

# Análise de toxicidade hematológica e bioquímica da quimioterapia em mulheres diagnosticadas com câncer do colo do útero

## *Hematological and biochemical toxicity analysis of chemotherapy in women diagnosed with cervical cancer*

David Felipe B. Araújo; Iago D. L. Cavalcanti; Bruna R. Larrazabal-Hadj-Idris; Adrya Lúcia Peres

Centro Universitário Tabosa de Almeida, Caruaru, Pernambuco, Brasil.

### RESUMO

**Introdução e objetivo:** Foram verificadas as principais alterações hematológicas e bioquímicas durante o tratamento quimioterápico de mulheres com câncer do colo uterino. **Material e método:** Um teste retrospectivo, analítico e transversal foi realizado. A amostra foi composta por 39 prontuários de mulheres que realizaram quimioterapia no período de janeiro a dezembro de 2016. Os efeitos das toxicidades hematológicas foram avaliados segundo os parâmetros de eritrograma, leucograma e plaquetograma em relação às toxicidades bioquímicas, por meio dos níveis séricos de marcadores (ureia, creatinina e transaminases). **Resultados:** Entre os protocolos quimioterápicos utilizados, a cisplatina apresentou leucograma e plaquetograma de 1,06 e 2,09 chances, respectivamente, para o desenvolvimento de quadro de leucopenia e trombocitopenia durante o tratamento. **Conclusão:** Não foi possível identificar o grau de toxicidade dos efeitos adversos do tratamento, pois quando esses efeitos foram registrados no prontuário, apareceram sem descrição, o que dificultou a avaliação do grau de toxicidade apresentado.

**Unitermos:** neoplasia; antineoplásico; hematologia; toxicidade.

### ABSTRACT

**Introduction and objective:** We verified the main hematological and biochemical alterations during the chemotherapy treatment for women with cervical cancer. **Material and method:** A retrospective, analytical and cross-sectional test was performed. The sample consisted of 39 medical records of women who underwent chemotherapy in the period from January to December 2016. The effects of hematological toxicities were evaluated according to erythrogram, leukogram, and platelet parameters, in relation to biochemical toxicities, using levels of serum marker (urea, creatinine, transaminases). **Results:** It was evidenced that among the chemotherapy protocols used, cisplatin showed a leukogram and plateletgram of 1.06 and 2.09 chances, respectively, for the development of leucopenia and thrombocytopenia during treatment. **Conclusion:** It was not possible to identify the degree of toxicity of the adverse effects of the treatment, because when these effects were registered in the medical record, they appeared without description, making it difficult to evaluate the degree of toxicity presented.

**Key words:** neoplasm; antineoplastic; hematology; toxicity.

### RESUMEN

**Introducción y objetivo:** Se detectaron los principales cambios hematológicos y bioquímicos durante el tratamiento quimioterapéutico de mujeres con cáncer del cuello uterino. **Material y método:** Se realizó un estudio retrospectivo, analítico y transversal. La muestra se compuso de 39 historiales de mujeres sometidas a quimioterapia en el período de enero a diciembre de 2016. Se evaluaron los efectos de las toxicidades hematológicas según los parámetros de eritrograma, leucograma y plaquetograma con

*respecto a las toxicidades bioquímicas, mediante los niveles séricos de indicadores (urea, creatinina, transaminasas). Resultados: Se ha comprobado que entre los protocolos de quimioterapia utilizados, el cisplatino presentó leucograma y plaquetograma de 1,06 y 2,09 chances, respectivamente, para el desarrollo de un cuadro de leucopenia y trombocitopenia durante el tratamiento. Conclusión: No se pudo identificar el grado de toxicidad del tratamiento, pues cuando esos efectos fueron registrados en el historial, aparecieron sin descripción, dificultando la evaluación del grado de toxicidad presentado.*

**Palabras clave:** neoplasia; antineoplásico; hematología; toxicidad.

## INTRODUÇÃO

No Brasil, em 2018, segundo o Instituto Nacional do Câncer (INCA), havia uma estimativa de 16.370 casos novos de câncer do colo do útero, com uma taxa estimada de 15,43 casos por 100.000 mulheres. De acordo com a incidência regional no Brasil, desconsiderando o câncer de pele não melanoma, o câncer de colo do útero se destaca primeiro na região Norte, com 25,62 casos/100 mil mulheres. As regiões Centro-Oeste e Nordeste ocupam o segundo lugar, com taxa de 18,32/100 mil e 20,47/100 mil, respectivamente – somente no estado de Pernambuco são estimados 1.030 casos novos<sup>(1)</sup>. A região Sudeste é a terceira mais incidente (9,97/100 mil), e a região Sul, a quarta (14,07/100 mil). A faixa etária predominante é de 20 a 29 anos, aumentando o índice no pico de 45 a 49 anos, período em que se torna a quarta causa mais frequente de morte por câncer em mulheres<sup>(2)</sup>.

Existem vários fatores de risco relacionados com a neoplasia; os principais são os socioambientais e os hábitos de vida, como baixa condição socioeconômica, atividade sexual antes dos 18 anos de idade, pluralidade de parceiros sexuais, uso de tabaco e uso prolongado de contraceptivos orais<sup>(3)</sup>.

Para o tratamento do câncer, existem cinco modalidades terapêuticas: cirurgia, radioterapia, quimioterapia, terapia hormonal e imunoterapia, que podem ser utilizadas separadamente ou em combinação. A quimioterapia, a terapia mais utilizada, tem maior incidência de cura de tumores, incluindo os mais avançados, e ainda aumenta a sobrevida dos pacientes com câncer<sup>(4)</sup>.

A poliquimioterapia é descrita como “o uso em combinação de mais de um agente antineoplásico”. Três regras devem ser observadas na administração da poliquimioterapia: os medicamentos utilizados devem ter diferentes mecanismos de ação e toxicidades e devem ser eficazes quando utilizados isoladamente. Para a preparação de esquemas ou protocolos de poliquimioterapia, com base nesses critérios, estão associados dois ou mais agentes administrados em intervalos regulares<sup>(5,6)</sup>.

Por não terem especificidade, os quimioterápicos, quando afetam células normais, causam o desencadeamento de efeitos colaterais comuns, a ponto de interferir no tecido hematopoiético, causando prejuízo na qualidade de vida dessas pacientes, determinando, portanto, o custo-benefício do tratamento. É indispensável reconhecer, prevenir e controlar esses efeitos para obter um bom tratamento<sup>(6,7)</sup>.

Segundo Fuchs e Wannmacher (2017)<sup>(8)</sup>, a toxicidade da quimioterapia pode ser dividida em doze tipos: toxicidade gastrointestinal, cardiotoxicidade, toxicidade pulmonar, hepatotoxicidade, neurotoxicidade, disfunção reprodutiva, toxicidade nos rins e na bexiga, alterações metabólicas, toxicidade dermatológica, reações alérgicas e anafilaxia. Fadiga e toxicidade hematológica são as mais letais.

A toxicidade hematológica é a que apresenta maior repercussão, englobando eventos como anemia, neutropenia febril, trombocitopenia e leucopenia. Relaciona-se com o fato de a hematopoiese ser um processo caracterizado pela alta atividade mitótica e rápida proliferação celular, que produz células de ciclo curto. Esse recurso torna a medula óssea extremamente suscetível aos efeitos desses medicamentos. É um fator limitante da dose da quimioterapia, responsável pela necessidade de melhoria entre as aplicações programadas<sup>(2,8,9)</sup>.

Paralelamente, os quimioterápicos podem causar outros efeitos adversos, incluindo distúrbios na bioquímica sérica dos pacientes, que, na maioria dos casos, estão associados ao uso de vários agentes antineoplásicos durante o tratamento, desde graus variados de elevação transitória de enzimas (como níveis alterados de ureia, creatinina, bilirrubina, transaminases e eletrólitos, com manifestações clínicas correspondentes) a alterações leves e moderadas, que podem ser revertidas com interrupção temporária do protocolo utilizado; em casos graves, podem ser irreversíveis, o que torna importante o monitoramento dessas enzimas<sup>(10)</sup>.

Devido a essas manifestações, o paciente em quimioterapia deve ser monitorado quanto à função renal e hepática, pois os quimioterápicos causam alterações metabólicas, frequentemente

associadas a outros fatores e situações clínicas<sup>(10, 11)</sup>. Portanto, este estudo teve como objetivo demonstrar os perfis de toxicidade hematológica e bioquímica de pacientes com câncer do colo do útero em tratamento quimioterápico.

## MATERIAL E MÉTODO

Estudo de campo retrospectivo, analítico e transversal, envolvendo pacientes diagnosticados com câncer do colo uterino em um centro de oncologia da cidade de Caruaru, Agreste Pernambucano, Brasil, realizado de janeiro a dezembro de 2016. Analisamos os resultados dos exames realizados rotineiramente no serviço, obtidos dos prontuários dos pacientes em tratamento quimioterápico, sem a necessidade de solicitação de consentimento formal. O início do estudo ocorreu após aprovação do comitê de ética (CAAE: 59121916.6.0000.5203) do Centro Universitário Tabosa de Almeida.

No desenvolvimento do presente estudo, foi realizada a descrição dos resultados do hemograma completo e dos exames bioquímicos dos pacientes, considerando cada protocolo individualmente e descrevendo cada alteração encontrada durante o tratamento.

O estudo incluiu prontuários de pacientes com câncer do colo uterino submetidos à quimioterapia durante o período do estudo e ciclos de quimioterapia superiores a dois. Os critérios de exclusão foram prontuários com histórico de doenças renais e que estavam incompletos em relação aos resultados dos exames.

Um instrumento de pesquisa validado, composto por duas partes, foi utilizado: identificação dos pacientes (idade, profissão, uso de tabaco, etnia e protocolos de quimioterapia utilizados); e descrição do perfil hematológico e bioquímico dos 2º, 4º e 6º ciclos, bem como a identificação de alterações hematológicas e as medidas bioquímicas de ureia, creatinina, transaminase [aspartato aminotransferase (AST) e alanina aminotransferase (ALT)] de cada ciclo estudado nos vários protocolos, independentemente de qualquer variável. Os resultados foram analisados pelo teste do qui-quadrado, pelo programa PRISM, versão 6.0, considerando um intervalo de confiança de 95%.

## RESULTADOS

A amostra foi composta por 45 prontuários de mulheres submetidas ao tratamento do câncer do colo do útero entre janeiro e dezembro de 2016. Destas, seis foram excluídas do estudo por

apresentarem dados médicos incompletos referentes ao tratamento quimioterápico ou ao registro dos resultados dos exames ou por desistirem do tratamento. Entre os registros analisados, dois casos de neutropenia febril ocorreram durante a quimioterapia.

Entre os 39 prontuários que concluíram o tratamento no referido período, a idade variou de 29 a 87 anos; idade média de 53,5 anos, com desvio padrão de  $\pm 16,96$ . Os dados referentes a idade, estado civil, ocupação, etnia e uso de tabaco são apresentados na **Tabela 1**. Pode-se observar uma prevalência numérica de mulheres entre 40 e 59 anos de idade (33,2%) e casadas (46,1%); 30,7% estavam aposentadas. Também prevaleceu as não fumantes e não alcoólatras (56,5% e 64,1%, respectivamente).

Os protocolos aplicados foram distribuídos da seguinte maneira: 21/39 (53,8%) receberam cisplatina; 11/39 (28,2%), paclitaxel e carboplatina (PC); 4/39 (10,2%), carboplatina, cisplatina e paclitaxel (CCP); e 3/39 (7,7%), cisplatina e paclitaxel (CP). Em relação aos 2º, 4º e 6º ciclos de quimioterapia, 7/39 (18%) realizaram ciclos mensais; 23/39 (58,9%), ciclos semanais e 9/39 (23%), a cada 21 dias.

TABELA 1 – Distribuição das variáveis biológicas de acordo com os parâmetros analisados, Caruaru, Pernambuco, 2018

Características	n	%
<b>Faixa etária</b>		
20-39 anos	11	28,9
40-59 anos	13	33,2
60-79 anos	12	30,7
> 80 anos	3	7,7
<b>Estado civil</b>		
Solteira	14	46,1
Casada	18	20,2
Divorciada	2	5
Viúva	5	12,8
<b>Profissão</b>		
Costureira	1	2,5
Empregada doméstica	11	28,5
Professora	2	5
Agricultora	8	20,5
Aposentada	12	30,7
Artesã	1	2,5
Serviços gerais	1	2,5
Comerciante	3	7,5
<b>Etnia</b>		
Sim	14	35,9
Não	25	64,1
<b>Fumante</b>		
Sim	17	43,5
Não	22	56,5

A toxicidade hematológica abrange eventos como anemia, neutropenia febril, trombocitopenia e leucopenia. A associação entre exposição ao fator de risco e desfecho foi analisada para avaliar o risco de desenvolver a doença entre os expostos em relação aos não expostos (**Tabela 2**). Após análise dos resultados dos hemogramas, de acordo com os prontuários, 24/39 (61,5%) das mulheres apresentaram, no eritrograma, diminuição no número de glóbulos vermelhos. Já em relação ao leucograma, cerca de 22/39 (56,4%) apresentaram diminuição no número total de leucócitos. Houve diminuição no número de plaquetas [19/39 (48,7%)].

TABELA 2 – Análise dos resultados do hemograma, Caruaru, Pernambuco, 2018

Protocolos	Eritrograma			Leucograma			Plaquetograma		
	<i>n</i>	%	OR	<i>n</i>	%	OR	<i>n</i>	%	OR
<b>Cisplatina</b>									
Positivo	13	(61,9)	1,03	12	(57,1)	1,06	12	(57,1)	2,09
Negativo	8	(38,1)		9	(42,9)		9	(42,9)	
<b>PC</b>									
Positivo	7	(63,6)	1,3	5	(45,4)	0,53	7	(63,6)	1,13
Negativo	4	(36,4)		6	(54,6)		4	(36,4)	
<b>CCP</b>									
Positivo	1	(25)	0,5	2	(50)	0,75	0	(0)	0
Negativo	3	(75)		2	(50)		4	(100)	
<b>CP</b>									
Positivo	2	(66,6)	2,8	3	(100)	0	0	(0)	0
Negativo	1	(33,3)		0	(0)		3	(100)	

OR: odds ratio; PC: paclitaxel e carboplatina; CCP: carboplatina, cisplatina e paclitaxel; CP: cisplatina e paclitaxel.

Observamos que as mulheres que utilizaram o protocolo de CP tiveram uma chance de 2,8 de desenvolver anemia em comparação com as que usaram o CCP, que está no fator de proteção, tendo uma chance de 0,5 de desenvolver anemia devido ao uso do antineoplásico.

O protocolo de cisplatina foi a única quimioterapia na avaliação do leucograma que apresentou chances de 1,06 nas pacientes que desenvolveram leucopenia durante o tratamento. Por outro lado, o protocolo CP, PC e CCP não mostrou associação entre o uso do protocolo e as chances de desenvolvimento da doença.

O risco de trombocitopenia entre as mulheres que usaram cisplatina é 2,09 maior de desenvolver a doença do que naquelas que usaram os outros protocolos. Os protocolos CP e CCP não foram associados.

A análise da correlação do uso do protocolo antineoplásico com o achado laboratorial (**Tabela 3**) relatado pelos resultados dos hemogramas não apresentou significância pelo teste do qui-quadrado, considerando um nível de significância de 5%.

TABELA 3 – RR do uso dos vários protocolos × alterações hematológicas, Caruaru, Pernambuco, 2018

Protocolos	Anemia		Leucopenia		Trombocitopenia	
	RR	<i>p</i>	RR	<i>p</i>	RR	<i>p</i>
Cisplatina	1,63	0,15	1,32	0,12	0,93	0,9
PC	1,6	0,3	0,02	0,12	0	0,12
CCP	0,67	0,09	1,2	0,6	0	0,9
CP	1,5	0,6	1	0,12	1	0,9

RR: risco relativo; PC: paclitaxel e carboplatina; CCP: carboplatina, cisplatina e paclitaxel; CP: cisplatina e paclitaxel.

## Toxicidade bioquímica

Observamos que 14/39 (35,9%) apresentaram aumento na dosagem de creatinina, enquanto cerca de 19/39 (48,7%) manifestaram aumento da ureia. Entre as transaminases, 17/39 (43,6%) apresentaram aumento no AST e 21/39 (53,8%), aumento no ALT.

A **Tabela 4** mostra a análise dos resultados dos testes bioquímicos (creatinina, ureia, AST e ALT) em relação aos protocolos antineoplásicos utilizados. Verificou-se que, quanto à nefrotoxicidade, no protocolo de cisplatina, cinco (12,8%) apresentaram alterações na dosagem da creatinina e oito (20,5%), alterações na ureia. A avaliação da probabilidade de desenvolvimento de algum tipo de alteração nefrotóxica nas mulheres que utilizaram esse protocolo é mínima. Na verificação da hepatotoxicidade, nove (23%) mulheres apresentaram aumento da AST e 11 (28,2%), aumento da ALT.

Nas 11 pacientes que receberam o protocolo PC, na investigação de nefrotoxicidade, sete (17,9%) mulheres apresentaram alterações na creatinina e sete (17,9%), na dosagem de ureia; a possibilidade de alteração renal é 2,33, aumentando a chance de risco.

TABELA 4 – Análise de resultados bioquímicos, Caruaru, Pernambuco, 2018

Protocolos	Creatinina			Ureia			AST			ALT		
	<i>n</i>	%	OR	<i>n</i>	%	OR	<i>n</i>	%	OR	<i>n</i>	%	OR
<b>Cisplatina</b>												
Positivo	5	12,8	0,31	8	20,5	0,96	9	23	0,93	11	28,2	0,88
Negativo	16	41		13	33,3		12	30,7		10	25,6	
<b>PC</b>												
Positivo	7	17,9	5,25	7	17,9	2,33	5	12,8	1,11	7	17,9	1,75
Negativo	4	10,2		4	10,2		6	15,3		4	10,2	
<b>CCP</b>												
Positivo	1	2,5	0,39	2	5,2	1,05	1	2,5	0,39	1	2,5	0,25
Negativo	3	7,7		2	5,2		3	7,7		3	7,7	
<b>CP</b>												
Positivo	1	2,5	0,88	2	5,2	2,23	2	5,2	2,8	2	5,2	1,78
Negativo	2	5,2		1	2,5		1	2,5		1	2,5	

AST: aspartato aminotransferase; ALT: alanina aminotransferase; OR: odds ratio; PC: paclitaxel e carboplatina; CCP: carboplatina, cisplatina e paclitaxel; CP: cisplatina e paclitaxel.

No perfil hepático, o protocolo de CCP foi administrado apenas em quatro das 39 pacientes; apenas uma (2,5%) apresentou aumento no nível de creatinina e duas (5,2%), aumento no nível de ureia. Analisando a probabilidade de essas pacientes desenvolverem algum tipo de doença renal, *odds ratio* (OR) = 1,05 foi verificado e nenhuma associação foi observada. Em relação às dosagens hepáticas, uma (2,5%) paciente apresentou aumento da AST e duas (5,2%), aumento da ALT. Portanto, a probabilidade de ocorrência de risco de doença hepática é OR = 0,25, com diminuição do risco.

No protocolo CP, uma (2,5%) paciente apresentou aumento da creatinina e duas (5,2%), aumento da dose de ureia, com OR = 2,23, com probabilidade de desenvolver doenças renais. Duas (5,2%) mulheres apresentaram aumento da AST e ALT, com OR = 1,78 para o desenvolvimento de doenças hepáticas relacionadas com o protocolo.

Na análise do teste de associação e do risco relativo (**Tabela 5**), verificou-se que não há associação do uso do protocolo antineoplásico com as alterações bioquímicas encontradas.

**TABELA 5** – Associação e RR do uso dos vários protocolos × alterações bioquímicas, Caruaru, Pernambuco, 2018

Protocolos	Ureia		Creatina		AST		ALT	
	RR	<i>p</i>	RR	RR	<i>p</i>	<i>p</i>	RR	<i>p</i>
Cisplatina	1	0,9	0,84	0,5	0,76	0,12	1	0,2
PC	1,1	0,7	0,84	0,4	0,78	0,6	1,26	0,2
CCP	0,98	0,9	0,4	0,6	0,46	0,3	0,42	0,5
CP	1,26	0,5	0,52	0,3	1,13	0,12	1,40	0,7

RR: risco relativo; AST: *aspartato aminotransferase*; ALT: *alanina aminotransferase*; PC: *paclitaxel e carboplatina*; CCP: *carboplatina, cisplatina e paclitaxel*; CP: *cisplatina e paclitaxel*.

## DISCUSSÃO

No perfil sociodemográfico, observa-se que, no presente estudo, a maioria das mulheres estava na faixa etária de 40 a 59 anos, com idade média de 53,5 anos. Embora a idade seja reconhecida como um dos fatores de risco para o desenvolvimento do câncer do colo do útero, a literatura descreve que a incidência do desenvolvimento do câncer predomina na faixa etária entre 20 e 29 anos. No entanto, neste estudo, as mulheres abaixo de 45 anos representam 28,2% da amostra total, o que corrobora alguns autores<sup>(12-14)</sup>.

Os protocolos adotados no serviço em questão para quimioterapia foram aqueles padronizados e indicados pela literatura científica. Também percebemos a preocupação do serviço em adaptar os protocolos às pacientes da melhor maneira

possível, de forma individualizada, como pudemos verificar com os protocolos quimioterápicos modificados devido ao estado geral do paciente, bem como o estadiamento da neoplasia<sup>(2)</sup>.

Muitos agentes quimioterápicos são utilizados no tratamento do câncer do colo do útero, como agentes à base de platina (cisplatina e carboplatina), taxanos (paclitaxel), topotecano, vinorelbina, gencitabina, ifosfamida, além de anticorpos monoclonais (bevacizumabe). Embora eficazes, esses agentes apresentam efeitos colaterais que podem comprometer o tratamento e a qualidade de vida dessas pacientes<sup>(15)</sup>.

Estudo semelhante realizado com mulheres com câncer de mama em quimioterapia também apontou a ocorrência de anemia, neutropenia e trombocitopenia no período de tratamento nos quais os protocolos se baseiam no uso de cisplatina<sup>(16)</sup>. O estudo de Nam *et al.* (2013)<sup>(17)</sup> compara as principais taxas de toxicidade entre o tratamento do câncer do colo do útero com a cisplatina associada à radioterapia e a carboplatina associada à radioterapia, mostrando que o protocolo com a carboplatina confere maior grau ao desenvolvimento de trombocitopenia. Em nosso estudo, descobrimos que a carboplatina associada à cisplatina e ao paclitaxel não apresentou maior risco de trombocitopenia quando comparada com a cisplatina isolada.

Estudos mencionam que o aumento da dosagem de ureia no protocolo PC pode estar relacionado com cisplatina e ciclofosfamida, uma vez que ambas têm efeito nefrotóxico<sup>(4)</sup>. Quando comparados o risco de toxicidade renal entre carboplatina e cisplatina, estudos mostram que a primeira apresenta menor incidência de toxicidade renal do que a segunda<sup>(18, 19)</sup>. Em nosso trabalho, observamos que a associação de cisplatina com carboplatina e paclitaxel reduziu a toxicidade renal quando comparada com os protocolos de CP e CP/PC. Podemos afirmar que a associação dos medicamentos permite uma redução na concentração dos medicamentos administrados com uma consequente diminuição na toxicidade renal.

Alguns estudos demonstraram que a função renal e hepática é um fator de risco para nefrotoxicidade e hepatotoxicidade induzida por medicamentos. Outras pesquisas com o mesmo nome observou uma progressão significativa da creatinina sérica no tratamento, caracterizando nefrotoxicidade aguda causada pela cisplatina, com toxicidade relacionada com a dose cumulativa<sup>(4, 20)</sup>.

Embora o estudo de Porras, Nogueira e Chacón (2018)<sup>(5)</sup> relate que a terapia combinada aumenta o risco no desenvolvimento de toxicidade hematológica, o presente estudo observa que os pacientes que usaram o protocolo CCP foram os que menos desenvolveram doenças hematológicas e apresentaram baixas taxas quando comparados com os que usaram cisplatina isoladamente.

## CONCLUSÃO

Observou-se um declínio expressivo nos índices de hemoglobina, independentemente do protocolo utilizado, devido à toxicidade hematológica induzida pela quimioterapia. Todas essas mudanças se manifestaram após a quimioterapia, o que alerta para a necessidade de acompanhamento e possíveis mudanças na terapia.

Cabe ressaltar que, na análise das alterações hematológicas, outras alterações possivelmente apresentadas pelas pacientes não foram associadas a possíveis comorbidades. Sabendo que o paciente com câncer possui um quadro complexo, esse fato pode representar uma limitação do estudo. Outra limitação é a falta de literatura periódica sobre o assunto, o que reduz a discussão sobre o tema.

## REFERÊNCIAS

1. Brazil. Instituto Nacional do Câncer José Alencar Gomes da Silva. Estimativa 2018: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA; 2017. [citado em 13 set 2017]. Disponível em: <http://www.inca.gov.br/estimativa/2018/estimativa-2018.pdf>.
2. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer*. 2015; 136(5): E359-86.
3. Mansano-Schlosser TC, Ceolim MF. Quality of life of cancer patients in the period of chemotherapy. *Text Context Nursing*. 2012; 21(3): 600-7.
4. Ávila FF, Soares MBO, Silva SR. Perfil hematológico e bioquímico sérico de pacientes submetidas à quimioterapia antineoplásica. *Rev Enferm Atenção Saúde*. 2013; 2(2 NESp): 32-45.
5. Porras GOR, Nogueira JC, Chacón AP. Chemotherapy and molecular therapy in cervical cancer. *Rep Pract Oncol Radiother*. 2018; 23(6): 533-9.
6. Abotaleb M, Kubatka P, Caprnda M, et al. Chemotherapeutic agents for the treatment of metastatic breast cancer: an update. *Biomed Pharmacother*. 2018; 101: 458-77.
7. Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional do Câncer. Ações de enfermagem para o controle do câncer. 3 ed. Rio de Janeiro: INCA; 2008.
8. Fuchs FD, Wannmacher L. Farmacologia clínica e terapêutica. 5 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2017.
9. Petrelli F, Ardito R, Borgonovo K, et al. Haematological toxicities with immunotherapy in patients with cancer: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer*. 2018; 103: 7-16.
10. Dickens E, Ahmed S. Principles of cancer treatment by chemotherapy. *Surgery (Oxford)*. 2018; 36(3): 134-8.
11. Yarijani ZM, Godini A, Madani SH, Najafi H. Reduction of cisplatin-induced renal and hepatic side effects in rat through antioxidative and anti-inflammatory properties of *Malva sylvestris* L. extract. *Biomed Pharmacother*. 2018; 106: 1767-74.
12. Leite FMC, Amorim MHC, Nascimento LGD, Mendonça MRF, Guedes NSA, Tristão KM. Mulheres submetidas à coleta de Papanicolaou: perfil socioeconômico e reprodutivo. *Rev Bras Pesquisa Saúde*. 2010; 12(1): 57-62.
13. Ramos AS, Palha PF, Costa Júnior ML, Sant'Anna SC, Lenza NFB. Perfil de mulheres de 40 a 49 anos cadastradas em um núcleo de saúde da família, quanto à realização do exame preventivo de papanicolaou. *Rev Latino-Am Enfermagem*. 2006; 14(2): 170-4.
14. Silva PF. Perfil de mulheres com câncer de mama atendidas em Vitória-ES: influência das variáveis sociodemográficas com o estadiamento clínico do tumor antes do tratamento [dissertação]. Vitória, ES: Universidade Federal do Espírito Santo; 2009.
15. Serrano-Olivera JA, Cortés-Esteban P, Poitevin-Chacón A. Câncer cervicouterino: tratamento de la enfermedad persistente, recurrente o metastásica. *Gac Mex Oncol*. 2014; 13(4): 75-82.
16. 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.
17. Nam EJ, Lee M, Yim GW, et al. Comparison of carboplatin- and cisplatin-based concurrent chemoradiotherapy in locally advanced cervical cancer patients with morbidity risks. *Oncologist*. 2013; 18(7): 843-9.
18. Tharavichitkul E, Lorvidhaya V, Kamnerdsupaphon P, et al. Combined chemoradiation of cisplatin versus carboplatin in cervical carcinoma: a single institution experience from Thailand. *BMC Cancer*. 2016; 16: 501.
19. Xue R, Cai X, Xu H, Wu S, Huang H. The efficacy of concurrent weekly carboplatin with radiotherapy in the treatment of cervical cancer: a meta-analysis. *Gynecol Oncol*. 2018; 150(3): 412-9.
20. Arunkumar PA, Viswanatha GL, Radheshyam N, Mukund H, Belliyappa MS. Science behind cisplatin-induced nephrotoxicity in humans: a clinical study. *Asian Pac J Trop Biomed*. 2012; 2(8): 640-4.

## AUTOR CORRESPONDENTE

David Felipe de Brito Araújo  0000-0003-3747-6988  
e-mail: david.biomedicina2@gmail.com



This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License.