Acesso em 01 de outubro de 2021.

-
1. Farmacêutica. Universidade de Fortaleza (UNIFOR), Fortaleza, Ceará, Brasil. E-mail: larathamyress@hotmail.com Orcid: <https://orcid.org/0000-0003-0476-1897>
 2. Farmacêutico. Doutorando em Biotecnologia em Saúde pela Universidade Estadual do Ceará (UECE) - RENORBIO, Fortaleza, Ceará, Brasil. E-mail: igorg.araujo7@gmail.com Orcid: <https://orcid.org/0000-0001-5427-8970>
 3. Farmacêutica. Residente em Neurologia e Neurocirurgia de Alta Complexidade pela Escola de Saúde Pública do Ceará (ESP-CE). E-mail: valessariosp@gmail.com Orcid: <https://orcid.org/0000-0002-0282-8325>
 4. Farmacêutica. Centro Universitário Maurício De Nassau - UNINASSAU, Fortaleza, Ceará, Brasil. E-mail: elineuda_21@hotmail.com Orcid: <https://orcid.org/0000-0002-9177-4516>
 5. Farmacêutico. Doutorando em Biotecnologia em Saúde pela Universidade Estadual do Ceará (UECE) - RENORBIO, Fortaleza, Ceará, Brasil. E-mail: erivan@edu.unifor.br Orcid: <https://orcid.org/0000-0002-0102-5475>
 6. Farmacêutica. Doutora em Farmacologia pela Universidade Federal do Ceará (UFC). Presidente do Conselho Regional de Farmácia do Ceará (CRF-CE). Docente do Curso de Farmácia da Universidade de Fortaleza (UNIFOR), Fortaleza, Ceará, Brasil. E-mail: arlandia@unifor.br Orcid: <https://orcid.org/0000-0002-5116-8546>
-

Recebido em: 2 de Junho de 2022
Avaliado em: 8 de Agosto de 2023
Aceito em: 5 de Outubro de 2023



www.periodicos.uniftc.edu.br



Periódico licenciado com Creative Commons
Atribuição-NãoComercial 4.0 Internacional.