

Incidência e caracterização de reações adversas imediatas à infusão de quimioterápicos em hospital sentinela

Incidence and characterization of immediate side effects to infusion of chemotherapeutic at a sentinel hospital

Luana Gaino Bertolazzi¹, Marcia Venâncio de Carvalho Lanza², Erika Cecilia Bitencourt², Rafaela Moreira da Silva Canille², Laisla Pâmela de Souza Pereira², Kleber Aparecido de Oliveira³, Fábio Leite Couto Fernandez⁴.

¹Enfermeira Pós-graduanda da Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto-FAMERP.

²Enfermeiras Especialistas em Oncologia, atuantes na Unidade de Quimioterapia do Hospital de Base de São José do Rio Preto.

³Mestre em Enfermagem, Gerente de Risco do Hospital de Base de São José do Rio Preto.

⁴Médico Oncologista, Chefe do Serviço de Oncologia do Hospital de Base de São José do Rio Preto.

Resumo

Introdução: Quimioterapia antineoplásica constitui-se em modalidade terapêutica amplamente utilizada e promissora contra o câncer, um tratamento sistêmico, ainda com baixa especificidade para destruição exclusiva das células neoplásicas, gerando assim grande número de reações adversas. Estas ocorrem precoce ou tardiamente, aguda ou cronicamente, e são causas significativas de hospitalização e de óbito. **Objetivo:** Verificar a incidência e as drogas antineoplásicas relacionadas às reações adversas imediatas à infusão; o tempo transcorrido entre a instalação da droga e início dessas reações; descrever sinais e sintomas apresentados, sua gravidade e se estão descritos e/ou previstos nas respectivas bulas. **Material e Métodos:** Trata-se de estudo exploratório-descritivo, realizado em Hospital de Alta Complexidade Oncológica, incorporado à rede sentinela da Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Os dados foram obtidos com aplicação do Algoritmo de Naranjo e análise das Fichas de Eventos Adversos preenchidas à Gerência de Risco. **Resultados:** Entre janeiro/2013 e junho/2014 ocorreram 39 reações adversas imediatas (0,24% das 16.187 instalações de drogas antineoplásicas no período), principalmente com paclitaxel (n=12; 30,8%) e oxaliplatina (n=9; 23,1%). O Algoritmo de Naranjo trouxe que 79,5% (n=31) das reações adversas imediatas tiveram como causas possíveis as drogas antineoplásicas. O tempo médio entre a instalação do antineoplásico e início da sintomatologia foi de 17,9 minutos (\pm DP 26,04), sendo a manifestação mais precoce a da carboplatina (1 minuto), e a mais tardia da oxaliplatina (120 minutos). A gravidade das reações variou entre leve (n=19; 50%) e moderada (n=17; 44,7%). Os segmentos orgânicos mais comprometidos foram musculocutâneos e respiratórios. 73,8% (n=45) da sintomatologia apresentada estavam descritas nas bulas. **Conclusão:** Apesar da baixa incidência das reações adversas imediatas, a monitoração das infusões de drogas antineoplásicas deve ser ininterrupta, especialmente dos agentes antimicrotúbulos e citotóxicos à base de platina, já que a sintomatologia foi desencadeada, tanto imediatamente à instalação da droga, quanto próximo do término da infusão.

Descritores: Quimioterapia; Efeitos Colaterais e Reações Adversas Relacionados a Medicamentos; Toxicidade; Farmacovigilância; Enfermagem Oncológica.

Abstract

Introduction: Antineoplastic chemotherapy is a largely used therapeutic modality, and it is promising against cancer, which is a systemic treatment, even with low specificity for exclusive destruction of neoplastic cells. Therefore, it generates a large number of side effects. These side effects can occur early or late, acutely or chronically, and they are significant causes of hospitalization and death. **Objective:** The present study aims to determine the incidence, and the antineoplastic drugs related to immediate side effects to infusion and the time between the drug installation and the beginning of the side effects. We will also describe the presented signs and symptoms, their severity and whether they are described and/or predicted according to the text of their medicine package leaflets. **Material and Methods:** This is an exploratory-descriptive study carried out at a High Complexity Hospital on Oncology, which was incorporated into the sentinel network of the Brazilian Health Surveillance Agency. Information was obtained using Naranjo algorithm and analysis of notification records of adverse events received by the Risk Management Unit. **Results:** There have been 39 immediate adverse reactions to infusion between January/2013 and June/2014 (in the period, 0.24% of the 16,187 antineoplastic drugs' installations), especially with paclitaxel (n=12; 30.8%) and oxaliplatin (n=9; 23.1%). According to Naranjo Algorithm, 79.5% (n = 31) of the patients had immediate adverse reactions as possible causes of anticancer drugs. The mean time between antineoplastic drug installation and the beginning of symptoms was 17.9 minutes (\pm SD=26.4). The earliest

Recebido em 18/06/2015

Aceito em 31/08/2015

Não há conflito de interesse

drug manifestation time was 1 minute (carboplatin) and the latest manifestation time was 120 minutes (oxaliplatin). The reactions severity ranged from mild (n=19; 50%) to moderate (n=17; 44.7%). The most affected organic segments were the musculocutaneous and respiratory segments. Of the symptoms presented, 73.8% (n=45) were described in the medicine package leaflets. **Conclusion:** Despite the low incidence of immediate adverse reactions to infusion, monitoring of antineoplastic drug infusions should be uninterrupted, especially the monitoring of antimicrotubule agents and cytotoxic platinum-based, once symptoms were triggered both immediately to drug installation as near the end of the infusion.

Descriptors: Drug Therapy; Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions; Toxicity; Pharmacovigilance; Oncology Nursing.

Introdução

A quimioterapia antineoplásica constitui-se em uma das modalidades terapêuticas mais utilizadas e promissoras contra o câncer, uma doença secular responsável por elevada morbimortalidade mundial⁽¹⁾. Definida como uma terapêutica sistêmica, diferentemente da radioterapia, a quimioterapia compreende a utilização de agentes químicos, isolados ou em combinação, para curar ou controlar uma variada gama de neoplasias malignas⁽²⁾.

Historicamente, sais metálicos como o arsênico, cobre e chumbo, foram os primeiros fármacos quimioterápicos utilizados, especialmente pelas civilizações egípcia e grega⁽³⁻⁴⁾. Para o Instituto Nacional do Câncer (INCA), os primeiros registros da Era Moderna sobre quimioterapia antineoplásica foram desenvolvidos a partir do gás mostarda, utilizado nas duas Guerras Mundiais como arma química, dadas as suas propriedades vesicantes que, em 1946, passaram a ser utilizadas em ensaios clínicos no combate aos linfomas e leucemias⁽³⁾.

A partir de então, verificou-se o avanço crescente das pesquisas para o desenvolvimento de diversas linhagens e classes medicamentosas antineoplásicas⁽³⁻⁴⁾. Nos dias atuais, as pesquisas continuam a ser desenvolvidas para a criação de novos agentes, com ênfase em substâncias análogas às já conhecidas, mas com reações adversas menos agressivas⁽⁵⁾, já que estas são causas significativas de hospitalização, de aumento do tempo de permanência hospitalar e, até mesmo, de óbito^(2,6).

Reações adversas ou tóxicas aos medicamentos são definidas como qualquer resposta prejudicial ou indesejável, não intencional, a um medicamento⁽⁷⁾, que se manifestam após a administração de doses recomendadas para profilaxia, diagnóstico ou tratamento de doenças. Tratam-se de reações em que os fatores individuais dos pacientes desempenham papel importante no desencadeamento e intensidade⁽⁶⁾.

A histórica e notável incidência de reações adversas na terapêutica antineoplásica está incutida em seu mecanismo de ação sistêmico, no qual o quimioterápico interfere no processo de crescimento e divisão das células tumorais e, simultaneamente, promove ataques indiscriminados a todas as células de rápida proliferação e renovação constante, normais do organismo humano⁽⁴⁻⁵⁾. As células mais atingidas adversamente na quimioterapia são as da medula óssea, folículo piloso e o epitélio de revestimento do trato intestinal⁽²⁾.

As reações adversas aos quimioterápicos podem ocorrer em maior ou menor grau, precoce ou tardiamente, de forma aguda ou crônica, dependentes do tempo de exposição e da concentração plasmática da droga⁽²⁻³⁾. Com relação ao caráter precoce ou tardio das reações adversas, conforme a época após infusão

em que as reações se manifestam, existe uma sintomatologia *imediate* (entre o início imediato da infusão e 3 dias após, como anafilaxia, náuseas, vômitos, artralgia, e flebites); *precoce* (com sintomas iniciando-se entre 7 e 21 dias após infusão, tais como a mielossupressão, granulocitopenia, mucosite, cistite hemorrágica por ciclofosfamida, alopecia); *tardia* (meses após a infusão, como as miocardiopatias por antracíclicos, neurotoxicidade pela vimblastina e nefrotoxicidade pela cisplatina); e *ultra-tardia* (com sintomatologia desencadeada anos após a infusão quimioterápica: infertilidade, carcinogênese, distúrbio do crescimento em crianças, sequelas na parte central do sistema nervoso, fibrose ou cirrose hepática por metotrexato)^(2,5).

No que tange ao grau da toxicidade, o Instituto Nacional do Câncer dos Estados Unidos (NCI) publicou, em 2010, o 4º volume do *Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)*. Trata-se de uma terminologia descritiva de eventos adversos, acompanhada de uma escala de gravidade (graus 0 a 5), conforme sistemas orgânicos comprometidos⁽⁸⁾.

Assim, a graduação dos eventos adversos é definida em: Grau 0, nenhuma ocorrência de evento adverso ou dentro dos limites normais; Grau 1, leve e sem intervenção médica, assintomático, somente detectado aos exames laboratoriais ou radiográficos; Grau 2, moderado com mínima intervenção local ou não invasiva; Grau 3, grave e indesejável, com sintomas que requerem hospitalização ou intervenção invasiva, transfusão ou cirurgia; Grau 4, ameaçador à vida ou incapacitante, com consequências fisiológicas que necessitam de cuidados intensivos; Grau 5, morte⁽⁸⁻⁹⁾.

O reconhecimento das reações adversas imediatas à infusão dos quimioterápicos, o conhecimento da gravidade e das alternativas para controle e prevenção, são alvos de estudo da farmacovigilância, definida como a ciência e as atividades relativas à detecção, avaliação, compreensão e prevenção de efeitos adversos relacionados a medicamentos^(7,10). É de responsabilidade da farmacovigilância, entender as reações adversas e buscar as possibilidades de prevenção ou tratamento em tempo hábil, pois, na ausência destas ações, continuarão ocorrendo casos de complicações e possíveis alterações no plano terapêutico programado, desnecessários ante a tratamento quimioterápico^(2,9).

O objetivo foi verificar a incidência e as drogas antineoplásicas relacionadas às reações adversas imediatas à infusão; analisar o tempo transcorrido entre a instalação das drogas quimioterápicas e início dessas reações; descrever os sinais e sintomas apresentados, sua gravidade e se estão descritos e/ou previstos nas respectivas bulas; analisar a severidade das reações adver-

sas imediatas à infusão quimioterápica, conforme escala da *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE).

Material e Métodos

Trata-se de estudo exploratório-descritivo, de caráter retrospectivo, realizado em um hospital geral de ensino, de capacidade extra, localizado em São José do Rio Preto. A instituição é de abrangência quaternária, integrado ao Sistema Único de Saúde (SUS) e classificado como Centro de Alta Complexidade em Oncologia (CACON)⁽³⁾.

Além disso, a instituição é credenciada à Rede de Hospitais Sentinela da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), e integra a área de Vigilância em Eventos Adversos e Queixas Técnicas de Farmacovigilância. O objetivo da ANVISA é construir uma rede nacional preparada para notificar eventos adversos de produtos de saúde, como insumos, materiais e medicamentos em uso no Brasil, visando ampliar e sistematizar a vigilância de produtos utilizados nos serviços de saúde e, assim, garantir mais segurança e qualidade para pacientes e profissionais de saúde⁽¹⁰⁾. Foram sujeitos do estudo os prontuários e as Fichas de Notificações de Eventos Adversos dos pacientes atendidos no setor de quimioterapia da instituição, acometidos pelas reações adversas imediatas à infusão dos quimioterápicos. Foi considerado o período que engloba todo o ano de 2013 e o primeiro trimestre de 2014.

Na vigência de um provável evento adverso na infusão quimioterápica, aplicou-se o Algoritmo de Naranjo (Quadro 1), a fim de se estabelecer a relação entre a sintomatologia apresentada e o quimioterápico administrado.

Quadro 1. Algoritmo de Naranjo

Algoritmo de Naranjo			
Questões	Sim	Não	Desconhecido
Existem notificações conclusivas sobre esta reação?	1	0	0
A reação apareceu após a administração do fármaco?	2	-1	0
A reação ocorreu quando aconteceu sua readministração?	1	0	0
Existem causas alternativas (outro fármaco)?	2	-1	0
A reação aparece com a introdução do placebo?	-1	2	0
A concentração plasmática está em nível tóxico?	-1	1	0
A reação aumentou com dose maior ou reduziu com dose menor?	1	0	0
O paciente já experimentou reações semelhantes com a administração de medicamentos do mesmo fármaco?	1	0	0
A reação foi confirmada por qualquer evidência objetiva?	1	0	0

Somatória	Causa
9 ou +	definida
5 a 8	provável
1 a 4	possível
0	duvidosa

Em seguida, realizou-se o preenchimento da Ficha de Notificação de Eventos Adversos, na qual se identificou o paciente e se descreveu a reação adversa (droga, tempo de duração, tempo transcorrido entre instalação e reação, sistemas orgânicos comprometidos pela reação, evolução clínica e condutas adotadas). O estudo obteve aval favorável do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da instituição (Parecer nº 670.014, de 10/06/2014, CAAE: 31466014.2.0000.5415).

Resultados

No período compreendido entre janeiro de 2013 a junho de 2014, foram realizadas 16.187 instalações endovenosas de drogas antineoplásicas. Durante essas infusões, 39 pacientes (0,24%) apresentaram reações adversas imediatas à infusão (RAII). As principais drogas envolvidas foram paclitaxel (n=12; 30,6%) e oxaliplatina (n=9; 23,1%). O mês de maior incidência de RAII foi setembro de 2013 (n=6; 15,4%) (Quadro 2).

Quadro 2. Incidência das Reações Adversas Imediatas à Infusão, de janeiro/2013 a junho/2014, e as drogas antineoplásicas associadas. São José do Rio Preto/SP, 2014.

Mês	Paclitaxel N(%)	Docetaxel N(%)	Carboplatina N(%)	Cisplatina N(%)	Oxaliplatina N(%)	Irinotecano N(%)	Cetuximab N(%)	Gemzar N(%)	Doxorrubicina N(%)	Etoposídeo N(%)	TOTAL N(%)
Jan/2013	-	-	-	-	1(2,6)	-	-	-	-	-	1(2,6)
Fev/2013	-	-	-	-	1(2,6)	-	-	-	-	-	1(2,6)
Mar/2013	2(5,1)	-	1(2,6)	-	1(2,6)	1(2,6)	-	-	-	-	5(12,8)
Abr/2013	1(2,6)	-	-	-	-	-	1(2,6)	-	-	1(2,6)	3(7,7)
Mai/2013	-	-	-	-	-	-	-	1(2,6)	-	-	1(2,6)
Jun/2013	1(2,6)	1(2,6)	-	-	-	-	-	-	-	-	2(5,1)
Jul/2013	2(5,1)	-	-	1(2,6)	-	-	-	-	-	-	3(7,7)
Ago/2013	1(2,6)	-	2(5,1)	2(5,1)	-	-	-	-	-	-	5(12,8)
Set/2013	1(2,6)	-	1(2,6)	1(2,6)	2(5,1)	-	-	-	1(2,6)	-	6(15,4)
Out/2013	-	-	1(2,6)	1(2,6)	-	-	-	-	1(2,6)	-	3(7,7)
Nov/2013	-	-	-	-	1(2,6)	-	-	-	-	-	1(2,6)
Dez/2013	-	-	1(2,6)	-	-	-	-	-	-	-	1(2,6)
Jan/2014	2(5,1)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2(5,1)
Fev/2014	-	-	-	-	1(2,6)	-	-	-	-	-	1(2,6)
Mar/2014	1(2,6)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1(2,6)
Abr/2014	-	-	-	-	1(2,6)	-	-	-	-	-	1(2,6)
Mai/2014	-	-	-	-	1(2,6)	-	-	-	-	-	1(2,6)
Jun/2014	1(2,6)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1(2,6)
TOTAL	12(30,6)	1(2,6)	6(15,4)	5(12,8)	9(23,1)	1(2,6)	1(2,6)	1(2,6)	1(2,6)	1(2,6)	39(100)

No que diz respeito ao tempo decorrido entre o intervalo do início da infusão da droga antineoplásica e o início da apresentação de sinais e sintomas, têm-se uma média de 17,9 minutos (DP= 26,04). A droga com manifestação sintomática mais precoce foi a carboplatina (1 minuto), e a droga com tempo de reação mais tardia foi a oxaliplatina (120 minutos) (Quadro 3).

Quadro 3. Tempo decorrido, em minutos, entre o início de as instalações das drogas antineoplásicas, com seus respectivos princípios dos sinais e sintomas caracterizados como reações adversas imediatas às drogas. São José do Rio Preto/SP, 2014.

Mês	Paclitaxel	Docetaxel	Carboplatina	Oxaliplatina	Cisplatina	Irinotecano	Cetuximab	Gemzar	Doxorrubicina	Etoposídeo
Jan/13	-	-	-	5 min	5	-	-	-	-	-
Fev/13	-	-	-	min 30	-	-	-	-	-	-
Mar/13	5 e 8 min	-	20 min	min	-	40 min	-	-	-	-
Abr/13	10 min	-	-	-	-	-	5 min	-	-	5 min
Mai/13	-	-	-	-	-	-	-	30 min	-	-
Jun/13	5 min	20 min	-	-	-	-	-	-	-	-
Jul/13	10 e 25 min	-	-	-	15 min	-	-	-	-	-
Ago/13	5 min	-	1 e 15 min	-	10 e 20 min	-	-	-	-	-
Set/13	10 min	-	10 min	10 e 20 min	10 min	-	-	-	10 min	-
Out/13	-	-	10 min	-	10 min	-	-	-	5 min	-
Nov/13	-	-	-	5 min	-	-	-	-	-	-
Dez/13	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Jan/14	3 e 5 min	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Fev/14	-	-	-	120 min	-	-	-	-	-	-
Mar/14	15 min	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Abr/14	-	-	-	120 min	-	-	-	-	-	-
Mai/14	-	-	-	15 min	-	-	-	-	-	-
Jun/14	5 min	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Média	8,8 min	20 min	11,2 min	36,7 min	13 min	40 min	5 min	30 min	7,5 min	5 min

No Quadro 4, vê-se que de toda a sintomatologia apresentada durante as RAI de antineoplásicos, 52,2% (n=60) são classificadas como respostas inflamatórias agudas dos seguimentos musculocutâneo, especialmente com manifestação de hiperemia facial (n=27; 23,5%). O seguimento respiratório, especialmente com episódios de dispnéia, aparece em segundo lugar (n=24; 20,9%).

Quadro 4. Sinais e sintomas caracterizados como reações adversas imediatas à infusão, separados por segmentos orgânicos, a frequência de sua ocorrência e as respectivas drogas antineoplásicas associadas. São José do Rio Preto/SP, 2014.

Sinais e sintomas	N (%)	Drogas associadas aos sinais e sintomas
SENSORIAL		
Disestesia corporal	2 (1,7)	Oxaliplatina
Disestesia de mãos	3 (2,6)	Paclitaxel, Carboplatina
Disestesia de língua	2 (1,7)	Oxaliplatina
Disestesia de lábios	2 (1,7)	Oxaliplatina
Sensação queimação face	1 (0,9)	Docetaxel
sub total	10 (8,7)	
RESPIRATÓRIO		
Obstrução nasal	3 (2,6)	Oxaliplatina
Dispnéia	16 (13,9)	Paclitaxel, Oxaliplatina, Carboplatina, Irinotecano
Espasmo de laringe	2 (1,7)	Oxaliplatina, Etoposide
Tosse seca	3 (2,6)	Carboplatina, Cetuximabe
sub total	24 (20,9)	
CARDIO-CIRCULATÓRIO		
Hipotensão	1 (0,9)	Irinotecano
Taquicardia	1 (0,9)	Carboplatina
Bradycardia	1 (0,9)	Paclitaxel
sub total	3 (2,6)	
MÚSCULO-CUTÂNEO		
Hiperemia corporal	5 (4,3)	Cisplatina, Cetuximabe, Etoposide, Gemzar, Doxorubicina
Prurido corporal	5 (4,3)	Paclitaxel, Cisplatina, Gemzar, Doxorubicina
Hiperemia facial	27 (23,5)	Paclitaxel, Docetaxel, Oxaliplatina, Carboplatina, Cisplatina, Irinotecano, Etoposide, Doxorubicina
Prurido facial	3 (2,6)	Oxaliplatina, Doxorubicina
Hiperemia em tórax	4 (3,5)	Paclitaxel, Carboplatina, Doxorubicina
Prurido em tórax	1 (0,9)	Doxorubicina
Palidez	1 (0,9)	Irinotecano
Hiperemia palmar	5 (4,3)	Cisplatina, carboplatina
Prurido palmar	2 (1,7)	Oxaliplatina, Carboplatina
Fadiga	3 (2,6)	Paclitaxel, Oxaliplatina
Espasmos musculares	2 (1,7)	Carboplatina, Oxaliplatina
Sudorese	2 (1,7)	Carboplatina
sub total	60 (52,2)	
SNC		
Agitação	1 (0,9)	Paclitaxel
Dor espinal	2 (1,7)	Paclitaxel
Ausência resposta verbal	2 (1,7)	Carboplatina, Oxaliplatina
Tontura	1 (0,9)	Irinotecano
Visão Turva	2 (1,7)	Oxaliplatina
Disartria	2 (1,7)	Oxaliplatina
sub total	10 (8,7)	
TGI		
Náusea	3 (2,6)	Paclitaxel, Carboplatina, Cetuximabe
Vômito	4 (3,5)	Paclitaxel, Oxaliplatina, Cetuximabe, Irinotecano
Sialorréia	1 (0,9)	Carboplatina
sub total	8 (7,0)	
TOTAL	115(100)	

Ao relacionar a sintomatologia apresentada pelos pacientes durante as RAI com os sinais e sintomas previstos e/ou descritos nas bulas (Quadro 5), vê-se um total de 66 eventos apresentados e apenas 49 (74,2%) descritos nas respectivas bulas. As únicas bulas que descrevem a possibilidade do desenvolvimento de todos os sinais e sintomas durante as RAI, foram do docetaxel e do etoposídeo. A bula com menor número de descrição foi da doxorubicina, já que nas RAI analisadas os pacientes apresentaram cinco diferentes sintomas e na bula estava descrito apenas um deles.

Quadro 5. Relação entre sintomatologia apresentada durante as RAII, com as respectivas drogas, e a previsão de ocorrência ou descrição em bulas das respectivas drogas e seus laboratórios correspondentes. São José do Rio Preto/SP, 2014.

Drogas envolvidas nas RAII	Paclitaxel			Docetaxel			Carboplatina			Oxaliplatina			Cisplatina			Irinotecano		Cetuximabe		Etoposídeo		Gemzar		Doxorrubicina			
	RAII	Lab A	Lab B	Lab C	Lab D	Lab E	RAII	Lab A	RAII	Lab A	Lab B	RAII	Lab A	Lab B	Lab C	RAII	Lab A	Lab B	RAII	Lab A	RAII	Lab A	RAII	Lab A	RAII	Lab A	
SENSÓRIAL																											
Disestesia corporal										X		X	X														
Disestesia de mãos	X	X	X	X	X	X			X	X	X																
Disestesia de língua												X	X	X	X												
Disestesia de lábios												X	X	X	X												
Sensação queimação face							X	X																			
RESPIRATÓRIO																											
Obstrução nasal											X		X														
Dispnéia	X	X	X	X	X	X			X	X	X	X	X	X				X	X								
Espasmo de laringe											X	X	X	X							X	X					
Tosse seca									X	X	X									X							
CARDIO-CIRCULATÓRIO																											
Hipotensão																		X	X								
Taquicardia									X	X																	
Bradycardia									X	X	X																
MÚSCULO-CUTÂNEO																											
Hiperemia corporal															X				X	X	X	X		X		X	
Prurido corporal	X	X	X	X	X	X			X	X	X	X		X	X	X			X	X			X	X	X		X
Hiperemia facial	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		X	X	X	X				X	X						X
Prurido facial												X		X	X												X
Hiperemia em tórax	X	X	X	X	X	X			X	X	X																X
Prurido em tórax																											
Palidez																		X									
Hiperemia palmar									X	X	X				X												
Prurido palmar									X	X	X	X		X	X												
Fadiga	X		X	X	X	X					X	X		X													
Espasmos musculares									X	X		X	X	X	X												
Sudorese									X	X																	
SNC									X																		
Agitação	X																										
Dor espinal	X		X	X	X	X																					
Tontura																		X	X								
Visão Turva											X		X	X													
Ausência resp. verbal											X		X	X													
Disartria									X		X	X	X	X													
TGI																											
Náusea	X	X	X	X	X	X			X	X	X									X	X						
Vômito	X	X	X	X	X	X					X	X	X	X				X	X	X	X						
Sialorréia									X	X																	

De acordo com a classificação de NARANJO, 79,5% das reações (n=31) tiveram como causa possível as drogas antineoplásicas. Quanto à gravidade das reações, 50% (n=19) foram classificadas como leves (Quadro 6).

Quadro 6. Avaliação da Causalidade de NARANJO e Avaliação da Gravidade das RAII (CTCAE). São José do Rio Preto/SP, 2014.

	Definida	Provável	Possível	Duvidosa	Total
NARANJO	N(%)	N(%)	N(%)	N(%)	N(%)
	2 (5,1)	6 (15,4)	31 (79,5)	0	39 (100)
Gravidade (CTCAE)	Grau 1	Grau 2	Grau 3	Grau 4	Total
	19 (50,0)	17 (44,7)	3 (7,6)	0	39 (100)

Discussão

As reações adversas às drogas constituem-se de eventos comuns na prática clínica, sendo que as reações de hipersensibilidade, imediatas à infusão, representam 25-30% das reações a medicamentos⁽¹¹⁾. Nesse contexto, a incidência das RAII associadas aos quimioterápicos é percentualmente mais aguardada, já que são escassas as categorias de medicamentos que apresentam maior potencial de reações adversas do que os agentes antineoplásicos^(1,12-13). Somado aos aspectos intrínsecos dos medicamentos, o desenvolvimento das RAII aos quimioterápicos remete também ao longo tempo de tratamento, no qual os pacientes oncológicos são expostos aos esquemas de poliquimioterapia⁽¹³⁾ e medicações concomitantes, o que dá margem às interações medicamentosas⁽¹⁴⁻¹⁵⁾, cuja incidência está entre 3% a 5% dos pacientes que

fazem uso de diversas drogas⁽¹⁶⁾.

As RAII suscitam os temores dos indivíduos perante a perspectiva do tratamento quimioterápico, de forma que, além de seu papel técnico, torna-se imprescindível que a equipe de enfermagem em contato com o paciente atue como multiplicadores das informações de prevenção e identificação das reações adversas da quimioterapia^(2,17). Tratam-se de reações nas quais as partículas químicas das drogas provavelmente são reconhecidas como nocivas pelo sistema imunológico do paciente, no complexo antígeno-anticorpo, resultando em hipersensibilidade de diversas células orgânicas, desconforto e, eventualmente, em anafilaxia⁽¹²⁻¹³⁾. De acordo com a classificação da gravidade das reações adversas⁽⁸⁾, a anafilaxia é exacerbação de uma hipersensibilidade, sendo caracterizada pela contração da musculatura lisa e dilatação dos capilares^(2,6). Embora seja infrequente, conforme demonstrado por estudos internacional⁽⁶⁾, nacional⁽¹⁷⁾ e, por este trabalho, em que 50% (N=19) das RAII foram caracterizadas como leves, a anafilaxia é um potencial evento catastrófico dos quimioterápicos que requer atuação imediata e precisa do enfermeiro, uma vez que o quadro anafilático progride rapidamente, podendo causar a morte^(5,12).

As reações de hipersensibilidade dos tipos leves e moderadas, reconhecidamente mais frequentes em pacientes expostos à quimioterapia^(2,8,13,17), tem como sintomatologia mais comumente apresentada prurido, desconforto respiratório, broncoespasmo, hipotensão, hiperemia, dor torácica e lombar e ansiedade^(11,17), o que coincide com nossos achados, de uma maneira geral, demonstrados pelos Quadros 3 e 4.

Corroborando nossos achados de manifestações sintomáticas elevadas do segmento musculocutâneo, estudo⁽¹¹⁾ relata que, a pele é o órgão mais comumente acometido nas reações de hipersensibilidade na presença de infusão de medicamentos, e que um mesmo fármaco pode estar envolvido em mais de uma reação cutânea. Em consonância com esses dados, outro estudo⁽¹⁸⁾ demonstra que, 5 a 15% dos pacientes em quimioterapia desenvolvam reações adversas leves, sendo que 2-3% são de reações cutâneas.

O prurido e o angioedema podem se manifestar isoladamente ou, como em nosso estudo, como parte de uma reação sistêmica, e estão presentes em até 90% das RAII⁽¹¹⁾. Nos tecidos cutâneos, a taxa de renovação celular é elevada, o que deixa a pele como um órgão potencialmente vulnerável à ação dos quimioterápicos⁽²⁾. Além das manifestações cutâneas, náuseas e vômitos são reações adversas comumente associadas à quimioterapia sistêmica, mas raramente são vistas no desenvolvimento de RAII, como neste presente trabalho (n=7), dado o sucesso da terapêutica pré-quimioterápica com antieméticos⁽²⁾. Quando caracterizadas nas RAII, as náuseas e os vômitos normalmente são acompanhados de palidez, taquicardia, fadiga, tontura, sudorese, dor epigástrica, sialorreia e contratura da musculatura abdominal⁽¹⁹⁾, que podem ser confundidos com demais sintomatologias de RAII⁽¹⁷⁾.

As manifestações de náusea e vômito nas RAII se relacionam às variáveis individuais, tais como metástase cerebral, idade e sexo (mais frequente em pacientes jovens e mulheres), ingestão alcoólica, predisposição (cinetose, êmese gravídica acentuada), desnutrição, períodos prolongados de jejum e ansiedade. Além

disso, há as variáveis associadas à medicação, como dose, velocidade de gotejamento, poli quimioterapia e também com o potencial hematogênico das drogas^(2,8), que variam entre, muito elevado (cisplatina, ciclofosfamida, melfalan, citarabina), elevado (carboplatina, dacarbazina, etoposídeo), moderado (daunorrubicina, epirrubicina, irinotecano), baixo (docetaxel, gemcitabina, paclitaxel) e muito baixo (bleomicina, rituximab e vinscristina)^(4,9).

Apesar da infusão de drogas com potencial emetogênico muito elevado, este estudo demonstra que, dentre os pacientes acometidos pelas RAII com náusea e vômitos associados, nenhum recebia infusão dessas drogas, e sim de quimioterápicos com potencial elevado (carboplatina), moderado (irinotecano e oxaliplatina) e baixo (paclitaxel).

Além do potencial de êmese das drogas quimioterápicas, estudo⁽⁴⁾ também relaciona o pico de incidência, em horas, de náusea e vômito na presença de quimioterapia sistêmica. Em consonância com nosso trabalho, vê-se que a carboplatina tem pico entre 1 a 6 horas. Entretanto, paclitaxel (4-8 horas), irinotecano (2-6 horas) não se encaixam nos perfis imediatos aqui apresentados. Com relação às drogas associadas às RAII, neste estudo, a droga com maior incidência foi o paclitaxel (n=12), assim como em outro estudo nacional⁽¹⁷⁾. Trata-se de uma droga comumente utilizada no tratamento de carcinomas de ovário, mama, pulmões, cabeça e pescoço, próstata, melanoma e sarcoma de Kaposi⁽²⁰⁾. Sua obtenção ocorre pelo processamento semissintético da planta alcaloide *Taxus brevifolia*, que estimula a formação e estabilização dos microtúbulos, e inibe sua despolimerização, bloqueando a divisão celular na metáfase⁽²¹⁾.

No acompanhamento da história do uso clínico do paclitaxel, verifica-se que no início, sua utilização foi atrasada justamente pela elevada incidência de RAII, que chegava a 30%⁽²¹⁾. Tais reações foram minimizadas para menos de 5% com a instituição de protocolos pré-medicação com antagonistas da histamina e corticosteroide, e com o aumento do tempo de infusão⁽²⁰⁾, que não alteram a concentração plasmática da droga e a sua ligação proteica⁽²¹⁾. Em nosso estudo, no período compreendido, foram realizadas 2.032 infusões de paclitaxel com protocolo pré-quimioterápico instituído com difenidramina e corticosteroide. Desta maneira as RAII corresponderam a 0,6% do total de infusões dessa droga.

Estudo⁽¹⁷⁾ ressalva que a sintomatologia apresentada em consequência de infusão do paclitaxel, varia conforme o mecanismo de mediação imune para o desenvolvimento da RAII. Se for mediada pelos mastócitos, os pacientes comumente apresentam hiperemias, pruridos, dispneia, estridor laríngeo, tosse, náusea, vômito, hipotensão, taquicardia e febre. Enquanto que as reações mediadas por citocinas apresentam rubor, prurido, *rash* cutâneo, dispneia, infiltrado pulmonar, dor espinal, febre e alterações da pressão arterial. A importância de se distinguir o mecanismo mediador, centra-se no fato de as reações mediadas por mastócitos e basófilos apresentarem maior risco de preceder uma anafilaxia grave, graus 3 e 4 do CTCAE.

No que se refere à previsão e descrição das RAII na bula, tanto a monografia do paclitaxel, quanto os estudos investigativos das hipersensibilidades relacionadas a ele^(17,20-21), houve inde-

terminação se a RAII é pelo princípio ativo ou pelo veículo de condução do medicamento, já que o paclitaxel tem baixa solubilidade hídrica.

Além disso, a ausência de descrição sintomática nas bulas de quimioterápicos, de uma maneira geral, pode ser explicada pela elevada manifestação de sintomatologia inespecífica e leve, que deixam de ser notificadas e repassadas às instituições de vigilância pós-comercialização de medicamentos pela inabilidade do profissional de identificá-las como RAII⁽¹⁷⁾.

Conclusão

Apesar da baixa incidência das RAII (0,24% num montante de 16.187 instalações endovenosas de drogas antineoplásicas no período considerado, o monitoramento das infusões de quimioterápicos deve ser ininterrupto, especialmente dos agentes antimicrotúbulos (como o paclitaxel) e citotóxicos à base de platina, já que a sintomatologia anafilática que variou de leve a moderada (graus 1 e 2), foi desencadeada tanto imediatamente à instalação da droga quanto próximo do término da infusão. Ressalva-se que, para o manejo seguro dos pacientes e controle eficaz das RAII, a equipe multiprofissional deve estar atenta a qualquer manifestação durante a infusão, variantes de prurido e hiperemias, rouquidão, tosse e dispneia, a náuseas e vômitos. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Estimativa 2014: incidência de câncer no Brasil [monografia na Internet]. Rio de Janeiro: INCA; 2014 [acesso em 2015 Set 12]. Disponível em: <http://www.inca.gov.br/estimativa/2014/estimativa-24042014.pdf>

2. Bonassa EMA, Gato MIR. Terapêutica oncológica para enfermeiros e farmacêuticos. 4ª ed. São Paulo: Atheneu; 2012.
3. Instituto Nacional do Câncer - INCA. Ministério da Saúde. Ações de enfermagem para o controle do câncer: uma proposta de integração ensino-serviço. 3 ed. Rio de Janeiro: INCA; 2008.
4. Marques CLTQ, Barreto CL, Moraes VLL, Lima NF. Oncologia: uma abordagem multidisciplinar. São Paulo: Editora Carpe Diem; 2015.
5. Cupertino A, Marcondes MA, Gatti RM. Estudo retrospectivo das reações adversas e interações medicamentosas na quimioterapia no tratamento do câncer de mama: relato de caso. Rev Bras Ciênc Saúde. 2008;6(17):26-36.
6. Oberg KC. Adverse drug reactions. Am J Pharma Educ. 2009;63(2):199-204.
7. World Health Organization - WHO. The world medicines situation 2011: pharmacovigilance and safety of medicines [monografia na Internet]. Geneva: WHO; 2011 [acesso em 2015 Maio 2]. Disponível em: <http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s18771en/s18771en.pdf>
8. U.S.Department of Health and Human Services. National Institutes of Health. National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.0 [monografia na Internet]. 2010 [acesso em 2015 Abr 30]. Disponível em: http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_5x7.pdf
9. Falcão AHPBM. Avaliação da farmacovigilância na quimioterapia antineoplásica com o protocolo FEC (5-fluorouracil, epirrubicina e ciclofosfamida) em pacientes com câncer de mama

[dissertação]. Fortaleza: Faculdade de Medicina. Universidade Federal do Ceará; 2009.

10. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA. Ministério da Saúde [homepage na Internet]. Brasília (DF): ANVISA [acesso em 2015 Maio 4]. Pós comercialização pós uso. Rede Sentinela; [aproximadamente 2 telas]. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/wps/content/Anvisa+Portal/Anvisa/Pos+-+Comercializacao+-+Pos+-+Uso/Rede+Sentinela>.
11. Ensina LF, Fernandes FR, Di Gesu G. Reações de hipersensibilidade a medicamentos. Rev Bras Alergia Imunopatol. 2009;32(2):42-7.
12. Oliveira CLB, Pires AA. Reação adversa medicamentosa: da hiperemia local à reação anafilática causada por quimioterapia antineoplásica venosa. Anais do 61º Congresso Brasileiro de Enfermagem (CBEN), p.5427-8, 2009.
13. Tian Q, Price ND, Hood L. Systems cancer medicine: towards realization of predictive, preventive, personalized and participatory (P4) medicine. J Intern Med. 2012;271(2):111-21. doi: 10.1111/j.1365-2796.2011.02498.x.
14. Martins TSS, Silvino ZR, Silva LR. Medicamentos utilizados na terapia intravenosa pediátrica: um estudo sobre combinações potencialmente interativas. Rev RENE [periódico na Internet] 2012 [acesso em 2015 Maio 4];13(1):[aproximadamente 8 p.]. Disponível em: <http://www.revistarene.ufc.br/revista/index.php/revista/article/view/11>
15. Andrade CC. Farmácia Hospitalar. Farmacêutico em Oncologia: interfaces administrativas e técnicas. Instituto do Câncer do Ceará. 2009.
16. Santos NG, Mendes DRG, Coimbra MVS. Potenciais interações medicamentosas no protocolo de tratamento paliativo oncológico para dor. Rev Divulg Cient Sena Aires. 2014; 3(1):57-65.
17. Aguiar TAD, Capucho HC, Varallo FR, Mastroianni PC. Notificações espontâneas de eventos adversos a medicamentos hospitalares: estudo piloto. Rev Ciênc Extensão. 2015; 11(1):46-61.
18. Criado PR, Brandt HRC, Moure ERD. Reações tegumentares adversas relacionadas aos agentes antineoplásicos: parte II. An Bras Dermatol. 2010; 85(5):591-608.
19. Públio GP, Silva KO, Viana GFS. Qualidade de vida em pacientes oncológicos submetidos à quimioterapia. C&D Rev Eletr Fainor. 2014;7(2):244-57.
20. Veldhoen RA, Banman SL, Hemmerling DR, Odsen R, Simmen T, Simmonds AJ, et al. The chemotherapeutic agent paclitaxel inhibits autophagy through two distinct mechanisms that regulate apoptosis. Oncogene. 2013;32(6):736-46. doi: 10.1038/onc.2012.92.
21. Lima VS. Taxanos: da descoberta ao uso clínico. Rio de Janeiro: Elsevier; 2014.

Endereço para correspondência: Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto-FAMERP. Av. Brigadeiro Faria Lima, - 5416 - Vila São Pedro CEP: 15090-000 *E-mail:* lu.gaino@hotmail.com
