

**INSTITUTO DE MEDICINA INTEGRAL PROF. FERNANDO
FIGUEIRA – IMIP
FACULDADE PERNAMBUCANA DE SAÚDE**

**EFEITOS ADVERSOS DO TRATAMENTO QUIMIOTERÁPICO
AMBULATORIAL**

Artigo a ser apresentado por **Guilherme José Alencar Amorim**, para banca do Programa Institucional de Bolsas de Iniciação Científica (PIBIC) do IMIP e Trabalho de Conclusão de Curso da FPS

Orientadora: Maria de Fátima Costa Caminha

Co-orientadores: Jurema Telles de Oliveira

Inês de Oliveira Maia

Alunos colaboradores: Paula Silveira Osório

Emanuella Coelho Xavier Rodrigues

Agosto, 2013

EFEITOS ADVERSOS DO TRATAMENTO QUIMIOTERÁPICO AMBULATORIAL

ADVERSE EVENTS OF AMBULATORIAL CHEMOTHERAPIC TREATMENT

Guilherme José Alencar Amorim

Graduando em Medicina da Faculdade Pernambucana de Saúde –FPS

Bolsista do Programa de Iniciação Científica em Pesquisa

Paula Silveira Osório

Graduanda em Medicina da Faculdade Pernambucana de Saúde –FPS

Emanuella Coelho Xavier Rodrigues

Graduanda em Medicina da Faculdade Pernambucana de Saúde –FPS

Inês de Oliveira Maia

Mestranda do Programa de Mestrado Profissionalizante em Cuidados Paliativos

Associado à Residência em Saúde do IMIP

Residente em Cancerologia Clínica no IMIP

Jurema Telles de Oliveira Lima

Chefe do serviço de Oncologia Clínica do IMIP/ Orientação de projetos de pesquisa

Oncologia e Paliativo/ Tutora do Mestrado Profissional em Cuidados Paliativos

associado à Residência em Saúde/ Tutora do curso de medicina da Faculdade

Pernambucana de Saúde.

Maria de Fátima Costa Caminha

Docente/Pesquisadora da Pós-graduação do IMIP

Coordenadora de Tutores do Primeiro Período de Enfermagem da FPS

Resumo

Objetivos: Descrever as características dos efeitos adversos observados em pacientes em tratamento quimioterápico no ambulatório de oncologia do Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira - IMIP.

Métodos: Estudo observacional de seguimento, cuja coleta de dados foi realizada de setembro/2012 a fevereiro/2013 com amostra total de 126 pacientes. Após entrada no estudo, antes da realização do primeiro ciclo de quimioterapia, os pesquisadores aplicaram formulário constando perguntas sobre as características sociodemográficas e clínicas. Após finalização de cada ciclo da quimioterapia, os pacientes foram entrevistados novamente utilizando instrumento para avaliar performance status, peso, exames laboratoriais, efeitos adversos e suas consequências. Foram consultados os prontuários, quando necessário.

Resultados: Os diagnósticos mais frequentes foram câncer de mama (39%), de pulmão (13%) e de ovário (9%). Dentre os efeitos adversos, destacaram-se: fadiga (85%), anemia (80%), alopecia (75%), xerostomia (72%) e náuseas (71%). Em relação às consequências dos efeitos adversos por toxicidade durante os três ciclos, ocorreram 10 suspensões, 13 internamentos, 32 adiamentos e 4 óbitos. Os esquemas quimioterápicos mais utilizados foram Adriamicina e Cicloflosfamida (30%), e Carboplatina e Paclitaxel (26%).

Conclusão: Observou-se uma alta prevalência de efeitos adversos decorrentes da quimioterapia, sendo a avaliação dos mesmos um aspecto importante para decisão do tratamento pelos profissionais de saúde.

Palavras-chave: Quimioterapia, Toxicidade de drogas, Aceitação pelo paciente de cuidado de saúde.

Abstract

Objectives: To describe characteristics of the adverse effect observed in patients receiving chemotherapeutic treatment at the oncology outpatients department of Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira - IMIP.

Methods: An Observational Follow-up study with its data collected between september/2012 and february/2013 and a total sample of 126 patients. After joining the study, before the first cycle of chemotherapy was over, the researchers applied forms with socialdemographic and clinic questions. When each cycle of chemotherapy was done, patients were interviewed once more, this time with a tool to evaluate Performance status, weight, laboratory test results, adverse events and its consequences. Medical records were reviewed if necessary.

Results: The most common diagnosis was breast cancer (39%), lung cancer (13%) and ovarian cancer (9%). Among the side effects, the most important were: fatigue (85%), anemia (80%), alopecia (75%), xerostomia (72%) and nausea (71%). Regarding the consequences of adverse events due to toxicity during the three cycles, there were 10 suspensions, 13 hospitalizations, 32 postponements and 4 deaths. The chemotherapy regimen most frequently used was adriamycin and Cyclophosphamide (30%), and Carboplatin and paclitaxel (26%).

Conclusions: There was a high prevalence of adverse effects of chemotherapy, therefore, their evaluation is an important aspect in treatment decisions made by health professionals.

Keywords: Chemotherapy, Drug toxicity, Patient acceptance of health care.

Introdução

Câncer é a segunda causa de morte em todo o mundo, atrás apenas das doenças cardiovasculares. Segundo dados da Agência Internacional em Pesquisa do Câncer, cerca de 12,7 milhões de novos casos e 7,6 milhões de mortes relacionados a essa doença ocorreram em 2008 no mundo¹.

No Brasil, os tumores com maior prevalência no sexo masculino são os de próstata, pulmão e estômago, enquanto no sexo feminino, prevalecem os de mama e colo de útero².

A quimioterapia é atualmente, dentre as modalidades de tratamento antineoplásico, a que possui maior incidência de cura e que mais aumenta a sobrevida dos portadores de câncer³. Entretanto, a administração de agentes quimioterápicos, cuja toxicidade depende da droga utilizada, do tempo de exposição e da concentração plasmática, é responsável pelo surgimento de diversos efeitos adversos⁴. Estes são decorrentes da ação não seletiva dos quimioterápicos, que além de atuarem nas células neoplásicas, atuam em células sadias, principalmente as que sofrem renovação constante⁵.

Entende-se por efeitos adversos “qualquer sinal desfavorável e não intencionado (incluindo achado laboratorial anormal), sintoma ou doença temporalmente associados com o uso de um tratamento medicamentoso ou procedimento”⁶. Para classificar os efeitos adversos em diversos graus de intensidade, é utilizado instrumento validado para língua portuguesa denominado Critérios Comuns de Toxicidade que varia do grau 0 ao grau 4⁷. Os graus de toxicidade ≥ 3 são os que causam maior preocupação e os que estão mais relacionados as conseqüências como suspensão do tratamento, internamento, adiamento do tratamento e óbito, representando um grande desafio na assistência ao paciente oncológico⁴.

Em pesquisa realizada no Rio Grande do Sul, em 2006 foi observado que 75% dos pacientes apresentaram qualquer tipo de efeito adverso, sendo náuseas (60%) o de maior incidência, seguido por alteração no apetite (45%), alterações intestinais (40%), vômitos (35%), distensão e dor abdominal (30%), xerostomia (25%), sialorréia e refluxo (5%)⁸.

Desse modo, o objetivo deste trabalho foi descrever as características dos pacientes em tratamento quimioterápico ambulatorial e a incidência/consequências de efeitos adversos na oncologia do Instituto de Medicina Integral Professos Fernando Figueira – IMIP.

Método

Estudo observacional de seguimento com 126 pacientes que iniciaram quimioterapia no ambulatório de oncologia de adulto do Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira - IMIP no período de setembro/2012 a fevereiro/2013. A amostra foi baseada na população de casos novos no atendimento e calculada pelo programa EPI-Info 6.0. Foram incluídos no estudo os pacientes que estavam em acompanhamento ambulatorial no serviço de oncologia do IMIP durante o período da coleta de dados, estavam iniciando o tratamento quimioterápico, tinham idade igual ou superior a 18 anos. Não foram inclusos os pacientes com alteração da cognição ou condição que impedisse entender o questionário, diagnóstico concomitante de mais de um tipo de câncer, quimioterapia prévia há menos de um ano, radioterapia concomitante, doença sintomática no sistema nervoso e performance status maior ou igual a três⁷.

O seguimento foi iniciado após os pacientes aceitarem participar do estudo, assinando o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido – TCLE e antes do primeiro ciclo

da quimioterapia. O primeiro questionário foi utilizado para definir o perfil clínico (diagnóstico, estadiamento, Performance status basal, esquema quimioterápico e sintomas relacionados à doença de base) e epidemiológico (idade, sexo, peso/altura).

A Avaliação do grau de disseminação do câncer foi baseada nos critérios da Union for International Cancer Control (UICC), em estágio I, II, III e IV.⁹

O Performance status foi avaliado através da aplicação de escala referente aos escores de ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) que varia de 0 a 5, onde 0 (totalmente ativo), 1 (restrito em atividade física vigorosa, mas pode realizar trabalho leve), 2 (não consegue realizar atividades de trabalho, é capaz de cuidar de si mesmo, ativo em mais de 50% das horas em que está acordado), 3 (capaz de cuidar de si mesmo de forma limitada, confinado à cama ou cadeira em mais de 50% das horas em que está acordado), 4 (totalmente incapacitado, não consegue cuidar de si mesmo) e 5 (morte)⁷.

Após finalização de cada ciclo da quimioterapia (primeiro, segundo e terceiro), os pacientes foram entrevistados novamente para avaliar o Performance Status, o peso, os exames laboratoriais, os efeitos adversos, suas consequências e toxicidade. Quando necessário, fazia-se consulta ao prontuário.

Para avaliar a toxicidade do efeito adverso foi utilizada a escala para Critérios Comuns de Toxicidade que variou do grau 0 ao grau 4⁷, sendo considerada a toxicidade por efeitos adversos o grau ≥ 3 .

Os dados foram analisados no Stata 12.1. Para cada variável foi obtida a correspondente distribuição de frequência.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira (IMIP) pelo parecer nº 2983-12 em reunião realizada na data 15 de agosto de 2012.

Resultados

A coleta de dados foi realizada no período de julho de 2012 a janeiro de 2013. Durante esse período, 321 pacientes iniciaram quimioterapia no serviço de oncologia do IMIP. Desses, 70 foram excluídos por terem feito a quimioterapia internados, 55 por realizarem radioterapia concomitante, 20 por pertencerem ao serviço de hematologia, 11 pacientes por terem sido submetidos a um esquema de quimioterapia onde os três ciclos possuíam duração de seis meses (critério de exclusão estabelecido pelos autores no decorrer do estudo), 5 pacientes por terem feito outra quimioterapia no último ano, 2 por terem doença ativa no sistema nervoso central e 32 por não terem sido captados antes do primeiro ciclo de quimioterapia. Desta forma, um total de 126 pacientes foram recrutados. Dentre os 126 pacientes, 113 realizaram quimioterapia até o 2º ciclo e 104 realizaram até o 3º ciclo.

Na tabela 1, observam-se as características sociodemográficas e clínicas. Houve predomínio do sexo feminino (71,4%), idade entre 18 e 59 anos (64,3%) e cor parda (52,8%). A maioria concluiu apenas o ensino fundamental (46,7%), residia na Região Metropolitana de Recife (68,3%) e possuía renda *per capita* inferior a um salário mínimo (64,4%). Em relação aos aspectos clínicos, prevaleceram os pacientes classificados no Performance Status 1 (57,9%) e nos estadiamentos III ou IV (69,9%).

Tabela 1. Distribuição das características epidemiológicas e clínicas dos pacientes em tratamento quimioterápico ambulatorial no Serviço de Oncologia do Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira – IMIP. Recife, PE, 2012.

Características	N	%
Epidemiológicas		
Sexo		
Masculino	36	28,6
Feminino	90	71,4
Idade (em anos)		
18 a 39	23	18,3
40 a 59	58	46,0
≥ 60 anos	45	35,7
Raça^a		
Branca	46	36,8
Preta	13	10,4
Parda	66	52,8
Escolaridade^b		
Analfabeto	10	8,2
Ensino fundamental	57	46,7
Ensino médio	35	28,7
Ensino superior	20	16,4
Procedência		
Região Metropolitana	86	68,3
Interior	40	31,7
Renda per capita (SM)^c		
< 1	76	64,4
≥ 1	42	35,6
Clínicas		
Performance Status		
0	29	23,0
1	73	57,9
2	24	19,1
Estadiamento		
I	7	5,6
II	31	24,6
III	48	38,1
IV	40	31,8

a) uma sem informação; b) quatro sem informação; c) oito sem informação, SM = salário mínimo

O diagnóstico mais frequente foi o câncer de mama (39,0%) seguido do de pulmão (13,0%) e ovário (9,0%) (Gráfico 1).

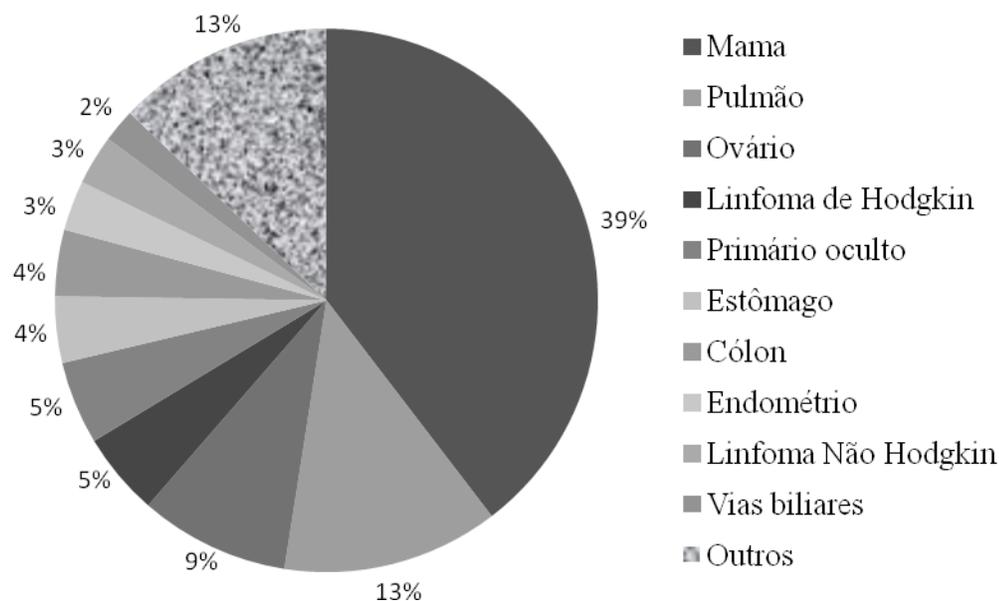


Gráfico 1. Diagnósticos dos pacientes em tratamento quimioterápico ambulatorial no Serviço de Oncologia do Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira – IMIP. Recife, PE, 2013.

Os esquemas quimioterápicos que se sobressaíram foram Adriamicina + Ciclofosfamida (30%) e Carboplatina + Paclitaxel (26%).

Todos os pacientes apresentaram algum efeito adverso de qualquer grau. Dentre os apresentados, o mais comum foi fadiga (85%), seguido por anemia (80%), alopecia (75%), xerostomia (72%), náuseas (71%), anorexia (57%), constipação (52%), mucosite (47%), ansiedade (44%), diarreia (43%), neutropenia (41%) e vômito (40%) (Gráfico 2).

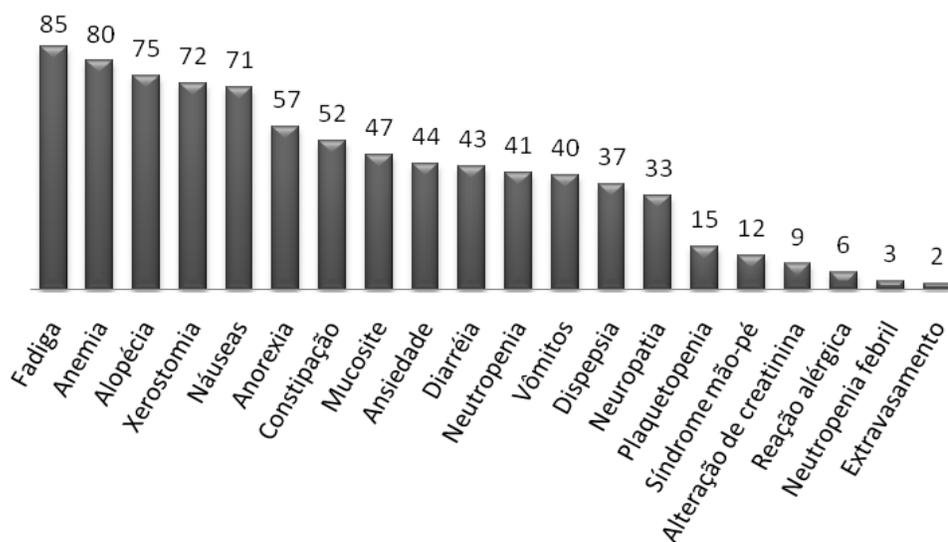


Gráfico 2. Efeitos adversos clínicos e laboratoriais dos pacientes em tratamento quimioterápico ambulatorial no Serviço de Oncologia do Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira – IMIP. Recife, PE, 2013.

Nos gráficos 3 e 4 estão apresentados os efeitos adversos clínicos e laboratoriais, respectivamente, de acordo com cada ciclo.

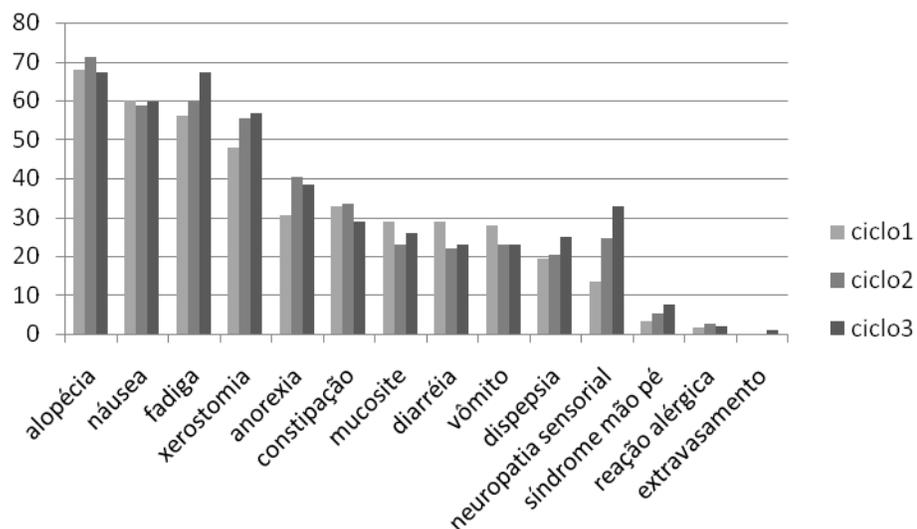


Gráfico 3. Efeitos adversos clínicos dos pacientes em tratamento quimioterápico ambulatório de acordo com os ciclos 1, 2 e 3, no Serviço de Oncologia do Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira – IMIP. Recife, PE, 2013.

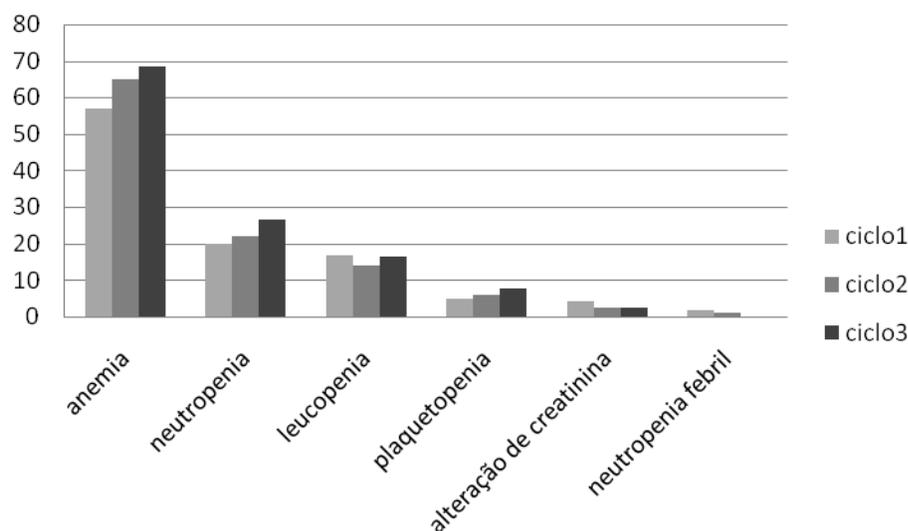


Gráfico 4. Efeitos adversos laboratoriais dos pacientes em tratamento quimioterápico ambulatório de acordo com os ciclos 1, 2 e 3, no Serviço de Oncologia do Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira – IMIP. Recife, PE, 2013.

Na Tabela 2 estão apresentadas as consequências dos efeitos adversos por toxicidade de acordo com cada ciclo.

Tabela 2. Consequências dos efeitos adversos (suspensão do tratamento, internamento e adiamento do tratamento por toxicidade ao quimioterápico), de acordo com o primeiro, segundo e terceiro ciclos dos pacientes em tratamento quimioterápico ambulatório no Serviço de Oncologia do Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira – IMIP. Recife, PE, 2012.

Consequências	Ciclo 1	Ciclo 2	Ciclo 3
Suspensão do tratamento	6/125(4,8%)	4/113(3,5%)	0/104(0,0%)
Internamento	6/125(4,8%)	4/113(3,5%)	3/104(2,9%)
Adiamento do tratamento	8/125(6,4%)	15/113(13,3%)	9/104(8,7%)
Óbito	4/126(3,2%)	0/113(0,0%)	0/104(0,0%)

A amostra variou em decorrência de alguns sujeitos não completarem todos os ciclos

Durante todo o estudo, ocorreram oito óbitos (quatro por toxicidade), 14 suspensões de tratamento (10 por toxicidade), 37 adiamentos (32 por toxicidade) e 26 internamentos (13 por toxicidade).

Discussão

No Brasil, as neoplasias com maiores taxas de incidência e mortalidade são diferenciadas na ordem de frequência pelo gênero: câncer de pulmão, estômago e próstata para o sexo masculino, e o câncer de mama, cérvico-uterino e estômago para o sexo feminino.¹⁰ Em Pernambuco essas taxas são semelhantes no sexo masculino, enquanto no sexo feminino, o câncer de mama, colo uterino e colorretal são os principais.¹¹

No estudo atual, o diagnóstico mais frequente foi o câncer de mama (39,0%) seguido do de pulmão (13,0%) e ovário (9,0%), o que pode ter influenciado na prevalência do sexo feminino na amostra estudada, sendo diferente de estudo realizado por Sawada *et al.* onde a amostra foi homogênea para o sexo, já a faixa etária e escolaridade não foi diferente do que se encontra na literatura.¹² É importante registrar que, a maioria dos sujeitos com câncer de colo uterino e retal foram excluídos do estudo por fazerem um esquema quimioterápico com radioterapia concomitante, e os de câncer de cólon por fazerem um esquema quimioterápico com período de duração de cada ciclo muito prolongado, sendo critérios de exclusão para esta pesquisa, o que pode ser considerada uma limitação para esses resultados.

Os esquemas quimioterápicos que se sobressaíram foram Adriamicina + Ciclofosfamida (30%) e Carboplatina + Paclitaxel (26%). Tais dados são esperados já que

a maioria dos pacientes tinha diagnóstico de câncer de mama e pulmão, e os esquemas acima são comumente usados para esses diagnósticos.^{13,14}

Todos os pacientes tiveram algum efeito adverso. Tal fato diverge da literatura.^{8,15} No estudo de Schein *et al.*⁸, a proporção de pacientes que desencadearam tais efeitos durante a quimioterapia foi de 75%, enquanto que Almeida *et al.*¹⁶ evidenciaram que a 82,4% apresentaram pelo menos um dos sinais e sintomas estudados. Isto pode ser explicado em razão de ter sido analisado, no estudo atual, uma grande variedade de efeitos adversos tanto clínicos como laboratoriais.

Dentre os efeitos adversos apresentados, alguns foram semelhantes e outros diferentes aos encontrados na literatura. A semelhança ocorreu na frequência de náuseas¹⁶, vômitos, anorexia, dispepsia, ansiedade⁸, mucosite^{15,17}, extravasamento^{18,19} e neutropenia²⁰. Dentre os efeitos que foram diferentes: fadiga, constipação¹², diarreia¹⁶, xerostomia²¹, anemia e plaquetopenia²² e neutropenia febril²³.

Sobre a menor prevalência em relação à diarreia, quando comparada à pesquisa de Almeida *et al.*¹⁶ pode ser explicada pelo fato de que os pesquisadores avaliaram um esquema quimioterápico (5-fluouracil + leucovorin) que está muito associado à diarreia, ao contrário do atual estudo que avaliou uma série de regimes. Em relação a pouca frequência de neutropenia febril comparada com a literatura, esta diferença se explica pelo fato de Neto *et al.*²³ terem utilizado sujeitos onde se fazia uso concomitante da radioterapia e ainda o critério adicional de estudar mulheres cujo tratamento quimioterápico iniciou-se 24h após mastectomia, sendo estes dois fatores de risco para o desenvolvimento da neutropenia febril

Em relação à xerostomia, a sua menor prevalência na literatura ²¹ comparada a este estudo pode ser explicada pelo fato de o estudo utilizado para comparação ser retrospectivo, onde a coleta de dados foi feita por pesquisa de prontuários, o que pode ter subestimado a prevalência do sintoma.

Sobre a menor prevalência em relação à anemia e plaquetopenia, quando comparada à pesquisa de Roque *et al.* ²² pode ser explicada pelo fato de que os pesquisadores avaliaram um esquema quimioterápico (5-fluouracil + leucovorin) com pouco potencial de toxicidade medular, ao contrário do atual estudo que avaliou vários esquemas.

Dados referentes à alopecia, neuropatia, síndrome mão-pé, alterações de creatinina e reação alérgica, não foram encontrados na literatura a fins de comparação.

Em relação às consequências dos efeitos adversos, a taxa de ocorrência de óbito foi semelhante à encontrada na literatura ²⁴, diferente da taxa de adiamentos, onde foi menor. Entretanto, Santos *et al* ²⁵, realizaram o estudo baseados em quimioterapia e radioterapia concomitantes, o que confere maior toxicidade ao tratamento e conseqüentemente mais adiamentos.

Conhecer, então, os principais efeitos adversos e suas consequências podem ser considerados uma ferramenta útil para os profissionais de saúde que acompanham a evolução do sujeito, permitindo uma maior capacidade para atuar, visando o bem-estar do paciente. Este, por sua vez, quando melhor assistido, provavelmente irá aderir ao tratamento, aumentando suas chances de recuperação.

Referências

1. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer* 2010; 127: 2893–917
2. Ministério da Saúde. Instituto Nacional do Câncer (INCA). Estimativa 2010: incidência de câncer no Brasil.
3. Andrade M, Silva SR. Administração de quimioterápicos: uma proposta de protocolo de enfermagem. *Rev. Bras. Enferm.* Mai-Jun 2007; 60(3): 331-5.
4. Marques PAC, Pierin AMG. Fatores que influenciam a adesão de pacientes com câncer à terapia antineoplásica oral. *Acta Paul Enferm* 2008; 21(2): 323-9.
5. Instituto Nacional do Cancer (INCA) [acesso em: 19/05/2012]. Disponível em: http://www.inca.gov.br/conteudo_view.asp?id=101
6. National Cancer Institute Guidelines 2012 [acesso em: 19/05/2012]. Disponível em: http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/docs/aeguidelines.pdf
7. Saad D Everardo, Hoff PM, Carnelós RP, Katz A, Novis YAS, Pietrocola M, Hamershlack N, Tabacof J, Gansl R, Simon S. Critérios Comuns de Toxicidade do Instituto Nacional do Câncer dos Estados Unidos. *Ver. Bras. Cancerol.* 2002, 48(1): 63-96.
8. Schein CF, Marques AR, Vargas CL, Kirsten VR. Efeitos colaterais da quimioterapia em pacientes oncológicos hospitalizados. *Ciências da Saúde.* 2006; 7(1): 101-107.
9. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Instituto Nacional de Câncer. TNM: classificação de tumores malignos / traduzido por Ana Lúcia Amaral Eisenberg. 6. ed. - Rio de Janeiro: INCA, 2004.
10. Gutiérrez MGR, Adami NP, Castro RAP, Fonseca, SM. Natureza e classificação das intervenções de enfermagem em ambulatório de quimioterapia de adultos. *Rev.latino-Am. Enfermagem.* Jul 2000; 8(3): 33-39.
11. Ministério da Saúde. Instituto Nacional do Câncer (INCA). Estimativa 2012 incidência de câncer no Brasil.
12. Sawada NO, Nicolussi AC, Okino L, Cardozo FMC, Zago MMF. Avaliação da qualidade de vida de pacientes com câncer submetidos à quimioterapia. *Rev. Esc. Enferm. USP.* Set 2009; 43(3): 581-7.

13. Brenner T, Duggal S, Natale J, Wirth SM. Treatment protocols for breast cancer. UpToDate; 2013 [cited 2013 Aug 04]. Available from: www.uptodate.com/contents/treatment-protocols-for-breast-cancer.
14. Brenner T, Duggal S, Natale J, Wirth SM. Treatment protocols for non-small cell lung cancer. UpToDate. 2013 [cited 2013 Aug 04]. Available from: www.uptodate.com/contents/treatment-protocols-for-non-small-cell-lung-cancer.
15. Martins ACM, Gaeti WP, Caçador NP. Complicações bucais da quimioterapia antineoplásica. *Acta Scientiarum*. 2002; 24(3): 663-670.
16. Almeida EPM, Gutiérrez, MG, Adami NP. Monitoramento e avaliação dos efeitos colaterais da quimioterapia em pacientes com câncer de cólon. *Rev. Latino-Am. Enfermagem*. Set-Out 2004; 12(5): 760-6.
17. Fonseca, SM et al. Manual de quimioterapia antineoplásica. Rio de Janeiro: Reichmann & Affonso, 2000.
18. Gozzo TO, Panobianco MS, Clapis MJ, Almeida AM. Toxicidade dermatológica em mulheres com câncer de mama submetidas à quimioterapia. *Rev. Latino-Am. Enfermagem*. Jul-Ago 2010; 18(4): 1-7.
19. Schulmeister L. Extravasation management. *Seminars in Oncology Nursing*. 2007; 23(3):184-90.
20. Gozzo TO, Nascimento TG, Panobianco MS, Almeida AM. Ocorrência de neutropenia em mulheres com câncer de mama durante tratamento quimioterápico. *Acta Paul. Enferm*. 2011; 24(6): 810-4.
21. Hespanhol FL, Tinoco EMB, Teixeira HGC, Falabella MEV, Assis NMSP. Manifestações bucais em pacientes submetidos à quimioterapia. *Ciênc. Saúde Coletiva*. Jun 2010; 15: 1085-94.
22. Roque VMN, Forones NM. Avaliação da qualidade de vida e toxicidades em pacientes com câncer colorretal tratados com quimioterapia adjuvante baseada em fluoropirimidinas. *Arq Gastroenterol*. Abr-Jun 2006; 43(2): 94-101.
23. Neto OBP, Reis FJC, Lopes FM, Carrara HHA, Andrade JM. Neutropenia febril em pacientes com câncer de mama submetidas à quimioterapia: experiência de 12 anos. *Rev. Assoc. Med. Bras*. Out-Dez 2004; 50(4): 363-6.

24. Vehreschild MJGT, Meibner AMK, et al. Clinically defined chemotherapy associated bowel syndrome predicts severe complications and death in cancer patients. *Hematol. Dez* 2011; 96(12): 1855-60.

25. Santos RCS. Mucosite em pacientes portadores de câncer de cabeça e pescoço submetidos a radioterapia e quimioterapia concomitantes. *Radiol. Bras. Mar-Abr* 2010; 43(2): 136-136.