








# EFETOS ADVERSOS LOCORREGIONAIS DA TERAPÊUTICA ONCOLÓGICA EM MULHERES COM CÂNCER DE MAMA AVANÇADO: REVISÃO INTEGRATIVA

LOCOREGIONAL ADVERSE EFFECTS OF CANCER THERAPY IN WOMEN WITH ADVANCED BREAST CANCER: AN INTEGRATIVE REVIEW

EFFECTOS ADVERSOS LOCORREGIONALES DE LA TERAPIA ONCOLÓGICA EN MUJERES CON CÁNCER DE MAMA AVANZADO: UNA REVISIÓN INTEGRADORA

 Laylla Lara Enderson Barros<sup>1</sup>  
 Priscilla de Natale<sup>1</sup>  
 Miguir Terezinha Donoso<sup>2</sup>  
 Isabel Yovana Quispe Mendoza<sup>2</sup>  
 Amanda Damasceno de Souza<sup>3</sup>  
 Flávia Falci Ercole<sup>2</sup>  
 Giovana Paula Rezende Simino<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Universidade Federal de Minas Gerais - UFMG, Escola de Enfermagem - EE. Belo Horizonte, MG - Brasil.

<sup>2</sup>Universidade Federal de Minas Gerais - UFMG, Escola de Enfermagem - EE, Departamento de Enfermagem Básica - ENB. Belo Horizonte, MG - Brasil.

<sup>3</sup>Universidade FUMEC, Programa de Pós-Graduação em Sistemas de Informação e Gestão do Conhecimento - PPGSIGC. Belo Horizonte, MG Brasil.

**Autor Correspondente:** Giovana Paula Rezende Simino  
E-mail: gsimino@yahoo.com.br

## Contribuições dos autores:

**Análise Estatística:** Laylla L. E. Barros, Priscilla Natale, Miguir T. Donoso, Isabel Y. Q. Mendoza, Flávia F. Ercole; **Coleta de Dados:** Laylla L. E. Barros, Priscilla Natale, Isabel Y. Q. Mendoza, Amanda D. Souza; Giovana P. R. Simino; **Gerenciamento do Projeto:** Giovana P. R. Simino; **Metodologia:** Priscilla Natale, Isabel Y. Q. Mendoza; **Redação - Preparação do Original:** Laylla L. E. Barros, Priscilla Natale, Miguir T. Donoso, Isabel Y. Q. Mendoza, Amanda D. Souza, Flávia F. Ercole, Giovana P. R. Simino; **Redação - Revisão e Edição:** Miguir T. Donoso, Isabel Y. Q. Mendoza, Amanda D. Souza, Flávia F. Ercole; Giovana P. R. Simino; **Supervisão:** Amanda D. Souza.

**Fomento:** Não houve financiamento.

**Submetido em:** 18/10/2022

**Aprovado em:** 18/07/2022

## Editores Responsáveis:

 Mariana Santos Felisbino-Mendes  
 Luciana Regina Ferreira da Mata

## RESUMO

**Objetivo:** identificar os efeitos adversos locorregionais da administração da terapêutica oncológica endovenosa em mulheres com câncer de mama avançado. **Método:** revisão integrativa da literatura, que utilizou as bases de dados PubMed/MEDLINE, CINAHL, LILACS e EMBASE, sem recorte temporal, além de busca reversa dos artigos selecionados, atualizada até maio de 2022. A população contemplou mulheres com câncer de mama avançado submetidas à intervenção com terapêutica oncológica endovenosa com quimioterapia ou hormonioterapia ou anticorpo monoclonal, e o desfecho avaliou efeitos adversos locorregionais. **Resultados:** identificaram-se 2.789 estudos, e a amostra final foi composta por 8 ensaios clínicos e 1 estudo observacional retrospectivo, sendo todos estudos internacionais e publicados no período de 1986 a 2018. Predominantemente, as pacientes tinham câncer de mama em estágio IV, idade de 50 anos ou mais e múltiplas metástases. Os efeitos adversos locorregionais foram: flebite, ulceração e/ou necrose, dor, eritema e reação no local da injeção não especificada. Os estudos não trazem detalhamento do tipo de cateter venoso, osmolaridade dos fármacos e cuidados preventivos para diminuição desses efeitos adversos. **Conclusão:** as evidências desses artigos mostraram que os efeitos adversos locorregionais estão presentes em estudos de eficácia dos fármacos oncológicos em mulheres com câncer de mama avançado. No entanto, destaca-se que a segurança da administração dos fármacos oncológicos não se apresenta elucidada nessa revisão, indicando necessidade de estudos de acompanhamento dos efeitos adversos.

**Palavras-chave:** Neoplasias da Mama; Efeitos Colaterais e Reações Adversas Relacionadas a Medicamentos; Antineoplásicos; Prática Clínica Baseada em Evidências; Enfermagem.

## ABSTRACT

**Objective:** to identify the locoregional adverse effects of administering intravenous oncologic therapy in women with advanced breast cancer. **Method:** this was an integrative literature review using the PubMed/MEDLINE, CINAHL, LILACS, and EMBASE databases, without a time cut, in addition to a reverse search of the selected articles updated until May 2022. The population included women with advanced breast cancer undergoing intervention with intravenous oncologic therapy with chemotherapy, hormone therapy, or monoclonal antibody, and the outcome assessed locoregional adverse effects. **Results:** 2,789 studies were identified, and the final sample consisted of 8 clinical trials and 1 retrospective observational study, all of which were international studies published from 1986 to 2018. Predominantly, patients with stage IV breast cancer, were aged 50 years or older, and had multiple metastases. Locoregional adverse effects were phlebitis, ulceration and/or necrosis, pain, erythema, and unspecified injection site reaction. The studies did not detail the type of venous catheter, the osmolarity of the drugs, and preventive care to reduce these adverse effects. **Conclusion:** The evidence from these articles showed that locoregional adverse effects are present in efficacy research of oncologic drugs in women with advanced breast cancer. Nonetheless, the safety of administering cancer drugs is not elucidated in this review, indicating the need for follow-up studies of adverse effects.

**Keywords:** Breast Neoplasms; Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions; Antineoplastic Agents; Evidence-Based Practice; Nursing.

## RESUMEN

**Objetivo:** identificación de los efectos adversos locorregionales de la administración de la terapia oncológica intravenosa en mujeres con cáncer de mama avanzado. **Método:** revisión bibliográfica integradora, que utilizó las bases de datos PubMed/MEDLINE, CINAHL, LILACS y EMBASE, sin corte de tiempo, además de una búsqueda inversa de los artículos seleccionados, actualizada hasta mayo de 2022. La población incluyó mujeres con cáncer de mama avanzado, sometidas a intervención con terapia oncológica endovenosa con quimioterapia u hormonioterapia o anticuerpo monoclonal y el resultado evaluó los efectos adversos locorregionales. **Resultados:** se identificaron 2.789 estudios y la muestra final se compuso de ocho ensayos clínicos, un estudio observacional retrospectivo, todos estudios internacionales, publicados desde 1986 hasta 2018. Predominantemente, las pacientes tenían cáncer de mama en estadio IV, edad de 50 años o más y metástasis múltiples. Los efectos adversos locorregionales fueron flebitis, ulceración y/o necrosis, dolor, eritema y reacción en el lugar de la inyección no especificada. Los estudios no detallan el tipo de catéter venoso, la osmolaridad de los fármacos y los cuidados preventivos para reducir estos efectos adversos. **Conclusión:** las pruebas

## Como citar este artigo:

Barros LLE, Natale P, Donoso MT, Mendoza IYQ, Souza AD, Ercole FF, Simino GPR. Efeitos adversos locorregionais da terapêutica oncológica em mulheres com câncer de mama avançado: revisão integrativa. REME - Rev Min Enferm. 2022[citado em \_\_\_\_\_];26:e-1470. Disponível em: \_\_\_\_\_  
DOI: 10.35699/2316-9389.2022.40564

*de estos artículos mostraron que los efectos adversos locorregionales están presentes en los estudios de eficacia de los fármacos oncológicos en mujeres con cáncer de mama avanzado. Sin embargo, cabe destacar que la seguridad de la administración de los fármacos contra el cáncer no se dilucida en esta revisión, lo que indica la necesidad de realizar estudios de seguimiento sobre los efectos adversos.*

**Palabras clave:** Neoplasias de la Mama; Efectos Colaterales y Reacciones Adversas Relacionados con Medicamentos; Antineoplásicos; Práctica Clínica Basada en la Evidencia; Enfermería.

## INTRODUÇÃO

No mundo, o câncer de mama feminino está entre as neoplasias malignas mais incidentes, com 2,1 milhões de casos, o que corresponde a 11,6% do total de cânceres.<sup>1</sup> No Brasil, a incidência anual de câncer de mama é de 66.280 mil casos.<sup>2</sup> No período de 2005 a 2014, observou-se uma queda nas estimativas nacionais de sobrevida, de 76,9% para 75,2%.<sup>3-4</sup> Essa queda se justifica pelo acesso tardio ao diagnóstico e tratamento, culminando em prognóstico desfavorável em decorrência dos estádios avançados.<sup>3,4</sup>

O câncer de mama avançado compreende os estádios III e IV,<sup>5</sup> nos quais os tumores primários são maiores que 5 cm e podem se estender para a parede torácica, pele, linfonodos e órgãos a distância.<sup>6</sup> Os tumores são classificados pelo tipo histológico, grau de diferenciação, expressões de antígenos e receptores hormonais.<sup>7</sup> Clinicamente, as massas tumorais são visíveis ou palpáveis e acompanhadas de hiperemias, retrações da pele, inversão do mamilo e outras alterações que prejudicam a qualidade de vida das mulheres.<sup>7</sup>

O câncer de mama avançado está presente em diagnósticos tardios, assim como em mulheres com recidivas.<sup>8,9</sup> O tratamento do câncer de mama em estádios avançados depende do local onde a doença se iniciou e da extensão de sua disseminação, devendo se iniciar logo após o diagnóstico.<sup>9</sup> Ainda, a existência de fatores relacionados à idade, a comorbidades, ao tipo histológico e a procedimentos cirúrgicos podem orientar o tipo de tratamento.<sup>8,9</sup>

Existem dois tipos de tratamento: a terapêutica locorregional, que pode ser cirúrgica ou radioterápica; e a sistêmica, realizada por meio de fármacos oncológicos que compreendem quimioterapia antineoplásica, hormonioterapia e anticorpos monoclonais.<sup>8,9</sup> Atualmente, os fármacos são tratamentos eficazes para tumores sólidos, incluindo o estágio avançado, sendo que as vias de administração mais comuns são oral e endovenosa.<sup>9,10</sup> Apesar de sua eficácia e segurança, os fármacos podem desencadear efeitos adversos sistêmicos e locorregionais, sendo necessário que o enfermeiro estabeleça cuidados

de Enfermagem específicos para a manutenção da qualidade de vida das mulheres no que concerne à prevenção ou à minimização dos efeitos adversos.<sup>8-10</sup>

A exposição das mulheres com câncer em estágio avançado aos fármacos oncológicos é maior quando comparada a pacientes em estádios iniciais da doença.<sup>9</sup> Ainda, muitas mulheres com doença avançada são submetidas a cirurgias com esvaziamento axilar linfonodal.<sup>9,10</sup> Essas condições demandam cuidados de Enfermagem para prevenir ou minimizar os efeitos adversos.<sup>11</sup>

Os efeitos adversos locorregionais compreendem flebites mecânicas e químicas causadas pela inflamação do endotélio venoso, caracterizada por dor, edema, eritema e secreção purulenta.<sup>11</sup> Pode ocorrer também infiltração e extravasamento de soluções vesicantes ou irritantes, causando palidez cutânea, diminuição da temperatura no local, queimação e alteração da sensibilidade, podendo evoluir para lesões teciduais graves, como a necrose e prejuízo dos membros.<sup>12</sup> Esses efeitos adversos propiciam desde desconfortos leves a danos irreversíveis, assim como a descontinuidade do tratamento, levando à possível progressão da doença.<sup>11-13</sup>

O uso do cateter venoso periférico (CVP) é amplamente utilizado na prática clínica oncológica. No entanto, o tratamento oncológico é realizado em ciclos longos, o que exige a utilização de cateteres venosos centrais (CVC).<sup>12</sup> É importante salientar que as intervenções de Enfermagem direcionadas às mulheres com câncer de mama avançado devem ser pautadas nas melhores evidências. Dentre as intervenções, destacam-se a administração dos fármacos oncológicos e o estabelecimento de medidas preventivas que minimizem os efeitos adversos.<sup>12-14</sup>

A administração endovenosa dos fármacos oncológicos é privativa do enfermeiro no Brasil, devendo ser feita por Enfermagem qualificada e capacitada, com intervenções que previnam a ocorrência de efeitos adversos locorregionais.<sup>15</sup> A segurança na administração dos fármacos compreende a verificação do protocolo de tratamento, o preparo do fármaco, o cálculo de dosagens e a identificação correta do paciente e de suas condições clínicas, incluindo a rede venosa.<sup>14,16</sup> É imprescindível a criação de estratégias que reduzam as falhas na administração do fármaco oncológico e minimizem os efeitos adversos causados pelo tratamento.<sup>14,16</sup>

Ressalta-se que os efeitos adversos decorrentes do tratamento do câncer avançado trazem prejuízos às mulheres no âmbito físico e emocional.<sup>11</sup> Acredita-se que as evidências científicas mostradas neste estudo possam subsidiar a prática profissional do enfermeiro no que se refere à prevenção e ao reconhecimento precoce dos efeitos locorregionais adversos relacionados à administração

de quimioterápicos em mulheres com câncer de mama avançado.

Sendo assim, o presente estudo tem como objetivo identificar os efeitos adversos locorregionais da administração da terapêutica oncológica endovenosa em mulheres com câncer de mama avançado.

## MÉTODO

Trata-se de uma revisão integrativa (RI) da literatura. Esse tipo de revisão permite análise, síntese e atualização de estudos relevantes sobre uma temática de interesse. Por meio desse método de pesquisa, é possível reunir evidências científicas para responder a um problema de pesquisa, assim como indicar lacunas existentes para a realização de futuros estudos. A presente revisão seguiu seis etapas: 1) identificação do tema e questão de pesquisa; 2) estabelecimento de critérios para inclusão e exclusão de estudos/amostragem e busca na literatura; 3) definição das informações a serem extraídas das publicações selecionadas/sua categorização; 4) avaliação dos artigos incluídos na RI; 5) interpretação dos resultados; 6) síntese do conhecimento.<sup>17</sup>

A fim de orientar a formulação da questão de pesquisa, seguiram-se os componentes do acrônimo “PIO”, no qual cada letra representa um componente da questão: P - mulher com câncer de mama avançado/metastático/paliativo; I - administração de terapêutica oncológica endovenosa com quimioterapia ou hormonioterapia ou anticorpo monoclonal; e O - efeitos adversos locorregionais.<sup>18</sup>

A pergunta construída para orientar este estudo foi: Quais os efeitos adversos locorregionais da administração de terapêutica oncológica endovenosa com quimioterapia ou hormonioterapia ou anticorpo monoclonal em mulheres com câncer de mama avançado? Os seguintes critérios de inclusão foram adotados: estudos clínicos randomizados (ECR) e estudos observacionais em português, inglês ou espanhol que incluíssem pacientes do sexo feminino com câncer de mama avançado (estádio III e IV), com idade igual ou superior a 18 anos, submetidas à terapêutica endovenosa com quimioterapia ou hormonioterapia ou anticorpo monoclonal, sem recorte temporal e que relatem efeitos adversos locorregionais. Foram excluídos estudos de revisões de literatura, estudos de caso, estudo transversal, estudos qualitativos e aqueles que tiveram como desfecho apenas os efeitos sistêmicos provocados pela quimioterapia, hormonioterapia e anticorpo monoclonal ou que não diferenciavam os efeitos sistêmicos dos efeitos locorregionais.

O levantamento das publicações indexadas foi realizado em novembro de 2020 e atualizado até maio de 2022. As bases de dados pesquisadas para a identificação de estudos potencialmente elegíveis foram: CINAHL (*Cumulative Index to Nursing and Allied*), MEDLINE/PubMed (*Medical Literature Analysis and Retrieval System Online*); LILACS (Literatura LatinoAmericana em Ciências da Saúde) e EMBASE (*Excerpta Medica data-BASE*). As estratégias de busca podem ser visualizadas na Tabela 1.

Tabela 1 - Estratégia de busca em bases de dados. Belo Horizonte, MG, novembro, 2021

Base	Estratégia de busca
PUBMED	(Antineoplastic Agents / adverse effects* OR Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions OR Antineoplastic Combined Chemotherapy Protocols / adverse effects* OR Phlebitis OR Cellulitis OR Necrosis OR Exanthema OR Pain OR Pain Management OR Cancer Pain OR Breast Cancer Lymphedema OR Disease Progression OR Vascular System Injuries) AND (Breast Neoplasms) AND (Palliative Care OR Palliative Medicine OR Hospice and Palliative Care Nursing OR Neoplasm Metastasis)
EMBASE	((('breast tumor' OR 'inflammatory breast cancer'/exp OR 'triple negative breast cancer'/exp) AND 'chemotherapy'/exp OR 'palliative therapy'/exp) AND 'adverse drug reaction'/exp AND 'breast tumor'/exp AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR meta analysis]/lim OR [controlled clinical trial]/lim OR [randomized controlled trial]/lim)) AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim) AND # (('breast tumor' OR 'inflammatory breast cancer'/exp OR 'triple negative breast cancer'/exp) AND chemotherapy'/exp OR 'palliative therapy'/exp) AND 'adverse drug reaction'/exp AND 'breast tumor'/exp AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim OR [controlled clinical trial]/lim OR [randomized controlled trial]/lim)
CINAHL	(Breast Neoplasms AND Drug Therapy OR Drug Therapy, Combination OR Chemotherapy, Cancer OR Antineoplastic Agents) AND (Palliative Care OR Hospice and Palliative Nursing OR Neoplasm Metastasis) AND (Medication Side Effects (Saba CCC) OR Phlebitis OR Cellulitis OR Necrosis OR Exanthema OR Pain OR Disease Exacerbation)
LILACS	“cancer de mama” [palavras] AND “quimioterapia” [palavras] AND ( ( ( ( “efeito adverso no local de injeção” OR “efeito adverso no local de injecao/” OR “efeito adverso no local de injecao/co” OR “efeito adverso no local de injecao/ve” ) OR “reação” ) OR “extravasamento” ) OR “flebite” ) OR “edema” ) OR “cuidados de enfermagem” [palavras]

Fonte: elaborada pelos pesquisadores (autoria própria).

A seleção e a inclusão dos estudos foram realizadas por dois avaliadores, de maneira independente. Os artigos em duplicata nas diferentes bases de dados foram identificados por meio do programa *Excel*. Na sequência, foi realizada leitura dos estudos em duas fases (fase 1: título/resumo, e fase 2: artigo na íntegra). As discordâncias para atendimento do objetivo foram avaliadas por um terceiro revisor. Foi realizada uma busca reversa a partir dos artigos selecionados. A aquisição dos artigos na íntegra foi realizada no Portal Capes, serviço de Comutação Bibliográfica entre Bibliotecas (COMUT) (<http://comut.ibict.br>) e solicitação direta aos autores via *ResearchGate* (<https://www.researchgate.net>) e e-mail. Salienta-se que alguns estudos não foram encontrados, apesar dos esforços mencionados.

A extração dos dados foi realizada por dois pesquisadores de forma independente, e as inconsistências foram reavaliadas por um terceiro pesquisador. Utilizou-se um formulário próprio construído pelas pesquisadoras, contendo as seguintes informações: 1) caracterização dos estudos quanto à autoria, ao desenho metodológico, ao idioma, à abrangência do estudo, ao tamanho da amostra, ao fármacos utilizados, à via de administração, ao nível de evidência e ao grau de recomendação; 2) caracterização dos participantes do estudo quanto à idade, ao estágio, à capacidade funcional, aos tratamentos, à presença de metástase e ao instrumento utilizado para avaliação dos efeitos adversos; 3) desfechos primários: dor, flebite, celulite, descamação, necrose, exantema, linfedema ou outro sinal e sintoma advindo da administração da terapêutica oncológica.

A avaliação do risco de viés dos estudos incluídos foi realizada por três autoras, tendo sido utilizados instrumentos de avaliação crítica do Instituto Joanna Briggs (IJB) para ECR<sup>19</sup> e estudos observacionais<sup>20</sup>. A avaliação para ECR inclui 13 componentes;<sup>19</sup> a avaliação para estudos observacionais compreende *checklist* com 10 componentes.<sup>20</sup>

Determinou-se o risco de viés da seguinte maneira: a) baixo risco de viés, se os estudos alcançassem mais de 70% de classificação “sim”; b) risco moderado de viés, se os escores “sim” estivessem entre 50 e 69%; e c) alto risco de viés, se a pontuação “sim” fosse inferior a 49%.<sup>21</sup>

Para a avaliação da evidência advinda do estudo e o grau de recomendação, foi utilizado um *guideline* da *Johns Hopkins University/School of Nursing*.<sup>22</sup>

## RESULTADOS

Na busca eletrônica, foram identificados 2.789 artigos, dos quais 9 foram selecionados<sup>23-31</sup> para a amostra final. O fluxograma completo, desde a busca até a seleção final dos estudos, pode ser visualizado na Figura 1.

Na amostra, identificaram-se 8 ensaios clínicos randomizados (ECR)<sup>23-29,31</sup> em diferentes fases (88,9%) e 1 estudo observacional (11,1%)<sup>30</sup>, sendo que todos foram publicados no período de 1986 a 2018, totalizando 1.390 mulheres com câncer de mama avançado submetidas a tratamento com terapêutica oncológica endovenosa, nos nove estudos da amostra final. Em sua maioria, esses estudos foram desenvolvidos por autores médicos e outros pesquisadores da área da saúde, com objetivo primário de avaliar a eficácia da terapêutica oncológica administrada na sobrevida e tempo livre de progressão da doença e, assim como identificar os efeitos adversos do tratamento. Não foram encontrados estudos realizados por enfermeiros abordando o cuidado de Enfermagem na administração dos fármacos. O idioma utilizado foi o inglês e a Europa sediou a maioria dos estudos. Diversos fármacos foram utilizados nas participantes dos estudos, sendo a via intravenosa a mais utilizada. Salienta-se que um estudo utilizou os mesmos fármacos com braços de intervenções com doses diferentes. O detalhamento das características dos estudos pode ser visualizado na Tabela 2.

Na Tabela 3, são apresentados dados referentes às características das mulheres do estudo, havendo predominância de mulheres com 50 anos de idade ou mais, baixa capacidade funcional, utilização de tratamento prévio por fármacos oncológicos e tratamento concomitante, sendo todas elas classificadas no estágio IV, com diversos sítios de metástase. A capacidade funcional das mulheres foi avaliada por meio das escalas Zubrod<sup>23,27,31</sup> e ECOG<sup>24,26,29,30</sup> e pelo índice de Karnofsky.<sup>25,28</sup> Os instrumentos utilizados para mensurar os efeitos adversos foram Critérios de Terminologia Comum para Eventos Adversos (CTCAE)<sup>28-31</sup> e a escala *Toxicity grading scale (TGS)*.<sup>23,26</sup>

Os efeitos adversos presentes nos estudos incluídos foram: reação no local da injeção não especificada, flebite, ulceração e/ou necrose, dor no local e eritema, sendo atribuídos aos diversos fármacos e suas associações.<sup>23-31</sup>

A reação no local da injeção não especificada foi relatada em decorrência do uso dos fármacos docetaxel, mitomicina + vimblastina, trastuzumabe + paclitaxel com ou sem everolimus, vinflunine, ciclofosfamida, melfalano, mitomicina c, tiotepa, cisplatina e carboplatina no total de 75 mulheres (4,4%).<sup>25,29,31</sup> As flebites foram associadas aos fármacos bisantreno, docetaxel, mitomicina + vimblastina, vinorelbina + cisplatina, gencitabina + cisplatina e identificadas em 22 mulheres (2,7%) do número total de mulheres.<sup>23,27,30</sup> A ulceração e/ou necrose esteve presente em 16 mulheres (1,2%)<sup>25,26,29</sup> e foi relacionada ao uso de medicamentos como docetaxel, a mitomicina + vimblastina, a doxorubicina + ciclofosfamida, epirubicina

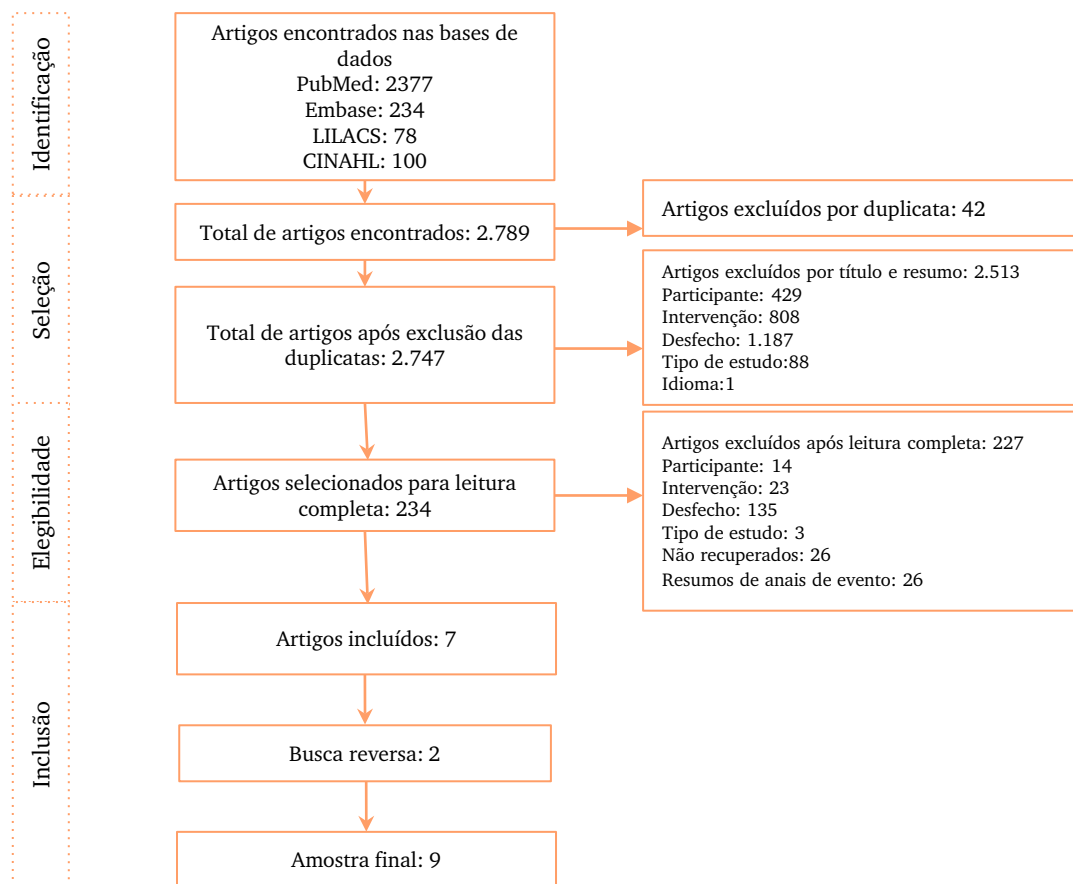


Figura 1 - Fluxograma dos estudos incluídos. Belo Horizonte, MG, Maio, 2022

e ciclofosfamida, epirrubicina, vinorelbina + epirrubicina, doxorrubicina, bertozemibe e piridoxina. A dor no local da injeção foi verificada quando se utilizou os fármacos fluoracil + doxorrubicina + ciclofosfamida + dexrazoxano e ocorreu em cinco mulheres (0,9%).<sup>24</sup> O eritema estava associado aos fármacos doxorrubicina lipossomal, bortezomibe e piridoxina, ocorrendo em uma mulher (7,7%).<sup>28</sup>

A avaliação crítica da qualidade metodológica dos estudos selecionados evidenciou que dos ECR, a maioria apresentou risco de viés moderado,<sup>23,24,26,27,31</sup> dois apresentaram risco baixo<sup>24,29</sup> e um apresentou risco alto.<sup>28</sup> A fragilidade metodológica se apresentou principalmente para os itens de mascaramento dos participantes, investigadores e avaliadores dos resultados. O estudo observacional foi avaliado como baixo risco de viés,<sup>30</sup> e sua fragilidade metodológica está presente nos itens de identificação dos fatores de confusão e estratégias para diminuí-los, assim como na descrição da combinação de casos e controles. O detalhamento da avaliação está apresentado na Tabela 4.

## DISCUSSÃO

Esta revisão possibilitou a identificação dos efeitos adversos locorregionais em mulheres com câncer de mama avançado e a utilização de instrumentos para a avaliação desses efeitos. Além disso, foi evidenciada a associação dos efeitos adversos aos fármacos utilizados na terapêutica oncológica. A avaliação da capacidade funcional das mulheres também foi foco de estudo nos artigos da amostra. Os artigos incluídos nesta revisão foram avaliados em relação à qualidade metodológica. Ressalta-se o ineditismo desta revisão da literatura voltada à identificação dos efeitos adversos locorregionais em mulheres com câncer de mama em estádios avançados.

São poucos os estudos de revisão de literatura que trazem dados referentes aos efeitos adversos locorregionais consequentes da administração de quimioterápicos em mulheres com câncer de mama avançado. Um estudo que abordou a eficácia e a toxicidade da doxorrubicina em mulheres com câncer de mama avançado<sup>32</sup> apenas

Tabela 2 - Caracterização dos estudos segundo autoria, ano de publicação, desenho metodológico, idioma, origem geográfica, abrangência institucional, amostra, fármacos estudados, via de administração, nível de evidência e grau de recomendação. Belo Horizonte, MG, novembro de 2021

ID	Autor/ Ano	Desenho	Idioma/ origem	MC	N total	Comparação de Fármacos	Via	NE	GR
1 <sup>23</sup>	F. A. Holmes <i>et al.</i> 1986	ECR Fase NR	Inglês América do Norte	NR	76	a) 300 mg / m <sup>2</sup> de Bisantreno em 1000 ml de D5W. b) 80 mg / m <sup>2</sup> de Bisantreno em 500 ml D5W.	IV	1B	A
2 <sup>24</sup>	S. M. Swain <i>et al.</i> 1997	ECR Fase NR	Inglês América do Norte	Sim	534	1. a) Fluorouracil, doxorubicina e ciclofosfamida + Dexrazoxano b) Fluorouracil, doxorubicina e ciclofosfamida + Placebo 2. a) Fluorouracil, doxorubicina e ciclofosfamida + Dexrazoxano b) Fluorouracil, doxorubicina e ciclofosfamida + Placebo	IV	1B	A
3 <sup>25</sup>	J.M. Nabholz <i>et al.</i> 1999	ECR Fase III	Inglês Europa América do Norte África	Sim	392	a) Docetaxel (n=203) b) Mitomicina e vimblastina (n=189)	IV	1B	A
4 <sup>26</sup>	S. Chan <i>et al.</i> 2004	ECR Fase III	Inglês/ Europa	Sim	160	a) Doxorubicina (Myocet) e e ciclofosfamida (n=80) b) epirubicina e ciclofosfamida (n=80)	IV	1B	A
5 <sup>27</sup>	B. Ejlertsen <i>et al.</i> 2004	ECR Fase III	Inglês Europa	Sim	387	a) Epirubicina (n = 194) b) Vinorelbina e epirubicina (n=193)	IV	1B	A
6 <sup>28</sup>	W. J. Irvin <i>et al.</i> 2010	ECR Fase II	Inglês América do Norte	Não	13	a) Doxorubicina lipossomal, bortezomibe e piridoxina	IV E VO	2B	B
7 <sup>29</sup>	S. A. Hurvitz <i>et al.</i> 2016	ECR Fase III	Inglês Interconti- nental*	Sim	719	a) Everolimus, trastuzumab e paclitaxel n=46 b) Placebo, trastuzumab e paclitaxel n=27	a) VO e IV b) VO e IV	1B	A
8 <sup>30</sup>	J. Wang <i>et al.</i> 2017	Observa- cional	Inglês Ásia	Não	48	a) Vinorelbina e cisplatina (n=22) b) Gencitabina e cisplatina (n=26)	IV	1B	A
9 <sup>31</sup>	J. Cortes <i>et al.</i> 2018	ECR Fase III	Inglês Europa	Sim	594	a) Vinflunine (n= 298) b) Agente alquilante (ciclofosfamida oral ou iv, melfalana oral ou iv, mitomicin C, tiotepa, cisplatina ou carboplatina) (n=296).	a) IV b) IV ou VO	1B	A

Legenda ID: identificação do estudo, ECR: ensaio clínico randomizado, ECA: ensaio clínico aberto, MC: multicêntrico; n: tamanho da amostra, NR: não relatado, adm: administração; Via: via de administração; IV: intravenoso, NE: nível de evidência, D5W: soro glicosado, VO: via oral; GR: Grau de recomendação

\*África, Ásia, América do Norte, América do Sul e Europa. Fonte: elaborada pelos pesquisadores (autoria própria).

Fonte: elaborada pelos pesquisadores (autoria própria)

cita a necessidade da descontinuação do tratamento de um paciente por reação à infusão e do aumento da ocorrência de extravasamento em decorrência do tamanho dos lipossomos da doxorubicina. Outro estudo analisa dois ECRs multicêntricos realizados com 349 mulheres com câncer metastático de mama, relatando que uma das toxicidades relacionadas ao tratamento foi a dor no local da injeção; porém, não traz os dados quantitativos.<sup>33,34</sup>

Nesta revisão, todas as pesquisas<sup>23-31</sup> continham protocolos quimioterápicos em poliquimioterapia, retratando a prática clínica. Os protocolos com múltiplos fármacos têm o objetivo de provocar morte celular das neoplasias malignas por diferentes mecanismos de ação, assim como combater o crescimento desordenado das células.<sup>8-10</sup> Em contrapartida, a poliquimioterapia também amplia a diversidade e a intensidade dos efeitos adversos, incluindo

Tabela 3 - Dados sociodemográficos e clínicos. Belo Horizonte, MG, novembro, 2021

ID	Idade média	Estádio	Capacidade Funcional	Tratamentos prévios	Tratamento concomitante	Metástase
1 <sup>23</sup>	a) 50 b) 51	IV	Zubrod 0 a 3; Expectativa de vida de 8 semanas;	-Quimioterapia -Hormonioterapia - Cirurgia NR	NR	Sim. a) Visceral (n=67), osso (n=22) e tecidos moles (n=11). b) Visceral (n=54), osso (n=31) e tecidos moles (n=20)
2 <sup>24</sup>	1. a)58 b) 56 2. a) 56 b) 59,5	IIIB ou IV	ECOG 0 a 2	-Hormonioterapia -Radioterapia - Cirurgia NR	NR	Sim. 1.a) Visceral (n=126), osso (n=31) e tecidos moles (n=10). b) Visceral (n=138), osso (n=28) e tecidos moles (n=15). 2. a) Visceral (n=52), osso (n=22) e tecidos moles (n=7). b) Visceral (n=67), osso (n=27) e tecidos moles (n=9)
3 <sup>25</sup>	a) 51 b) 52	IV	Índice de Karnofsky >_60	-Quimioterapia -Hormonioterapia -Cirurgia NR	-dexametasona, -antiemético	Sim. a) Tecidos moles (n=17), osso (n=116), vísceras (n=153) e fígado (n=102). b) Tecidos moles (n=18), osso (n=122), vísceras (n=138) e fígado (n=88)
4 <sup>26</sup>	a) 54 b) 54	IV	ECOG 0 a 2; Expectativa de vida de >_3 meses.	-Quimioterapia -Hormonioterapia -Radioterapia - Cirurgia NR	Não	Sim, NR. a) NOE 1-2 (n=58); >_3 (n=22). b) NOE 1-2 (n=57); >_3 (n=23)
8 <sup>27</sup>	a) 55 b) 55	IV	ECOG 0 a 2	-Quimioterapia -Hormonioterapia -Radioterapia -Cirurgia NR	NR	Sim, NR. a) NOE 1 (n=84); 2 (n=72) >_3 (n=38). b) NOE 1 (n=79); 2 (n=68) >_3 (n=46)
6 <sup>28</sup>	13	IV	Índice de Karnofsky >_60; Expectativa de vida ≥ 3 meses	NR	-Anticoncepcivo hormonal; -Ondansetrona; -Ranitidina; -Dexametasona; -Difenidramina; -Outros antieméticos	Sim. Fígado (n=11); pulmão (n=10); osso (n=9); linfonodos (n=3); outros (pele, peritônio) (n=2)
7 <sup>29</sup>	a)54 b)52	IV	ECOG igual 0 ou 1	-Hormonioterapia	NR	Sim a) Visceral (n=338), fígado (n=177), pulmão (n=217), fígado e pulmão (n=72) e osso (n=210). b) Visceral (n=169), fígado (n=110), pulmão (n=103), fígado e pulmão (n=51) e osso (n=117)
8 <sup>30</sup>	a) 48 b) 49	IV	ECOG: 0 a 2. Sobrevida prevista de mais de 3 meses	-Mastectomia radical ou modificada - Quimioterapia	-Ácido zoledrônico IV -Quimioterapia -Terapia antiemética com receptor 5-HT3 antagonistas	Sim. a) Linfonodos ou tecidos moles (n=8), parede torácica (n=3); pulmão (n=12); fígado (n=5); osso (n=8) e cérebro (n=1). b) Linfonodos ou tecidos moles (n=10), parede torácica (n=4); pulmão (n=13); fígado (n=7) e osso (n=11)
9 <sup>31</sup>	a) 58 b) 57	IV	ECOG: 0 a 2	-Radioterapia -Anticorpo monoclonal -Quimioterapia -Hormonioterapia	-Antiemético; -Laxantes; -Fatores estimuladores de colônias e eritropoietina	Sim. a) Visceral (n=248), fígado (n=171), pulmão (n=106) e osso (n=208). b) Visceral (n=244), fígado (n=169), pulmão (n=121) e osso (n=214)

Legenda: ECOG: escala de desempenho *Eastern Cooperative Oncologic Group*, RT: radioterapia, 5-HT3: serotonina, IV: endovenoso, FEVE: fração de ejeção ventricular esquerda em repouso, NOE: número de órgãos envolvidos; OMS: Organização Mundial da Saúde. Fonte: elaborada pelos pesquisadores (autoria própria).

Tabela 4 - Avaliação crítica metodológica dos estudos, de acordo com o instrumento de avaliação do Instituto Joanna Briggs. Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil, 2022

Questões	Ensaio Clínico									Estudo observacional	
	ID									Questões	ID
	1 <sup>23</sup>	2 <sup>24</sup>	3 <sup>25</sup>	4 <sup>26</sup>	5 <sup>27</sup>	6 <sup>28</sup>	7 <sup>29</sup>	9 <sup>31</sup>	8 <sup>30</sup>		
1. randomização verdadeira?	NC	Sim	Sim	Não	Sim	Não	Sim	Sim	1. grupos comparáveis?	Sim	
2. alocação ocultada?	Não	Sim	Não	Não	Não	Não	Sim	Não	2. caeco combinados?	NC	
3. grupos semelhantes na base?	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	NA	Sim	Sim	3. critérios semelhantes para identificar caeco?	Sim	
4. mascaramento dos participantes?	NC	Sim	Não	Não	Não	NC	Sim	Não	4. exposição medida de forma confiável?	Sim	
5. mascaramento dos investigadores intervencionistas?	NC	Sim	Não	Não	Não	Não	Sim	Não	5. medida semelhante para caeco?	Sim	
6. mascaramento dos avaliadores dos desfechos?	NC	Sim	Não	Não	Não	Não	Não	Não	6. fatores de confusão identificados?	Não	
7. os grupos foram tratados de forma idêntica?	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	NA	Sim	Sim	7. estratégias para fatores de confusão?	Não	
8. acompanhamento concluído para os dois grupos?	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	NA	Sim	Sim	8. resultados avaliados com confiável?	Sim	
9. participantes analisados nos grupos randomizados? ITT?	Não	NC	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	9. período de exposição adequado?	Sim	
10. resultados medidos semelhante em ambos os grupos?	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	NA	Sim	Sim	10. análise estatística apropriada?	Sim	
11. resultados medidos de forma confiável?	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	-	-	
12. análise estatística apropriada?	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	-	-	
13. desenho metodológico adequado?	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	-	-	
Total de Sim (%)	53,8	92,0	69,2	61,5	69,2	25,0	92,0	69,2	-	70,0	
Classificação do Risco	M	B	M	M	M	A	B	M	-	A	

Legenda: NA: Não se aplica, NC: Não está claro; A: Risco Alto; M: Risco Moderado; B: Risco Baixo; CaeCO: Caso e Controle.

os locorregionais. Em função disso, as terapêuticas oncológicas são associadas para melhora da eficácia dos tratamentos e para atenderem à segurança do paciente.<sup>8-10</sup>

A composição química dos fármacos oncológicos pode ser prejudicial à rede venosa, principalmente aos tecidos adjacentes quando os fármacos são extravasados.<sup>9,10,13</sup> O prejuízo pode ocorrer em função do extravasamento, no qual os fármacos vesicantes têm a capacidade de provocar lesões ulcerativas, necrosantes e que podem levar à incapacidades físicas.<sup>9,10,13</sup> Os fármacos irritantes podem causar eritema, dor, edema e alterações da coloração da pele. Essas condições podem interferir na qualidade de vida das mulheres e até interromper o tratamento.<sup>9,10,13</sup>

Os instrumentos<sup>35,36</sup> utilizados nos artigos para avaliação dos efeitos locorregionais da infusão foram Critérios de Terminologia Comum para Eventos Adversos (CTCAE)

<sup>25-27,29,31</sup> e *Toxicity grading scale (TGS)*<sup>23,27</sup>, ambos adequados para a avaliação dos efeitos adversos. O CTCAE foi desenvolvido pelo Instituto Nacional do Câncer dos Estados Unidos e várias vezes revisado, sendo amplamente utilizado na literatura para avaliação dos efeitos adversos relacionados aos tratamentos para todos os sistemas orgânicos, incluindo a pele e tecidos adjacentes (gradua os efeitos de 1 a 5). O TGS foi construído pela Organização Mundial da Saúde em 1979 com o objetivo de padronizar as reações relacionadas ao tratamento oncológico. A TGS classificou os efeitos adversos no tecido cutâneo entre o grau 0 — em que nenhuma alteração cutânea ocorre no local de infusão do quimioterápico — e o grau 4 — quando acontece necrose tecidual.

Em três ECRs,<sup>25,29,31</sup> as reações no local da injeção foram não especificadas quanto às suas características,

apenas relatadas como reações locais presentes. A associação dessas reações ocorreu em protocolos com fármacos irritantes pertencentes às classes dos alquilantes, derivados da mecloretamina e de fármacos vesicantes pertencentes às classes farmacológicas dos alcalóides da vinca e taxanos.<sup>25,29,31</sup> Nos protocolos também estão associados fármacos classificados como não irritantes e não vesicantes pertencentes à classe dos anticorpos monoclonais.<sup>25,29,31</sup>

As flebites foram relatadas em estudos com fármacos vesicantes pertencentes à classe dos alcalóides da vinca, antraciclina e antibióticos antitumorais, e fármacos irritantes pertencentes à classe farmacológica dos alcalóides e alquilantes.<sup>23,27,30</sup> Dois estudos<sup>23,30</sup> atribuíram a flebite ao uso do CVP sem detalhamentos do tipo de cateter periférico, condições da rede venosa, osmolaridade e velocidade de infusão dos fármacos. As flebites são caracterizadas por processos inflamatórios e dolorosos da rede venosa, propiciados por microextravasamentos, osmolaridade do fármaco e velocidade de infusão.<sup>37</sup>

O CVP não é recomendado para a infusão contínua de medicamentos vesicantes, pois a flebite, as infiltrações e os extravasamentos são os principais efeitos adversos relacionados à infusão dos medicamentos oncológicos endovenosos.<sup>37,38</sup> A *Oncology Nursing Society* (EUA) e a Agência Nacional de Vigilância Sanitária recomendam o CVC para administração de fármacos vesicantes.<sup>37,38</sup> O manuseio do CVC requer conhecimento e monitorização constante pela equipe de Enfermagem para que seja possível evitar os efeitos adversos.<sup>37,38</sup>

Nota-se que a dor no local da injeção foi relatada em apenas um estudo, que utilizou os fármacos pertencentes à classe dos antimetabólitos, alquilantes e antibiótico antitumoral com propriedades vesicantes.<sup>24</sup> O eritema foi relatado também em apenas um estudo, que utilizou os fármacos irritantes das classes alcalóide da vinca e inibidores de proteossoma.<sup>28</sup>

Já as ulcerações e necroses foram relatadas em ensaios clínicos com protocolos vesicantes<sup>25,26,29</sup> em fármacos pertencentes às classes dos taxanos, antibióticos antitumorais, alquilantes, inibidor de proteossoma, alcaloide da vinca associados à fármacos irritantes da classe dos alquilantes. A ulceração e/ou necrose é um efeito adverso locorregional grave, impactante e que impede que o tratamento imunossupressor prossiga até que a lesão esteja cicatrizada. Essas lesões podem causar dor, infecções e sangramentos, assim como a progressão da doença.<sup>11,37</sup>

A dor e eritema foram os efeitos adversos com menores frequências nos estudos.<sup>24,28</sup> Verifica-se uma falta de similaridade entre as avaliações dos efeitos adversos entre os estudos, uma vez que flebites, ulcerações e necroses

são efeitos adversos, acompanhados clinicamente pelo relato de dor e eritema nas mulheres.

Apenas dois estudos detalharam que as mulheres que apresentaram reação no local da injeção não especificada<sup>29,31</sup> e ulceração e/ou necrose<sup>29</sup> foram submetidas à mastectomia e ao esvaziamento da cadeia linfonodal. Essa cirurgia impede a utilização de um ou ambos membros superiores para a administração periférica de fármacos oncológicos, o que torna a paciente ainda mais vulnerável a efeitos adversos, em decorrência da sobrecarga da rede venosa.<sup>4,6</sup>

Para análise da capacidade funcional das mulheres, utilizou-se a escala ECOG (Zubrod), validada pela Organização Mundial da Saúde. A Escala de Karnofsky utiliza parâmetros comparáveis à ECOG (Zubrod).<sup>39</sup> As mulheres avaliadas em cinco estudos<sup>24,26,27,30,31</sup> obtiveram capacidade funcional avaliada pela escala de desempenho de Zubrod, que variava de 0 a 2. Essa mesma escala foi utilizada por um estudo<sup>29</sup> cujo desempenho das mulheres variava de 0 a 1, e por outro estudo que variava de 0 a 3.<sup>23</sup> As mulheres que recebem Zubrod 0 não têm evidências de sinais e sintomas relacionadas à doença; Zubrod 1 tem sinais e sintomas, mas consegue realizar atividades de vida diária preservadas; Zubrod 2 fica fora do leito mais do que 50% do tempo; e Zubrod 3 ficavam mais de 50% do tempo no leito e necessitavam de cuidados mais intensivos. As escalas de capacidade funcional podem ser utilizadas desde o diagnóstico das neoplasias. Reconhece-se que a doença avançada evidencia a necessidade de cuidados paliativos nos diversos cenários da vida do paciente, seja no hospital, em casa ou no consultório. A avaliação da capacidade funcional auxilia a equipe na tomada de decisões clínicas. Dois estudos utilizaram a escala de Karnofsky, e as pacientes tiveram escores maiores ou igual a 60%, sendo que, nesse nível, as pacientes podem precisar de cuidados básicos, mas conseguem desempenhar as atividades de vida diária.

Em todos os estudos analisados,<sup>23-31</sup> verificou-se que as avaliações da capacidade funcional permitiram visualizar que as mulheres tinham estado de saúde alterado, com capacidades funcionais que limitavam as atividades de vida diária e requerendo auxílio constante, com expectativa de vida menor que oito meses. Dessa forma, fica evidente que as terapêuticas oncológicas deveriam promover intervenções para melhora da qualidade de vida, incluindo a redução dos efeitos adversos locorregionais.<sup>4,6</sup> Porém, os estudos objetivaram analisar a sobrevida e o tempo livre de progressão da doença.

Considera-se que os efeitos adversos das mulheres em cuidados paliativos em fase final da vida devem ser abordados pelos enfermeiros, pois os sintomas decorrentes

desses efeitos causam dor, desconforto e têm impacto negativo na qualidade de vida das pacientes.<sup>23-31</sup> Por conseguinte, o cuidado de Enfermagem deve ser planejado sob uma perspectiva paliativa, preventiva e de reabilitação para a administração segura de fármacos oncológicos.<sup>40</sup>

No que tange à prática clínica dos enfermeiros, este estudo evidencia a necessidade de que sejam estabelecidas práticas e realizados estudos para prevenção dos efeitos adversos referentes à administração segura dos fármacos oncológicos. Para tal, fomenta-se a importância do conhecimento baseado em evidências científicas das propriedades farmacocinética e farmacodinâmica dos fármacos, bem como dos seus efeitos para o estabelecimento de medidas preventivas em tratamentos endovenosos.

É importante salientar que há lacuna de estudos realizados por enfermeiros que objetivam a prevenção dos efeitos adversos locorregionais. Sendo assim, enfatiza a necessidade de que enfermeiros desenvolvam novos estudos abordando os efeitos locorregionais das terapêuticas oncológicas em mulheres com câncer de mama avançado, uma vez que a maioria dos estudos da amostra foram realizados por outros profissionais da saúde.<sup>23-31</sup>

As limitações no desenvolvimento deste estudo podem ter sido a busca de estudos em apenas quatro bases de dados, o que pode ter comprometido a elegibilidade de outras pesquisas. As bases foram escolhidas pelo acesso ao Portal Capes e pela abrangência internacional e nacional de indexações de estudos na área da saúde e Enfermagem.

## CONCLUSÃO

Foram identificados, na literatura, efeitos adversos locorregionais em mulheres com câncer de mama avançado, como flebite, ulceração e/ou necrose, dor, eritema e reação no local da injeção não especificada em estudos que objetivaram avaliar a eficácia comparada de protocolos terapêuticos com foco na sobrevida e na progressão da doença.

## REFERÊNCIAS

- Huang J, Chan PS, Lok V, Chen X, Ding H, Jin Y, *et al.* Global incidence and mortality of breast cancer: a trend analysis. *Aging* (Albany, N.Y. Online). 2021[citado 2021 out. 25];13(4):5748-803. Disponível em: <https://www.aging-us.com/article/202502/pdf>
- Instituto Nacional do Câncer. ABC do câncer: Síntese de dados dos sistemas de informação. Abordagens básicas para o controle do câncer. 6ª rev. ed. Rio de Janeiro: INCA; 2020[citado 2020 jul. 08]. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files//media/document//livro-abc-6-edicao-2020.pdf>
- Instituto Nacional do Câncer. Estimativa 2020: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: Ministério da Saúde; 2019[citado 2020 jul. 10]. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files//media/document//estimativa-2020-incidencia-de-cancer-no-brasil.pdf>
- Katsura C, Ogunmwoyi I, Kankam H, Saha S. Breast cancer: presentation, investigation and management. *Br J Hosp Med (Lond)*. 2022[citado em 2022 jan. 15];83(2):1-7. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35243878/>
- National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Breast Cancer [Internet]: NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology : Breast Cancer; 2020[citado 2020 maio 8]. 4: 1-233. Disponível em: <https://www2.tri-kobe.org/nccn/guideline/breast/english/breast.pdf>
- Frasson AL, Millen E, Brenelli F, Luzzatto F, Berrettini Jr A, Cavalcante FP, *et al.*, (editores). *Doenças da Mama: guia de bolso baseado em evidências*. Rio de Janeiro: Atheneu; 2018.
- Lima EOL, Silva MM. Quality of life of women with locally advanced or metastatic breast cancer. *Rev. Gaúcha Enferm.* [Internet]. 2020[citado 2022 mar. 16]; 41:e20190292. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1590/1983-1447.2020.20190292>
- Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica. *Carcinoma de mama*. 2020[citado 2020 jul. 14];66. Disponível em: [https://sboc.org.br/images/diretrizes/diretrizes\\_pdfs/Carcinoma\\_de\\_Mama.pdf](https://sboc.org.br/images/diretrizes/diretrizes_pdfs/Carcinoma_de_Mama.pdf)
- Fisusi FA, Akala EO. Drug Combinations in Breast Cancer Therapy. *Pharm Nanotechnol*. 2019;7(1):3-23.
- Jorge JJ. Imunoterapia no tratamento do câncer. *Arq Asma Alerg Immunol*. 2019;3(2):133-8.
- Rashid N, Koh HA, Baca Hilda C, Li Z, Malecha S, Abidoye O, Masaquel A. Chemotherapy-Related Adverse Events in Patients with Metastatic Breast Cancer in an Integrated Health Care System. *J Manag Care Spec Pharm*. 2015 Oct; 21(10):863-71. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26402387/>
- Custódio CS. Injúrias vasculares relacionadas à infusão periférica de quimioterapia em mulheres com câncer de mama: estudo longitudinal. Dissertação [Mestrado em Enfermagem]. Universidade Federal de Brasília; 2016.
- Custódio CS, Goulart CB, Reis PED, Silveira RCCP, Santos BN, Silva KRM, Vasques CI. Acessos vasculares em oncologia. [place unknown: publisher unknown]; 2019. Diretrizes Oncológicas: Câncer de mama; [citado 2020 jul. 11]; 641-52. Disponível em: [https://diretrizesoncológicas.com.br/wp-content/uploads/2018/10/Diretrizes-oncol%C3%B3gicas-2\\_Parte40.pdf](https://diretrizesoncológicas.com.br/wp-content/uploads/2018/10/Diretrizes-oncol%C3%B3gicas-2_Parte40.pdf)
- Oliveira PP, Santos VEP, Bezerril MS, Andrade FB, Paiva RM, Silveira EAA. Segurança do paciente na administração de quimioterapia antineoplásica e imunoterápicos para tratamento oncológico: scoping review. *Texto Contexto Enferm*. 2019[citado 2021 nov. 10];28:1-18. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/1980-265X-TCE-2018-0312>
- Conselho Federal de Enfermagem. Resolução Cofen nº 569, 2018[citado 2022 mar. 22]. Disponível em: [http://www.cofen.gov.br/resolucao-cofen-no-0569-2018\\_60766.html/print/](http://www.cofen.gov.br/resolucao-cofen-no-0569-2018_60766.html/print/)
- Oliveira PP, Santos VEP, Bezerril MS, Andrade FB, Paiva RM, Silveira EAA. Segurança do paciente na administração de quimioterapia antineoplásica e imunoterápicos para tratamento oncológico: scoping review. *Texto Contexto Enferm*. 2019[citado 2022 mar. 22]; 28: e20180312. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1590/1980-265X-TCE-2018-0312>
- Mendes KDS, Silveira RCCP, Galvão CM. Revisão integrativa: método de pesquisa para a incorporação de evidências na saúde e na Enfermagem.

- Texto Contexto Enferm. 2008[citado em 2020 out. 15];17(4):758-64. Disponível em: <https://www.scielo.br/pdf/tce/v17n4/18.pdf>
18. Santos CMC, Pimenta CAM, Nobre MRC. The PICO strategy for the research question construction and evidence search. *Rev Latino-Am Enferm.* 2007[citado 2022 mar. 22];15(3):508-11. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0104-11692007000300023>
  19. Joanna Briggs Institute (JBI). Checklist for Randomized Controlled Trials. 2017[citado em 2021 dez. 21]. Disponível em: [https://jbi.global/sites/default/files/2019-05/JBI\\_RCTs\\_Appraisal\\_tool2017\\_0.pdf](https://jbi.global/sites/default/files/2019-05/JBI_RCTs_Appraisal_tool2017_0.pdf)
  20. Joanna Briggs Institute (JBI). Checklist for Cohort Studies. [citado em 2021 dez. 21]. Disponível em [https://jbi.global/sites/default/files/2019-05/JBI\\_Critical\\_Appraisal-Checklist\\_for\\_Cohort\\_Studies2017\\_0.pdf](https://jbi.global/sites/default/files/2019-05/JBI_Critical_Appraisal-Checklist_for_Cohort_Studies2017_0.pdf)
  21. Polmann H, Melo G, Conti Réus J, Domingos FL, de Souza BDM, Padilha AC, *et al.* Prevalence of dentofacial injuries among combat sports practitioners: a systematic review and meta-analysis. *Dent Traumatol.* 2020[citado em 2021 dez. 25];36(2):124-40. Disponível em: doi 10.1111/edt.12508
  22. Dang D, Dearholt SL. *Johns Hopkins nursing evidence-based practice: model & guidelines.* 3<sup>rd</sup> ed. Indianápolis: Sigma Theta Tau International; 2018.
  23. Holmes FA, Esparza L, Yap HY, Buzdar AU, Blumenschein GR, Hortobagyi GN. A comparative study of bisantrene given by two dose schedules in patients with metastatic breast cancer. *Cancer Chemother Pharmacol.* 1986[citado 2021 nov. 10];18(2):157-61. Disponível em: doi: 10.1007/BF00262287
  24. Swain SM, Whaley FS, Gerber MC, Weisberg S, York M, Spicer D, *et al.* Cardioprotection with dexrazoxane for doxorubicin-containing therapy in advanced breast cancer. *J Clin Oncol.* 1997[citado 2021 nov. 10];15(4):1318-32. Disponível em: doi: 10.1200/JCO.1997.15.4.1318
  25. Nabholz JM, Senn HJ, Bezwoda WR, Melnychuk D, Deschênes L, Douma J, *et al.* Prospective randomized trial of docetaxel versus mitomycin plus vinblastine in patients with metastatic breast cancer progressing despite previous anthracycline-containing chemotherapy. 304 Study Group. *J Clin Oncol.* 1999[citado 2021 nov. 10];17(5):1413-24. Disponível em: doi: 10.1200/JCO.1999.17.5.1413
  26. Chan S, Davidson N, Juozaityte E, Erdkamp F, Pluzanska A, Azarnia N, *et al.* Phase III trial of liposomal doxorubicin and cyclophosphamide compared with epirubicin and cyclophosphamide as first-line therapy for metastatic breast cancer. *Ann Oncol.* 2004[citado 2021 nov. 10];15(10):1527-34. Disponível em: doi: 10.1093/annonc/mdh393
  27. Ejlertsen B, Mouridsen HT, Langkjer ST, Andersen J, Sjöström J, Kjaer M. Scandinavian Breast Group Trial (SBG9403). Phase III study of intravenous vinorelbine in combination with epirubicin versus epirubicin alone in patients with advanced breast cancer: a Scandinavian Breast Group Trial (SBG9403). *J Clin Oncol.* 2004[citado 2021 nov. 10];22(12):2313-20. Disponível em: doi: 10.1200/JCO.2004.11.503.
  28. Irvin WJ Jr, Orlowski RZ, Chiu WK, Carey LA, Collichio FA, Bernard PS, *et al.* Phase II study of bortezomib and pegylated liposomal doxorubicin in the treatment of metastatic breast cancer. *Clin Breast Cancer.* 2010[citado 2021 nov. 10];10(6):465-70. Disponível em: doi: 10.3816/CBC.2010.n.061
  29. Hurvitz SA, Andre F, Jiang Z, Shao Z, Mano MS, Neciosup SP, *et al.* Combination of everolimus with trastuzumab plus paclitaxel as first-line treatment for patients with HER2-positive advanced breast cancer (BOLERO-1): a phase 3, randomised, double-blind, multicentre trial. *Lancet Oncol.* 2015[citado 2021 nov. 10];16(7):816-29. Disponível em: doi: 10.1016/S1470-2045(15)00051-0
  30. Wang J, Zheng R, Wang Z, Yang Y, Wang M, Zou W. Efficacy and Safety of Vinorelbine Plus Cisplatin vs. Gemcitabine Plus Cisplatin for Treatment of Metastatic Triple-Negative Breast Cancer After Failure with Anthracyclines and Taxanes. *Med Sci Monit.* 2017[citado 2021 nov. 10];23:4657-64. Disponível em: doi: 10.12659/msm.905300.
  31. Cortes J, Perez-Garcia J, Levy C, Gómez Pardo P, Bourgeois H, Spazzapan S, *et al.* Open-label randomised phase III trial of vinflunine versus an alkylating agent in patients with heavily pretreated metastatic breast cancer. *Ann Oncol.* 2018[citado 2021 nov. 10];29(4):881-7. Disponível em: doi: 10.1093/annonc/mdy051
  32. Shafei A, El-Bakly W, Sobhy A, Wagdy O, Reda A, Aboelenin O, *et al.* A review on the efficacy and toxicity of different doxorubicin nanoparticles for targeted therapy in metastatic breast cancer. *Biomed Pharmacother.* 2017[citado 2021 nov. 10];95:1209-18. Disponível em doi: 10.1016/j.biopha.2017.09.059
  33. Swain SM. Adult multicenter trials using dexrazoxane to protect against cardiac toxicity. *Semin Oncol.* 1998[citado 2021 nov. 10];25(4 Suppl 10):43-7. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9768823/>
  34. Freitas KABS, Popim RC. Manual de extravasamento de antineoplásicos. Botucatu: Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu; 2021. p. 1-41.
  35. National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). Cancer Therapy Evaluation Program. 2020[citado 2021 jul. 31]. Disponível em: [https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic\\_applications/ctc.htm#ctc\\_60](https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/ctc.htm#ctc_60)
  36. World Health Organization. WHO Handbook for reporting results of cancer treatment. WHO offset publication. 1979[citado 2021 jul. 31]48:1-46. Disponível em: [http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/37200/WHO\\_OFFSET\\_48.pdf?sequence=1](http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/37200/WHO_OFFSET_48.pdf?sequence=1)
  37. Camp-Sorrell D, Matey L, editors. Access device standards of practice for oncology nursing. Pittsburgh, PA: Oncology Nursing Society; 2017. Disponível em [https://www.ons.org/sites/default/files/publication\\_pdfs/Pages%20from%20ADS\\_12-21%20\(002\).pdf](https://www.ons.org/sites/default/files/publication_pdfs/Pages%20from%20ADS_12-21%20(002).pdf)
  38. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Gerência de Vigilância e Monitoramento em Serviços de Saúde (GVIMS) Gerência Geral de Tecnologia em Serviços de Saúde (GGTES) Medidas de Prevenção de Infecção Relacionada à Assistência à Saúde. Brasília: Anvisa. 2017[citado 2021 jul. 31];(2):122. Disponível em: <http://www.riocomsaude.rj.gov.br/Publico/MostrarArquivo.aspx?C=pCiWUy84%2BR0%3D>
  39. Polo LHV, Moraes MW. Performance de Zubrod e Índice de Karnofsky na avaliação da qualidade de vida de crianças oncológicas. *Einstein.* 2009[citado 2021 jul. 31];7(3 Pt 1):314-21. Disponível em: [http://apps.einstein.br/revista/arquivos/PDF/1241-Einstein%20v7n3p314-21\\_port.pdf](http://apps.einstein.br/revista/arquivos/PDF/1241-Einstein%20v7n3p314-21_port.pdf)
  40. Bertoglio S, van Boxtel T, Goossens GA, Dougherty L, Furtwangler R, Lennan E, *et al.* Improving outcomes of short peripheral vascular access in oncology and chemotherapy administration. *J Vasc Access.* 2017[citado 2021 nov. 10];18(2):89-96. Disponível em: doi: 10.5301/jva.5000668

