



Reações adversas ao paclitaxel em pacientes oncológicos

Adverse reactions to paclitaxel in cancer patients

Rafaela Aparecida Filomena Pereira¹, Rebeca Silva Fraiz¹, Elieser Castro e Paiva¹,
Jaqueline J. Muniz^{1*}

Submetido: 23/10/2018

Aceito: 17/06/2020

Resumo

Objetivo: Avaliar a incidência de reações adversas ao medicamento (RAM) e efeitos adversos ao paclitaxel em pacientes oncológicos de um hospital, para comparação com a literatura. **Materiais e Métodos:** Foram avaliados 123 prontuários de pacientes atendidos na Unidade Oncológica no Hospital das Clínicas Samuel Libânio (HCSL) de Pouso Alegre – MG, no ano de 2017 e coletadas informações sobre o perfil clínico do paciente e uso do paclitaxel. **Resultados:** Foi encontrado que o paclitaxel foi utilizado principalmente por pacientes do sexo feminino e para o tratamento de câncer de mama. Alterações hematológicas, como anemia e baixa imunidade, gástricas (enjoo e vômito) e alopecia foram as RAM mais comuns ao paclitaxel, enquanto que alteração do paladar e perda de apetite foram os efeitos adversos não relacionados diretamente ao fármaco, mais comumente observados nos pacientes. A maioria dos pacientes possuía uma ou mais doenças associadas e por isso faziam uso de vários medicamentos, prevalecendo hipertensão e diabetes e fármacos utilizados para o tratamento dessas. **Conclusão:** As RAM ao paclitaxel encontradas no presente estudo foram as esperadas do tratamento.

Palavras-chave: Câncer. Antineoplásico. Paclitaxel. Reação adversa ao medicamento.

¹ Universidade do Vale do Sapucaí (UNIVAS), Pouso Alegre, Minas Gerais, Brasil. *Endereço para correspondência: Jaqueline Joice Muniz. Avenida Coronel Alfredo Custódio de Paula, 320, Pouso Alegre, MG. Telefone: +55 (35) 3449 9248. E-mail: jaquelinejoice@yahoo.com.br. Declaração de Conflitos de Interesse: Nada a declarar.

Abstract

Objective: To evaluate the incidence of adverse drug reactions (ADR) and adverse effects to paclitaxel in cancer patients in a hospital, and comparing to literature. **Materials and Methods:** Were evaluated 123 medical records of patients of Oncology Unit at Hospital das Clínicas Samuel Libânio (HCSL) in Pouso Alegre - MG in 2017, and information about patient's clinical profile and the use of paclitaxel was collected. **Results:** It was found that paclitaxel was used mainly by female patients and for the treatment of breast cancer. Hematological changes, as anemia and low immunity, gastric (nausea and vomiting), and alopecia, were the most common ADRs for paclitaxel, while changes in taste and loss of appetite were the adverse effects not directly related to the drug most commonly seen in patients. Most patients had one or more associated diseases and, therefore, used various medications, prevailing hypertension and diabetes and drugs used to treat these. **Conclusion:** The ADRs to paclitaxel found in the present study were those expected from treatment.

Keywords: Cancer. Antineoplastic. Paclitaxel. Adverse drug reactions.

Introdução

O quimioterápico paclitaxel, originalmente nomeado Taxol, foi descoberto em 1971 e isolado do extrato da planta *Taxus brevifolia*; é um medicamento aprovado pela Food and Drug Administration (FDA) e amplamente utilizado na terapia de câncer de ovário¹, mama² e pulmão³. Outros usos do paclitaxel incluem sarcoma de Kaposi, câncer de pulmão, entre outros⁴.

O mecanismo de ação deste taxano deve-se a união dos microtúbulos a partir dos dímeros de tubulina, estabilizando-os e evitando sua despolimerização, o que interfere na reorganização dinâmica fisiológica da rede de microtúbulos, primordial para funções vitais celulares⁵. Dessa maneira, há inibição da mitose e proliferação celular, resultando em morte de células tumorais de rápida proliferação^{5,6}.

O paclitaxel possui baixa biodisponibilidade oral devido à amplificação de transportadores ABC nos enterócitos e à perda por metabolismo de primeira passagem. Por isso, deve ser administrado por via não enteral⁵.

O uso do paclitaxel, bem como outros medicamentos, pode levar a reações adversas ao medicamento (RAM), caracterizada como qualquer resposta indesejável e prejudicial que ocorra com fármacos em doses comumente utilizadas⁷. Além de RAM, ao utilizar paclitaxel, o paciente pode ter também efeitos adversos, conceituado como resultados prejudiciais ou indesejáveis que ocorrem durante ou após uso de medicamento ou intervenção, para o qual existe possibilidade, mas não relação causal específica, de ser devido ao medicamento⁸.

Sinais e sintomas caracterizados como RAM ao paclitaxel incluem: obstrução nasal, bradicardia, prurido corporal, hiperemia em tórax, fadiga, agitação, dor espinal, náusea e vômito⁹. Outras RAM incluem reações de hipersensibilidade, mielodepressão, alopecia e neuropatia periférica¹⁰, sendo essa associada ao estresse oxidativo causado pelo fármaco e consequente lesão em terminações nervosas¹¹. As ocorrências de RAM representam um desafio ao sistema público de saúde, causam redução da qualidade de vida do paciente, aumento do número de hospitalizações e tempo de internação, e até mesmo óbitos^{7,12,13}. As RAM ao paclitaxel podem ocorrer independentemente da dose administrada do fármaco e podem interferir no modo de tratamento proposto inicialmente¹⁰.

O objetivo do presente estudo foi avaliar a incidência de RAM ao paclitaxel em pacientes do setor de oncologia do Hospital das Clínicas Samuel Libânio de Pouso Alegre - MG, realizar uma comparação dessas reações com a literatura, a fim de verificar se estas estão descritas e identificar o perfil dos pacientes que utilizam do paclitaxel como antineoplásico.

Materiais e Métodos

Aspectos Éticos

O trabalho foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade do Vale do Sapucaí (UNIVÁS), sob parecer número 2.598.079.

Tipo de estudo

Este trabalho refere-se a um estudo observacional, quantitativo, descritivo, longitudinal, retrospectivo, utilizando dados dos prontuários de pacientes da Unidade Oncológica do Hospital das Clínicas Samuel Libânio (HCSL), localizado em Pouso Alegre - MG.

Seleção dos Pacientes

A coleta de dados dos pacientes foi realizada nos prontuários armazenados no Serviço de Arquivamento Médico e Estatístico (SAME) do HCSL. A coleta de dados foi realizada através de um formulário, em que foram registrados os seguintes dados: idade, sexo, tipo de tumor, doenças pré existentes, medicamentos em uso, posologia utilizada do paclitaxel, sinais e sintomas da RAM. Os critérios de inclusão foram: pacientes oncológicos de ambos os sexos, diferentes idades e neoplasias e que foram tratados com paclitaxel no HCSL no período de 01/01/2017 à 31/12/2017. Os critérios de não inclusão foram pacientes não tratados com paclitaxel e/ou fora do período relacionado à pesquisa. Os critérios de exclusão foram os pacientes dos quais os prontuários foram avaliados e o questionário preenchido, porém o HCSL julgou necessário não permitir a utilização dos dados.

Análise Estatística

Para análise estatística, os dados dos pacientes foram divididos por: sexo, idade, tipo de tumor, incidência de RAM por paclitaxel e comparação com a literatura. A estatística foi descritiva com cálculo de prevalência.

Resultados

No presente estudo foram avaliados 123 prontuários de pacientes que utilizaram paclitaxel no HCSL no ano de 2017 e desses, a maioria era do sexo feminino (73%). Os pacientes que mais utilizaram paclitaxel pertencem à faixa etária de 51 a 60 anos (Figura 1).

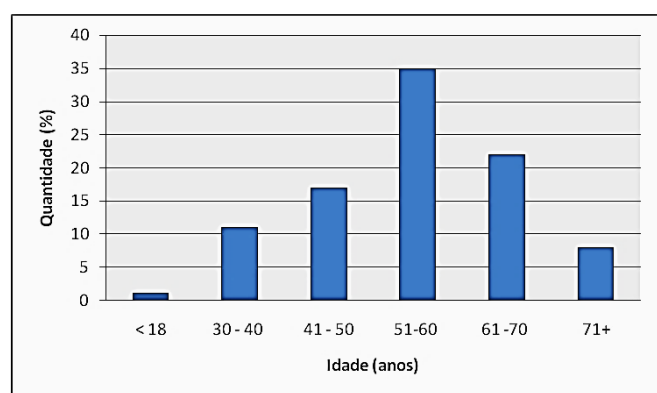


Figura 1: Relação entre a idade e utilização de paclitaxel em pacientes oncológicos do Hospital das Clínicas Samuel Libânio (HCSL) no ano de 2017.

O tipo de tumor mais encontrado foi o de mama (57 casos, 60%), seguido de câncer de ovário em participantes do sexo feminino (13 casos, 14%) e de esôfago em participantes do sexo masculino (9 casos, 29%). Outros tumores encontrados com menor frequência em participantes do sexo feminino foram tumores de: cabeça e pescoço (1%), endométrio (2%), amígdalas (1%), apêndice-cecal (1%), colón e reto (1%), carcinomatose peritoneal (1%), mieloma múltiplo (1%). Em participantes do sexo masculino, os tumores menos frequentes foram em: região cervical (6%), região gástrica (3%), língua (3,0%), região tronco e axilar (3%), testículo (3%), intestino (6%), região glútea (3%) (Figura 2).

As doenças mais frequentemente observadas nos pacientes do estudo foram: hipertensão (39% sexo feminino e 18% sexo masculino) e diabetes (17% sexo feminino e 6% sexo masculino). Outros problemas de saúde observados em participantes do sexo feminino foram: artrose (1%), depressão (3%), hipertireoidismo (1%), mucosite (1%), cardiopatias (1%), aumento de triglicérides (1%), asma (1%), bronquite (1%), fibrose muscular (1%), tabagismo (3%), ITU (1%), mastite (1%), psoríase (1%), síndrome do pânico (1%) e hipotireoidismo (1%). Outras doenças encontradas em participantes do sexo masculino foram: cardiopatias (6%), tabagismo (6%), hipotireoidismo (3%) e trombo (3%).

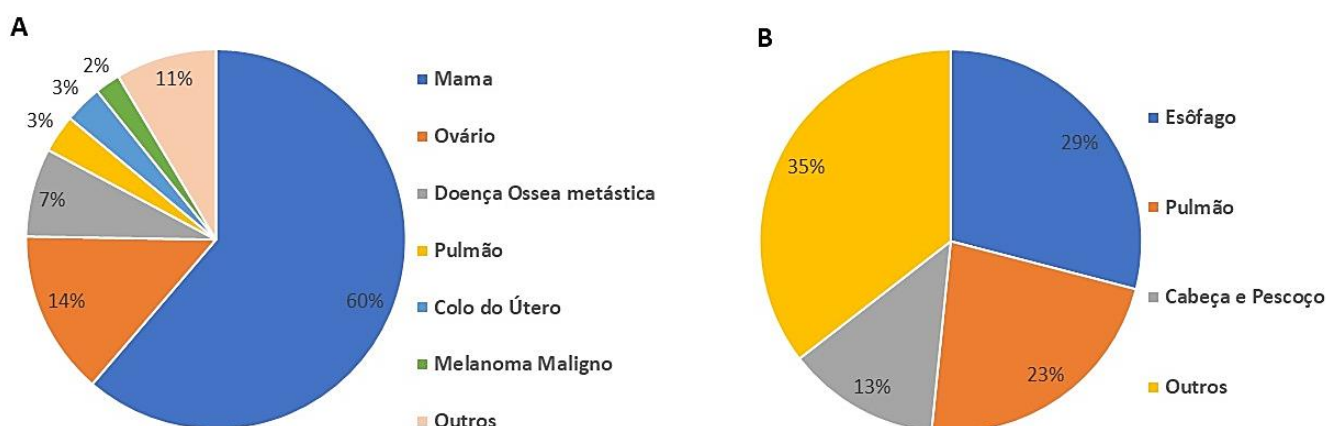


Figura 2: Tipos de tumores encontrados em pacientes oncológicos do Hospital das Clínicas Samuel Libânio (HCSL) que utilizaram paclitaxel no ano de 2017. A: Participantes do sexo feminino; B: Participantes do sexo masculino.

A posologia de paclitaxel utilizada pelos pacientes do estudo variou entre 100 e 500 mg/dia. Verificou-se que a maioria dos pacientes utilizou doses intermediárias, entre 200 a 300 mg/dia.

A maioria dos pacientes apresentou RAM já descritas para o paclitaxel, sendo que muitos dos pacientes apresentaram mais de uma RAM. Além dos 9 tipos de RAM que ocorreram mais comumente, foram registradas 38 tipos que ocorreram em menor frequência: dor na coluna e pernas (9%), dor abdominal (8%), intestino preso (7%), dor generalizada (7%), tosse seca (7%), manchas na pele e escurecimento das unhas (7%), falta de ar (6%), dor no pescoço/ ombro (4%), dor na nuca e costas (3%), coceira pelo corpo e garganta (3%), intestino ressecado (2%), febre (2%), dor na cabeça (2%), membros inferiores edemaciados (2%), mucosite (2%), aumento pressão arterial (2%), dispneia (2%), pressão baixa (2%), visão diminuída/ turva (2%), neutropenia (2%), dor e formigamento nos membros superiores (2%), tontura (2%), edema (2%), fraqueza e dor em MIE (membro inferior esquerdo) (0,8%), confusão mental (0,8%), audição diminuída (0,8%), dificuldade para ficar em pé (0,8%), edema periobital (0,8%), dor ao evacuar (0,8%), fisgada em membros inferiores (0,8%), calafrios (0,8%), dormência mãos e sola dos pés (0,8%), flebite (0,8%), rubor facial (0,8%), exantema grave (0,8%), anasarca (0,8%), sangramento gengival (0,8%), desmaio (0,8%) (Tabela 1).

Tabela 1 - Reações adversas ao medicamento (RAM) paclitaxel em pacientes oncológicos do Hospital das Clínicas Samuel Libânio (HCSL) no ano de 2017.

RAM Paclitaxel	Nº de pacientes (%)
Imunidade baixa	68
Anemia	67
Enjoo e/ou vômito	62
Alopecia	55
Dor muscular e/ou articulações	54
Formigamentos e/ou dormência de membros	21
Neuropatia periférica	20
Ferida na boca	20
Diarréia	16
Outras (38 tipos)	99

Os pacientes também apresentaram Efeitos Adversos, que podem ou não ser relacionados ao Paclitaxel. Além dos cinco Efeitos Adversos mais frequentes, foram registrados 34 outros tipos que apareceram em menor frequência: ansiedade (9%), hiperpigmentação (7%), sono irregular (7%), diurese (7%), redução de comunicação (6%), dor em região cervical (3%), dor de estômago (3%), queimação esofágica (3%), hipocoração (3%), disfonia (2%), menstruação irregular (2%), dor ao urinar (2%), gosto ruim na boca (2%), calor pelo corpo (2%), dor de garganta (2%), sudorese (2%), disfagia (2%), glicose alta (2%), azia e má digestão (2%), hemiparesia (0,8%), dor nos rins (0,8%), ardência nos olhos (0,8%), ardência no peito (0,8%), secreção esverdeada na urina (0,8%), emagrecimento (0,8%), dor de ouvido (0,8%), pupilas mióticas (0,8%), dessaturação (0,8%), hiperemia em membro superior direito (0,8%), insônia (0,8%), dor óssea na bacia (0,8%), dentição prejudicada (0,8%), dor em panturrilha (0,8%), gases (0,8%) (Tabela 2). Muitos desses pacientes apresentaram mais de um tipo de efeito adverso, assim como alguns apresentaram RAM ao paclitaxel e outro efeito adverso.

Tabela 2 - Efeitos adversos apresentados por pacientes oncológicos do Hospital das Clínicas Samuel Libânio (HCSL) no ano de 2017.

Efeito Adverso	Nº de pacientes (%)
Alteração no paladar	28
Perda de apetite	26
Cansaço / fraqueza / mal estar	21
Urina avermelhada	17
Estomatite	10
Outras (34 tipos)	80

Os medicamentos mais comumente utilizados pelos pacientes em uso de paclitaxel foram: carboplatina (42%); losartana (16%) e hidroclorotiazida (8%). Dentre todos os medicamentos utilizados, notou-se uma frequência de uso de medicamentos pertencentes às classes medicamentosas disponíveis na Tabela 3. Além das sete classes medicamentosas de uso mais frequente pelos pacientes do estudo, 16 outras foram registradas: antiulceroso (5%), antimicrobiano (5%), antiemético (4%), antiinflamatório esteroidal (4%), hipoglicemiante (3%), analgésico opióide

(3%), antigases (3%), expectorante (3%), anticorpo monoclonal (2%), estatina (2%), estimulante cardíaco (2%), repositor hormonal (2%), vasopressor (2%), antianginoso (1%), antiséptico (1%), estimulante peristáltico (1%) (Tabela 3).

Tabela 3 - Classes medicamentosas utilizadas por pacientes oncológicos do Hospital das Clínicas Samuel Libânio (HCSL) no ano de 2017, em uso de paclitaxel.

Classe medicamentosa	Nº de pacientes (%)
Psicotrópico	58
Anti-hipertensivo	41
Quimioterápico	16
Analgésico	10
Vitamina	9
AINE	7
Bifosfonado	7
Outras (16 tipos)	42

Discussão

O paclitaxel é um dos quimioterápicos mais utilizados em terapia adjuvante e neoadjuvante para vários tipos de tumores, principalmente em combinação com outras drogas¹⁴. Além de interromper o ciclo celular e com isso inibir o desenvolvimento de tumor, estudo recente demonstra sua capacidade em ativar a resposta imune¹⁵.

Há décadas o paclitaxel se consagra como uma das terapias mais empregadas no tratamento de câncer de mama². De fato, no presente estudo foi observada maior utilização do paclitaxel em câncer de mama, seguida por câncer de ovário, o que também justifica seu maior uso em participantes do sexo feminino e corrobora com estudos anteriores¹⁶⁻¹⁸. A frequência de utilização de paclitaxel encontrada em pacientes do sexo masculino corrobora com dados de estudos em que mostra utilização desse medicamento em câncer de esôfago¹⁹ e pulmão³. A faixa etária em que mais se utilizou paclitaxel (51-60 anos) é a mais comum de ser acometida por doenças em que se utiliza desse fármaco para tratamento²⁰.

Carboplatina foi o antineoplásico mais utilizado em associação ao paclitaxel nos pacientes do presente estudo, assim como já demonstrando em estudo anterior²¹. Garces *et al.* (2013)²², em um

estudo com 153 pacientes, avaliou a taxa de resposta, sobrevida livre de progressão, sobrevida global e toxicidade da combinação de carboplatina e paclitaxel em pacientes com câncer de colo uterino: os resultados demonstraram que a combinação paclitaxel e carboplatina é um regime aparentemente menos tóxico e praticável para o tratamento em primeira linha paliativa em pacientes com câncer de colo uterino avançado.

O uso do paclitaxel, bem como outros antineoplásicos, pode levar ao aparecimento de RAM e eventos adversos não esperados. Isso ocorre, devido à inespecificidade do paclitaxel que atinge não somente as células cancerígenas, mas sim, todas as células do nosso organismo²³.

Alteração da imunidade e anemia, seguidas por enjôo/vômito, alopecia e dor muscular e/ou articulações, foram às principais RAM que acometeram os pacientes submetidos a esta pesquisa. De fato, supressão da medula óssea, e consequente alteração hematológica como redução da imunidade e anemia, são as principais RAM ao paclitaxel verificada em outros estudos^{24,25}. As outras RAM ao paclitaxel observadas nesse estudo são também comuns, como registrado por outros autores²⁶. A alopecia representa uma das principais RAM ao paclitaxel e contribui para redução de qualidade de vida dos pacientes submetidos a esse tratamento²⁷.

Os efeitos adversos ao paclitaxel observados nos participantes do presente estudo foram também apresentados em revisão sistemática, mostrando a possibilidade de serem considerados como RAM ao paclitaxel²⁶. Outro fator desencadeante de RAM e efeitos adversos podem ser as doenças já apresentadas pelos pacientes antes da submissão ao tratamento com paclitaxel e os fármacos utilizados para as tratarem. No presente estudo, as principais delas foram diabetes e hipertensão e os principais fármacos utilizados foram losartana e hidroclorotiazida. Ambas as doenças são encontradas frequentemente na população, o que reflete os resultados aqui encontrados e também a alta taxa de utilização de losartana e hidroclorotiazida²⁸. Além disso, a associação com outros antineoplásicos pode também, favorecer o aparecimento de RAM^{29,30}.

Conclusão

Com base nos resultados do presente estudo, conclui-se que as RAM ao paclitaxel em pacientes oncológicos do Hospital das Clínicas Samuel Libânio foram as descritas em literatura, o que é o esperado no tratamento com esse fármaco e inerentes ao tratamento com antineoplásicos.

Referências

- Ozols RF, Bundy BN, Greer BE, Fowler JM, Clarke-Pearson D, Burger RA, et al. Phase III trial of carboplatin and paclitaxel compared with cisplatin and paclitaxel in patients with optimally resected stage III ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol.* 2003;21:3194–20.
- Bishop JF, Dewar J, Toner GC, Smith J, Tattersall MH, Olver IN, et al. Initial paclitaxel improves outcome compared with CMFP combination chemotherapy as front-line therapy in untreated metastatic breast cancer. *J Clin Oncol.* 1999;17:2355–64.
- Socinski MA. Cytotoxic chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer: a review of standard treatment paradigms. *Clin Cancer Res.* 2004;10:4210s–4s
- Zhang D, Yang R, Wang S, Dong Z. Paclitaxel: new uses for an old drug. *Drug Des Devel Ther.* 2014;8:279-284.
- Stage TB, Bergmann TK, Kroetz DL. Clinical Pharmacokinetics of Paclitaxel Monotherapy: An Updated Literature Review. *Clin Pharmacokinet.* 2018;57(1):7-19.
- Weaver BA. How Taxol/ paclitaxel kills cancer cells. *Mol. Biol. Cell.* 2014; 25(18):2677 – 2890.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION. The Importance of pharmacovigilance: safety monitoring of medicinal products. Geneva: World Health Organization, 2002.
- Chou R, Aronson N, Atkins D, et al. AHRQ series paper 4: assessing harms when comparing medical interventions: AHRQ and the effective health-care program. *J Clin Epidemiol.* 2010;63(5):502-512.
- Bertolazzi LG, Lanza MVC, Bitencourt EC, Canille RMS, Pereira LPS, Oliveira KA, et al. Incidência e caracterização de reações adversas imediatas à infusão de quimioterápicos em hospital sentinela. *Arquivos de Ciências da Saúde.* 2015;22(3):84-90.
- Sidney KMM, Romeu GA, Pinheiro CG. Estudo de reações adversas ao paclitaxel em pacientes com câncer de mama em um hospital de referência. *Rev. Bras. Farm. Hosp. Serv. Saúde.* 2017;8(1):37 – 42.
- Simão DAS, Murad M, Martins C, Fernandes VC, Captein KM, Teixeira AL. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: review for clinical practice. *Rev. Dor.* 2015;16(3):215-220.
- Tsintsadze N, Samnidze L, Beridze T, Tsintsadze M, Tsintsadze N. Safety of patients--actual problem of modern medicine (review). *Georgian Med News.* 2011;(198):67-71.
- Menon SZ, et al. Reações Adversas a Medicamentos (RAMs). *Saúde em Revista,* 2005;7(16):71-79.
- Almeida VL, Leitão A, Reina LDCB, Montanari CA, Donnici CL. Câncer e agentes antineoplásicos ciclo-celular específicos e ciclo-celular não específicos que interagem com o DNA: uma introdução. *Quim. Nova.* 2005;28(1),118-129.
- Wanderley CW, Colón DF, Luiz JPM, et al. Paclitaxel Reduces Tumor Growth by Reprogramming Tumor-Associated Macrophages to an M1 Profile in a TLR4-Dependent Manner. *Cancer Res.* 2018;78(20):5891-5900.
- Soares EM, Riul DSS. Perfil de pacientes com câncer ginecológico em tratamento quimioterápico. *Revista Brasileira de Enfermagem.* 2010;63(4):517– 522.
- Balsanelli ACS, Grossi SAA. Fatores preditores da esperança entre mulheres com câncer de mama durante o tratamento quimioterápico. *Revista da Escola de Enfermagem da USP.* 2016;50(6):898-904.
- Souza MVND. Novos produtos naturais capazes de atuar na estabilização de microtúbulos, um importante alvo no combate ao câncer. *Quim. Nova.* 2004;27(2):308–312.

19. Ilson DH. Advances in the treatment of gastric cancer. *Curr Opin Gastroenterol*. 2017;33(6):473-476.
20. Crombag MBS, de Vries Schultink AHM, Koolen SLW, et al. Impact of Older Age on the Exposure of Paclitaxel: a Population Pharmacokinetic Study. *Pharm Res*. 2019;36(2):33.
21. Steuer CE, Behera M, Ernani V, et al. Comparison of Concurrent Use of Thoracic Radiation With Either Carboplatin-Paclitaxel or Cisplatin-Etoposide for Patients With Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer: A Systematic Review. *JAMA Oncol*. 2017;3(8):1120-1129.
22. Garces AHI, Mora PAR, Alves FVG, Carmo CC, Grazziotin R, Fernandes ACFM et al. Carboplatina e paclitaxel em primeira linha paliativa no tratamento de câncer de colo uterino avançado ou persistente/recorrente: análise de uma série de casos do Instituto Nacional de Câncer do Brasil. *Revista Brasileira de Oncologia Clínica*. 2013;9(31):18-24.
23. Ramos FR, Jordão ISC. Deficiência de Cálcio e o Consumo Alimentar em Portadores da Síndrome da Lise Tumoral. *Cadernos UniFOA*. 2013;8(1):53-60.
24. Yuan C, Xu XH, Luo SW, et al. Which neoadjuvant chemotherapy regimen should be recommended for patients with advanced nasopharyngeal carcinoma?: A network meta-analysis. *Medicine* (Baltimore). 2018;97(34):e11978.
25. Pusceddu S, Ghidini M, Torchio M, et al. Comparative Effectiveness of Gemcitabine plus Nab-Paclitaxel and FOLFIRINOX in the First-Line Setting of Metastatic Pancreatic Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cancers* (Basel). 2019;11(4):484.
26. Mikuła-Pietrasik J, Witucka A, Pakuła M, et al. Comprehensive review on how platinum- and taxane-based chemotherapy of ovarian cancer affects biology of normal cells. *Cell Mol Life Sci*. 2019;76(4):681-697.
27. Sibaud V, Lebœuf NR, Roche H, et al. Dermatological adverse events with taxane chemotherapy. *Eur J Dermatol*. 2016;26(5):427-443.
28. Cryer MJ, Horani T, DiPette DJ. Diabetes and Hypertension: A Comparative Review of Current Guidelines. *J Clin Hypertens* (Greenwich). 2016;18(2):95-100.
29. Silva LG, Moreira MC. Grau de complexidade dos cuidados de enfermagem: readmissões hospitalares de pessoas com câncer de mama. *Rev Gaúcha Enferm*. 2018;39:1-9.
30. Riul S, Aguillar OM. Quimioterapia antineoplásica: revisão da literatura. *Rev. Min. Enf*. 1999;3(1/2): 60-67.