

O MANEJO DAS REAÇÕES AGUDAS EM QUIMIOTERAPIA

Priscila Silva
Ana Paula Heck
Bruna Tertuliano da Silva
Alan Arrieira Azambuja

UNITERMOS

ONCOLOGIA; QUIMIOTERAPICOS; REAÇÕES INFUSIONAIS; REAÇÕES AGUDAS.

KEYWORDS

ONCOLOGY; CHEMOTHERAPY; INFUSION REACTIONS; ACUTE REACTIONS.

SUMÁRIO

As reações agudas são eventos imprevisíveis que podem ocorrer na administração de dose terapêutica de qualquer medicação. Os quimioterápicos são drogas potencialmente responsáveis por estas reações. Torna-se importante que o profissional de saúde saiba reconhecer, avaliar e agir prontamente frente a estas situações.

SUMMARY

The acute reactions are unpredictable events that may occur in the therapeutic dose of any drug. Chemotherapy is potentially responsible for these reactions. It is important that health professionals learn to recognize, evaluate and act promptly addressing these situations.

INTRODUÇÃO

O câncer é uma das doenças mais prevalentes no mundo, sendo responsável por cerca de 14 milhões de novos casos no ano de 2012¹. O primeiro quimioterápico foi desenvolvido em 1946 a partir do gás mostarda, o qual causava hipoplasia medular e linfóide sendo utilizado no tratamento de linfomas². Desde então, as drogas antineoplásicas vêm sendo desenvolvidas e aprimoradas com o objetivo tornarem-se mais direcionadas contra a doença e menos tóxicas ao paciente. Ainda assim, são relatados efeitos tóxicos e reações após infusão que devem ser bem conhecidos pelos profissionais de saúde a fim de garantir segurança e tratamento ao paciente. As reações agudas, dos principais quimioterápicos - essencialmente as que ocorrem na primeira hora

após a realização da medicação - e seu tratamento serão abordadas neste trabalho.

MANIFESTAÇÕES DAS REAÇÕES AGUDAS

As reações agudas decorrentes da infusão de quimioterápicos podem ser graves e potencialmente fatais, portanto deve-se conhecer e estar atento a qualquer manifestação que ocorra durante e logo após a infusão dessas drogas.

Em geral, as reações após infusão ocorrem durante ou poucas horas após a administração da medicação. As principais manifestações são rubor no local da infusão, prurido, alterações de pressão arterial e frequência cardíaca, desconforto torácico, dispneia, dor abdominal, febre, calafrios, náusea, vômitos, *Rash* cutâneo, hipóxia, convulsões, tontura e síncope.

Os pacientes com maior propensão a desenvolver essas reações são aqueles que recebem droga por via endovenosa quando comparada com administração intraperitoneal; os que já apresentaram reação a uma droga da mesma classe e pacientes com história de múltiplas alergias medicamentosas³. No entanto, as manifestações são imprevisíveis e ocorrem em doses terapêuticas, podendo surgir inclusive após uso de medicação preventiva.

QUIMIOTERÁPICOS

A maioria dos quimioterápicos não costuma causar reações adversas e estas quando ocorrem são leves. Entretanto, existem drogas em que estes eventos são mais frequentes, como as citadas a seguir: Sais de Platina, Taxanos, L-asparaginase, Etoposideo e Procarbazina⁴.

Sais de Platina

Os sais de platina (Oxaliplatina, Carboplatina e Cisplatina) são drogas utilizadas no tratamento de câncer coloretal, testículo, ovário e bexiga. A maioria das reações aos sais de platina é caracterizada por prurido, urticária, broncoespasmo, edema de face e hipotensão. Sintomas gastrointestinais também são frequentes eventos relacionados a estas drogas. Oxaliplatina causa reação infusional em 0.5-25%, sendo 1% destas ameaçadoras da vida^{6,7}. A incidência desses efeitos com uso de Carboplatina é de 12% e da Cisplatina é 1-5%⁴.

Taxanos

Os taxanos (Docetaxel e Paclitaxel) estão entre as drogas citotóxicas mais amplamente utilizadas atualmente. Estes são empregados como drogas de primeira linha no câncer de ovário, e também são utilizados em câncer e mama, pulmão não pequenas-células e sarcoma de Kaposi. Reações após infusão são

relatadas em cerca de 30% dos pacientes que utilizam taxanos, mas este número cai para 4% com uso de antihistaminicos e glicocorticoides profiláticos⁸. *Rash* cutâneo, hipotensão, dispneia, broncoespasmo e urticária são sintomas que podem ocorrer nos primeiros minutos de infusão da droga.

L-asparaginase

A L-asparaginase é empregada no tratamento de indução de remissão da Leucemia Linfocítica Aguda (LLA). Este medicamento está associado a reações de hipersensibilidade em 40% dos casos e em menos de 10% destes as reações são graves⁹. O número de doses aplicadas influencia na chance de apresentar hipersensibilidade. Cerca de um terço dos pacientes apresentam reações após infusão na quarta dose¹⁰. A aplicação intramuscular causa menos reações e estas são menos graves. Os sintomas geralmente iniciam em cerca de uma hora após administração da droga. Prurido, dispneia, urticária e hipotensão estão mais frequentemente associados ao uso de L-asparaginase. A asparaginase peguilada é menos imunogênica das formulações, mas apresenta 15% de reações após infusão, mesmo com uso de profilaxia com glicocorticoides.

Etoposídeo

O etoposídeo está indicado para o tratamento de carcinoma embrionário de testículo, linfomas, leucemias agudas e coriocarcinomas placentários. Cerca de 1-3% dos pacientes que recebem etoposídeo intravenoso apresentam desconforto torácico, angioedema, broncoespasmo e/ou hipotensão¹¹. Acredita-se que o veículo do etoposídeo, o polysorbato-80, seja o causador da hipersensibilidade, pois esta não ocorre na formulação oral do medicamento, a qual não contém polysorbato-80. O uso de antihistaminicos e glicocorticóides preventivo diminui a incidência dessas manifestações. Estudos têm mostrado que a troca de etoposídeo por sua forma fosfatada é segura em pacientes que mostraram hipersensibilidade.

Procarbazina

Procarbazina é um medicamento indicado no tratamento do linfoma de Hodgkin e outros linfomas, assim como nos tumores cerebrais. Esta droga está associada a vários tipos de reações de hipersensibilidade. A manifestação mais comum é caracterizada por *rash* cutâneo eritematopapular que pode ser acompanhado de urticária, febre e angioedema¹². Necrólise Epidérmica tóxica é um evento raro associado ao uso de procarbazina. A incidência de reações de hipersensibilidade com uso de procarbazina é de 6-18%⁴.

TRATAMENTO

O uso de medicação preventiva antes da infusão de quimioterápicos pode prevenir ou reduzir a gravidade dos sintomas. Sabe-se que a medicação preventiva não é capaz de proteger por completo de reações e anafilaxia. Portanto, o paciente deve ser monitorado durante toda a infusão da droga. De uma forma geral, usa-se antihistaminicos e glicocorticoides antes da administração de quimioterápicos com alto risco de reações infusionais.

O médico, bem como o profissional de enfermagem, devem estar preparados para o surgimento de anormalidades durante a infusão da quimioterapia para que o atendimento seja rápido, caso apareçam sintomas. No ambiente em que se realiza a quimioterapia é importante preparar e manter em local acessível medicação e equipamentos de suporte como epinefrina, antihistaminicos, broncodilatador, oxigênio, equipamento de traqueostomia e desfibrilador para que o atendimento inicial não sofra atrasos.

A infusão da droga deve cessar imediatamente caso surjam reações adversas, mas o acesso venoso deve ser mantido com solução salina⁴. O paciente deve ser colocado em decúbito dorsal, deve ter seus sinais vitais medidos a cada 2-5 minutos e a avaliação da via aérea e respiração são fundamentais. Nos casos de reações grau 1 e 2 de gravidade segundo NCI (Tabela 1), estas medidas costumam ser suficientes e pode-se avaliar a possibilidade de reiniciar a droga ou de realizar dessensibilização. Reações que se caracterizem como estágios 3 ou 4 necessitam de maior suporte como o uso de antihistaminicos e epinefrina endovenosos. Oxigênio suplementar é essencial em pacientes com doença pulmonar ou cardíaca⁵. Nos casos de anafilaxia, epinefrina deve ser administrada. Antihistaminicos são necessários em caso de prurido, angioedema e urticária.

Tabela 1. Adaptada de NCI Common Terminology Criteria for Adverse Events, 2006

Reação Infusional	Grau de severidade
Rubor transitório, <i>rash</i> cutâneo, febre <38C	1 – Leve
Rash cutâneo, rubor, urticaria, dispneia, febre >38C	2 - Moderada
Broncoespasmo com ou sem urticaria, angioedema, hipotensão.	3 – Grave
Anafilaxia	4 - Ameaçadora da vida
Morte	5 – Morte relacionada a reação alérgica

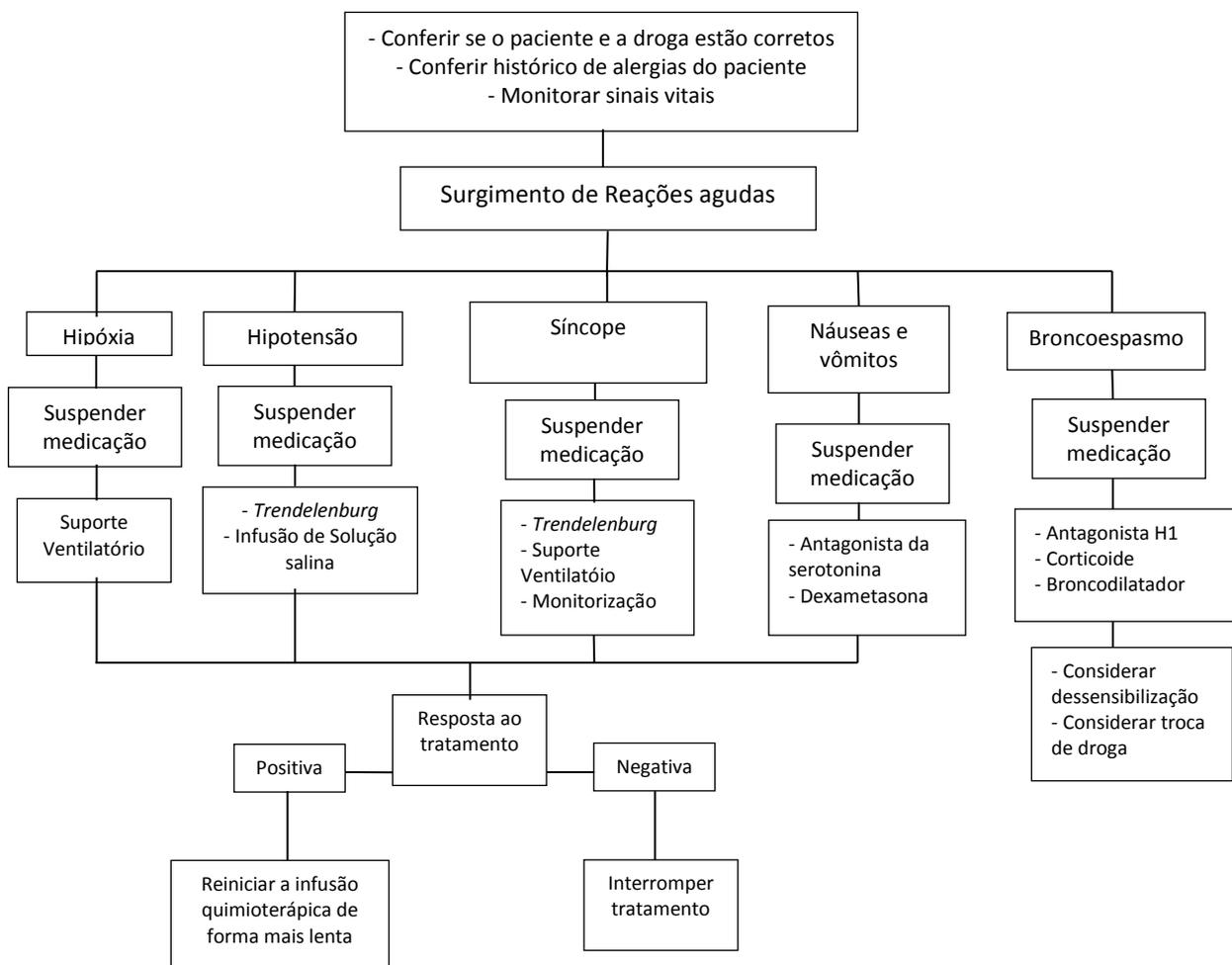


Figura 1 - Fluxograma de tratamento de reações agudas aos quimioterápicos.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

As medicações quimioterápicas apresentam potencial de reações agudas que podem causar desde mal estar até anafilaxia. O profissional de saúde deve estar atento a estas reações e deve conhecer seu tratamento, a fim de agir prontamente. O atraso no diagnóstico dessas situações pode prejudicar o paciente, podendo leva-lo à morte.

REFERÊNCIAS

1. Stewart BW, Wild CP. World Cancer Report, 2014. Geneva: WHO; 2013.
2. INCA. Quimioterapia. [Internet]. Rio de Janeiro: INCA; [2010?] [citado em 2015 Abr 30]. Disponível em: http://www.inca.gov.br/conteudo_view.asp?id=101. Acesso em 20/03/2015 17:47.
3. Gomes ER, Demoly P. Epidemiology of hypersensitivity drug reactions. Curr Opin Allergy Clin Immunol. 2005;5(4):309-16.
4. Joerger M. Prevention and handling of acute allergic and infusion reactions in oncology. Ann Oncol. 2012;23 Suppl 10:x313-9.

5. Lieberman P, Nicklas RA, Oppenheimer J, et al. The diagnosis and management of anaphylaxis practice parameter: 2010 Update. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;126(3):477-80.e1-42. Epub 2010 Aug 7. Erratum in: *J Allergy Clin Immunol.* 2010;126(6):1104.
6. Polyzos A, Tsavaris N, Gogas H, et al. Clinical features of hypersensitivity reactions to oxaliplatin: a 10-year experience. *Oncology.* 2009;76(1):36-41. Epub 2008 Nov 26.
7. Lee MY, Yang MH, Liu JH, et al. Severe anaphylactic reactions in patients receiving oxaliplatin therapy: a rare but potentially fatal complication. *Support Care Cancer.* 2007;15(1):89-93. Epub 2006 Jul 25.
8. Rowinsky EK, Donehower RC. Paclitaxel (taxol). *N Engl J Med.* 1995;332(15):1004-14.
9. Narta UK, Kanwar SS, Azmi W, et al. Pharmacological and clinical evaluation of L-asparaginase in the treatment of leukemia. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2007;61(3):208-21. Epub 2006 Oct 2.
10. Larson RA, Fretzin MH, Dodge RK, et al. Hypersensitivity reactions to L-asparaginase do not impact on the remission duration of adults with acute lymphoblastic. *Leukemia.* 1998;12(5):660-5.
11. O'Brien ME, Souberbielle BE. Allergic reactions to cytotoxic drugs: an update. *Ann Oncol.* 1992;3(8):605-10.
12. Lenz HJ. Management and preparedness for infusion and hypersensitivity reactions. *Oncologist.* 2007;12(5):601-9.