

HOSPITAL EVANGÉLICO DE CACHOEIRO DE ITAPERMIRIM - ES HECI
FARMÁCIA - ATENÇÃO AO CÂNCER

WENDY DUQUE RODRIGUES LOPES

DROGAS UTILIZADAS EM EXTRAVASAMENTO DE
ANTINEOPLÁSICOS: UMA REVISÃO

CACHOEIRO DE ITAPEMIRIM-ES
FEVEREIRO/2024

DROGAS UTILIZADAS EM EXTRAVASAMENTO DE ANTINEOPLÁSTICOS: UMA REVISÃO

DRUGS USED IN EXTRAVASATION OF ANTINEOPLASTICS: A REVIEW

LOPES, Wendy Duque Rodrigues¹
RIBEIRO, Gustavo Zigoni de Oliveira²
SIMÕES, Ana Carolina Ambrosio³

RESUMO

Introdução: Diversas abordagens terapêuticas visam eliminar células neoplásicas, incluindo o uso de medicamentos antineoplásicos que busca impedir ou reduzir a disseminação das células malignas no organismo. Um dos eventos adversos da quimioterapia é o extravasamento que causa toxicidade dermatológica local. Os antineoplásicos são classificados em: irritantes, vesicantes e não vesicantes.

Objetivo: geral reunir atuais evidências relevantes que elencam as condutas, manejos e principalmente os tratamentos farmacológicos em casos de extravasamentos de quimioterápicos descritos na literatura. **Metodologia:** Trata-se uma revisão bibliográfica narrativa descritiva, realizada nas bases de dados National Library of Medicine (Pubmed), Scientific Electronic Library Online (SciELO), Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), além da busca direta em plataformas como Google Acadêmico. **Discussão:** As vulnerabilidades em relação ao extravasamento estão relacionadas a quimioterapia infundida (pH, osmolaridade, potencial vasoconstritor e o tempo que permanece no tecido), fatores relacionados ao paciente (veias tortuosas, pouco calibrosas, obesidade, múltiplas punções venosas prévias, presença de alterações dérmicas) e causas iatrogênicas (como a falta de treinamento dos enfermeiros, seleção do tamanho equivocado do cateter periférico). O tratamento do extravasamento é realizado através de compressas frias ou quentes e aplicação de antídotos. **Conclusão:** Destaca-se a importância da educação e treinamento da equipe da enfermagem para prevenção do agravo, identificação imediata do extravasamento e na tomada de decisão a fim de reduzir as chances de sequelas e maiores problemas ao paciente. O único antídoto aprovado pela FDA e ANVISA é o dexrazoxano, porém seu custo é alto e o uso pode se tornar oneroso.

Palavras-chave: Extravasamento; Quimioterapia; Fármacos.

¹ Residente do Programa de Residência em Atenção ao Câncer do Hospital Evangélico de Cachoeiro de Itapemirim – ES, wendyduque@gmail.com

² Orientador. Enf. Ms. em Administração de Empresas, Hospital Evangélico de Cachoeiro de Itapemirim - ES, Gustavo.zigoni@gmail.com

³ Co-orientadora: Farm. Esp. Oncologia, Hospital Evangélico de Cachoeiro de Itapemirim – ES, acasimoes@yahoo.com.br

ABSTRACT

Introduction: Several therapeutic approaches are aimed at eliminating neoplastic cells, including the use of antineoplastic drugs to prevent or reduce the spread of malignant cells in the body. One of the adverse events of chemotherapy is extravasation, which causes local dermatological toxicity. Antineoplastics are classified as: irritant, vesicant and non-vesicant. **Aim:** In general, to collect current relevant evidence that lists the management and especially pharmacological treatments of chemotherapy extravasation as described in the literature. **Methodology:** This is a descriptive narrative bibliographic review, carried out in the databases National Library of Medicine (Pubmed), Scientific Electronic Library Online (Scielo), Latin American and Caribbean Literature in Health Sciences (LILACS), in addition to direct searches in platforms such as Google Scholar. **Results and Discussion:** Vulnerabilities related to extravasation are related to infused chemotherapy (pH, osmolarity, vasoconstrictive potential and time it remains in the tissue), patient-related factors (tortuous veins, small calibre veins, obesity, multiple previous venous punctures, presence of dermal alterations) and iatrogenic causes (such as lack of training of nurses, selection of the wrong size of peripheral catheter). Treatment of extravasation is performed with cold or hot compresses and application of antidotes. **Conclusion:** The importance of education and training of the nursing team to prevent the condition, immediate recognition of extravasation and decision making is highlighted to reduce the likelihood of sequelae and major problems for the patient. The only antidote approved by the FDA and ANVISA is dexrazoxane, but its cost is high and its use can become expensive.

Keywords: Extravasation; Chemotherapy; Drugs.

INTRODUÇÃO

Câncer é um termo que engloba um conjunto de diferentes tipos de doenças malignas, que se caracterizam pelo crescimento acelerado e desordenado de células que sofreram danos no DNA. Dividem-se rapidamente de modo agressivo e incontrolável invadindo tecidos e órgãos, determinando a formação de tumores, denominadas neoplasias (ALMEIDA, 2018).

O câncer atualmente é um problema de saúde pública mundial, uma vez que tem aumentado sua prevalência dentro das doenças crônicas não transmissíveis. Atualmente no Brasil, representa a segunda causa de morte, ficando atrás somente das doenças do sistema cardiovascular (INCA, 2023; ALMEIDA, 2018).

Segundo o Instituto Nacional de Câncer (INCA) são esperados 704 mil novos casos no Brasil para cada ano de 2023 a 2025, com destaque para as regiões Sul e Sudeste que correspondem cerca de 70% da incidência para a doença (BRASIL 2023). O tumor maligno mais incidente no Brasil é o de pele não-melanoma que

representa 31,3% dos casos, seguido do câncer de mama feminina (10,5%), próstata (10,2%), cólon e reto (6,5%), pulmão (4,6%) e estômago (3,1%) dos casos (BRASIL, 2020).

As modalidades primárias básicas no tratamento das neoplasias malignas envolvem cirurgia, transplante de medula óssea, quimioterapia, radioterapia, hormonioterapia, imunoterapia, bioterapia, dentre outras. Sendo a cirurgia, na maioria dos casos, a intervenção inicial e de escolha para vários tipos de cânceres (ALMEIDA, 2018). A determinação do recurso terapêutico a ser empregado depende do tipo de neoplasia, do estágio que se encontra o tumor e das características específicas das células tumorais, bem como outras condições clínicas pré-existentes no paciente (PEREIRA e FONSECA, 2022).

Nesse sentido, a quimioterapia tornou-se uma das terapias mais importantes e promissoras para promoção da cura, controle ou palição no tratamento. A terapia quimioterápica consiste na administração sistêmica de fármacos citotóxicos isolados e/ou em combinação, preferencialmente por via intravenosa (IV), mas também há utilização por outras vias como subcutânea, oral, intramuscular, tópica e intratecal (GUIMARÃES *et al.*, 2015). Pode ser classificada de acordo com sua finalidade em: quimioterapias adjuvantes, neoadjuvante, primária, paliativa. Além disso, podem ser esquematizadas em monoquimioterapia e poliquimioterapia, dependendo novamente do tipo de tumor, da extensão da doença e da condição física do paciente (BRASIL, 2022).

Os agentes antineoplásicos são substâncias químicas que atuam em nível celular interferindo, de maneira geral, no seu processo de crescimento e divisão. A maioria dos fármacos quimioterápicos não apresentam especificidade, ou seja, não destroem seletivamente e exclusivamente as células tumorais. Isso resulta em danos aos tecidos de rápida proliferação, caracterizados por alta atividade mitótica e ciclos celulares curtos, dessa forma também afetam células saudáveis do organismo (BONASSA *et al.*, 2023).

Portanto, as drogas utilizadas na terapia antineoplásica são capazes de causar reações adversas por todo organismo tais como: toxicidades hematológicas, gastrointestinais, cardiotoxicidade, alterações hepáticas, complicações neurológicas, disfunções reprodutivas, toxicidade renal, anafilaxia e toxicidade dermatológica (ARAUJO *et al.*; 2020).

Em relação as toxicidades dermatológicas, os fármacos quimioterápicos são categorizados como drogas irritantes e vesicantes e não vesicantes. No primeiro, não há infiltração do fármaco, mas possui capacidade de provocar reações dermatológicas como dor e queimação, sem apresentar necrose tecidual ou formação de vesículas. Estas reações são menos intensas quando comparadas com as drogas vesicantes. Com isso, as drogas vesicantes quando ocorre o infiltrado extra vaso sanguíneo possui potencial para provocar formação de vesículas e destruição tecidual. As não vesicantes não provocam qualquer lesão tecidual quando extravasadas (PEREIRA e FONSECA, 2022).

O extravasamento dos antineoplásicos é definido como infiltração de medicamentos da luz do vaso sanguíneo para os tecidos circunjacentes e seus efeitos tóxicos locais dependem do fármaco, da quantidade extravasada e sua concentração, da localização do extravasamento, das condições do paciente e do intervalo entre o fato e seu reconhecimento e tratamento (MACEDO *et al.*, 2021).

A incidência de extravasamento de drogas vesicantes é de 0,5% a 6,4% em pacientes que recebem quimioterapia em acesso venoso periférico. Há diversos fatores que contribuem para aumento do risco do escape desses fármacos, como o uso de veias pequenas e frágeis, erros técnicos na punção da rede venosa periférica e na administração das drogas, local de punção inadequado, quimioterapia previa no mesmo vaso, dentre outras (BONASSA *et al.*, 2023).

Existem medidas específicas a serem tomadas após o extravasamento de antineoplásicos com o objetivo de prevenir danos e/ou minimizar agravos. Por se tratar de um problema possível de prevenção, a importância na realização de uma assistência de qualidade e segura, torna-se favorável e relevante o desenvolvimento de estudos que apontem os melhores procedimentos a serem seguidos (MACEDO *et al.*, 2021).

Diante do exposto, o presente estudo tem como objetivo geral reunir atuais evidências relevantes que elencam as condutas, manejos e principalmente os tratamentos farmacológicos e não farmacológicos em casos de extravasamentos de quimioterápicos descritos na literatura.

METODOLOGIA CIENTÍFICA

O presente estudo trata-se de uma revisão bibliográfica narrativa descritiva da qual tem por objetivo buscar na literatura acerca dos tratamentos farmacológicos utilizados no extravasamento de medicamentos quimioterápicos, bem como condutas e manejos adotados para este fim.

Para isso, foi realizado uma busca bibliográfica nas bases de dados National Library of Medicine (Pubmed), Scientific Electronic Library Online (Scielo), Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), além da busca direta em plataformas como Google Acadêmico.

Foi utilizada para o rastreamento dos artigos a combinação dos seguintes descritores: “extravasamento”, “quimioterapia” e “fármacos”, nos idiomas português e inglês.

Dados informativos também foram pesquisados em livros que trata a temática deste estudo, manual de Oncologia Clínica do Brasil e revista de referência em oncologia.

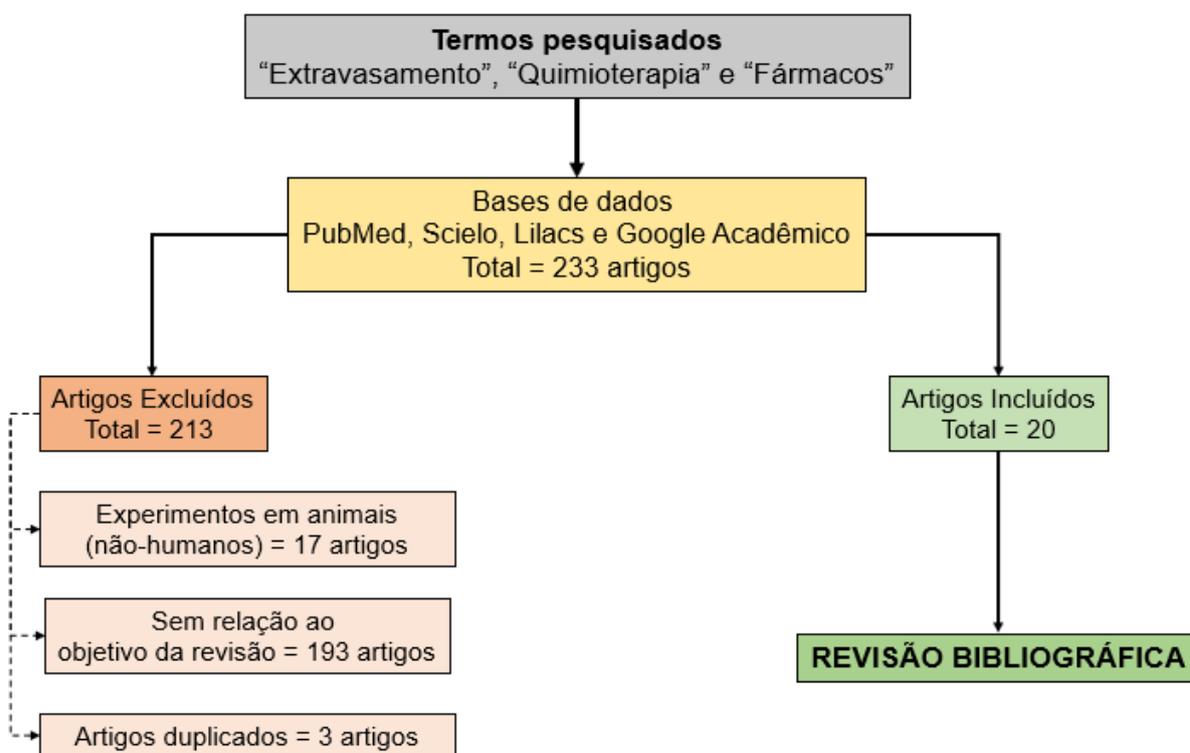
Como estratégia de seleção foram utilizados critérios de inclusão e exclusão para a escolha dos artigos. Dessa forma, como critério de inclusão adotou-se artigos científicos publicados, em revistas indexadas, nos últimos 10 anos; pesquisas com evidências baseadas em humanos saudáveis e/ou não-saudáveis.

Foram excluídos dessa revisão os artigos que se enquadravam nos seguintes critérios: artigos publicados fora do intervalo definido nos critérios de inclusão; artigos duplicados; artigos com evidências baseadas em não-humanos; artigos de opinião e outros documentos que não se enquadravam nos objetivos da revisão.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A busca nas diferentes bases de dados resultou em 233 documentos (figura 1) dos quais 3 (1,2%) eram artigos científicos duplicados; 17 (7,2%) baseavam a experimentação em outros animais (não-humanos); 193 (82%) não apresentavam relação com o tema proposto; 20 (8,5%) artigos científicos foram admitidos por se enquadrarem em todos os critérios de inclusão e exclusão. Abaixo segue o fluxograma da pesquisa.

Figura 1. Fluxograma da pesquisa nas bases de dados.



FONTE: elaborado pela autora.

De acordo com a busca é possível perceber inicialmente que, trabalhos que abordem a temas como o extravasamento de fármacos citotóxicos é escasso na literatura, assim, reunir os dados existentes na literatura podem contribuir para a racionalização de novas metodologias e protocolos facilitando o manejo clínico desse evento.

Os agentes antineoplásicos disponíveis na atualidade não possuem especificidade para células tumorais, pois eles acometem também células normais no organismo, gerando graves toxicidades e reações adversas (ALMEIDA, 2018).

Um dos eventos adversos do tratamento com quimioterápicos são as toxicidades dermatológicas, que podem manifestar-se de forma local e/ou sistêmica. A toxicidade sistêmica mais comum é a alopecia, outras menos comuns estão o eritema, urticária, fotossensibilidade, hiperpigmentação e alterações nas unhas, dentre outras. A toxicidade local ocorre nos tecidos circunvizinhos a área de administração da droga, onde podem ocorrer alterações como edema, flebite,

urticária, dor, eritema, descoloração venosa, ulceração e necrose tecidual secundária ao extravasamento de antineoplásicos (BONASSA *et al.*, 2023; ALMEIDA, 2018).

Dito isso, os quimioterápicos podem ser classificados de acordo com seu potencial citotóxico em três categorias: irritantes, não vesicantes e vesicantes. As drogas irritantes têm uma toxicidade local mais baixa, ou seja, quando entram em contato com os tecidos ao redor do local de administração de forma não intencional, elas causam menos danos severos. Por definição, essas drogas causam irritação nos tecidos, mas essa irritação é menos intensa e com menor propensão a causar danos imediatos e irreversíveis. Dessa forma, são rapidamente inativadas e metabolizadas, o que permite um processo de cicatrização normal sem risco de necrose e formação de bolhas nos tecidos (PEREIRA e FONSECA, 2022).

As drogas não vesicantes não causam qualquer dano tecidual quando extravasadas (MACEDO *et al.*, 2021). As reações cutâneas mais graves e preocupantes devem-se ao extravasamento de drogas vesicante nos tecidos circundantes à veia puncionada. As drogas vesicantes têm uma toxicidade intrínseca mais elevada, isso significa que mesmo pequenas quantidades dessas substâncias podem causar danos significativos aos tecidos vizinhos. Possuem uma maior propensão à formação de bolhas (acúmulo de fluídos) aumentando a área de danos nos tecidos provendo dor e desconforto para o paciente (PEREIRA e FONSECA, 2022).

Além disso, apresentam grande potencial de induzir necrose tecidual, o que pode resultar em danos irreversíveis, cicatrizes e perda de função dos tecidos afetados (BONASSA *et al.*, 2023; MACEDO *et al.*, 2021). Exemplos de drogas quimioterápicas irritantes, vesicantes e não vesicantes estão descritos na tabela 1.

Tabela 1. Classificação das drogas quimioterápicas de acordo com seu potencial de citotoxicidade.

VESICANTES	IRRITANTES	NÃO VESICANTES
Ligantes ao DNA	Agentes alquilantes	Asparaginase
Agentes alquilantes	Carmustina	Bortezomibe
Bendamustina	Ciclofosfamida	Citarabina
Mecloretamina	Dacarbazina	Daratumumabe
Antraciclínas	Estreptozocina	Fludarabina

continua

Continuação da tabela 1.

Daunorrubicina	Ifosfamida	Metotrexate
Doxorrubicina	Melfalano	Pemetrexate
Epirubicina	Antraciclinas	Anticorpos monoclonais
Idarrubicina	Bleomicina	Bevacizumabe
Antibióticos tumorais	Daunorrubicina lipossomal	Cituximabe
Dactinomicina	Doxorrubicina lipossomal	Nivolumabe
Mitomomicina C	Inibidores da topoisomerase II	Pertuzumabe
Mitoxantrona	Etoposídeo	Rituximabe
Não ligantes ao DNA	Teniposídeo	Trastuzumabe
Alcaloides da vinca	Antimetabólitos	
Vimblastina	Fluorouracil	
Vincristina	Gencitabina	
Vindesina	Derivados da platina	
Vinorelbina	Carboplatina	
Taxanos	Cisplatina	
Docetaxel	Oxaliplatina	
Paclitaxel	Inibidores da topoisomerase I	
Outros	Irinotecano	
Trabectedina	Teniposídeo	

FONTE: Bonassa, 2023. Adaptado pela autora.

Estatisticamente, a incidência de extravasamento é baixa, estima-se que 0,01% a 6,5% de todas as administrações de medicamentos citotóxicos resultem em extravasamento. No entanto, quando avaliado o número de eventos adversos associados ao tratamento com quimioterapia, como sepse, neutropenia, mucosite e distúrbios gastrointestinais, o número absoluto de extravasamento torna-se significativo, uma vez que o resultado pode ser potencialmente prejudicial (FREITAS, 2015).

No qual, apresenta consequências a longo prazo, tais como danos nos nervos ou necessidade de cirurgia reconstrutivas, podendo ser ainda mais debilitante para o paciente do que sua doença primária (MELO *et al.*, 2020^a).

Fatores de risco para o extravasamento de drogas antineoplásicas

A ocorrência do extravasamento está relacionada as condições do paciente, dispositivos utilizados e propriedades das drogas antineoplásicas infundidas. Dessa forma, pacientes podem apresentar disfunção endotelial por diversas causas, como por exemplo, avanço da idade, comorbidades do tipo: diabetes de mellitus, hipertensão, dislipidemia, aterosclerose, insuficiência renal crônica. E também, nos casos de radioterapias prévias, fluxo sanguíneo comprometido, pacientes incapazes de descrever a dor e inexperiência da equipe (GOZZO *et al.*, 2017).

A rede venosa do indivíduo também pode apresentar características que favorece o aumento do risco de extravasamento, como a obesidade, a diminuição da elasticidade, por fragilidade e em veias de pequeno calibre, múltiplas punções anteriores, presença de doença de pele disseminada e movimentação do paciente durante a infusão (DIAS *et al.*, 2019).

No que diz respeito aos dispositivos empregados, o perigo é inerente ao cateter periférico, especialmente devido a potencial ocorrência de deslocamento associado a palpação inadvertida no momento da inserção. Tal ação pode resultar em perfuração da veia, sendo agravada pelo uso de cateter agulhado e fixação inadequada. O esquema de administração e frequência podem contribuir para a ocorrência do extravasamento, quanto maior o tempo de infusão do quimioterápico, maior o risco de eventos adversos (GOZZO *et al.*, 2017; DIAS *et al.*, 2019).

Outro fator relevante é que as drogas citotóxicas administradas ocasionam riscos conforme suas propriedades físico-químicas ou solução infundida. Neste contexto, considera-se a capacidade de interação direta DNA (tabela 1), a habilidade de eliminar células replicantes, a indução de dilatação vascular, a presença de pH fora da faixa de 5,5 a 8,5, a osmolaridade do plasma superior a 290mOsmol/L, a presença de agentes vasoconstritores, a administração de mais de um agente vesicante, vesicantes que se ligam ao DNA agentes antineoplásicos compostos por álcool e polietilenoglicol. O reconhecimento precoce dos fatores de risco para o extravasamento é importante para que medidas de prevenção sejam utilizadas (FREITAS, 2015).

Diante do exposto, a prevenção deste evento adverso e a conduta frente à sua ocorrência é fundamental para a qualidade da assistência prestada, visto que o extravasamento de antineoplásico caracteriza uma emergência oncológica grave.

Dessa forma, medidas preventivas devem ser tomadas a fim de minimizar a ocorrência desse agravo. Segundo Dias *et al.* (2019), a estratégia mais eficaz de prevenção é a implementação de um protocolo institucional que permite a unificação de ações, utilizando uma linguagem padronizada e sistemática e fundamentada em evidências.

Medidas de prevenção do extravasamento de drogas antineoplásicas

Quadro 1. Descrição das medidas de prevenção do extravasamento de agentes antineoplásicos.

MEDIDAS DE PREVENÇÃO	REFERÊNCIAS
Ter a equipe de enfermagem orientada e devidamente treinada periodicamente sobre os protocolos de prevenção de extravasamento de quimioterapia;	ALMEIDA, 2018; MELO <i>et al.</i> , 2020 ^a ; BONASSA <i>et al.</i> , 2023.
Orientar o paciente para relatar qualquer nível de dor, ardência, formigamento ou prurido no local da punção e/ou no trajeto da aplicação, o que sugere infiltração perivenosa, dessa forma, permitir o reconhecimento do extravasamento e a abordagem rápida.	
Evitar punção em membros edemaciados, com múltiplas punções, flebite, irradiados, correspondentes a mastectomia (incluindo outras cirurgias), veias próximas de articulações;	
Não administrar droga vesicante em infusão contínua (mais de 30 minutos) através de veia periférica puncionada com scalp ou jelco;	
Escolher veias do antebraço por serem mais calibrosas, menos tortuosas e distantes de articulações, dessa forma, caso haja algum extravasamento o prejuízo anatômico e funcional seja menor;	
Evitar a escolha de veias rígidas e endurecidas com alteração de cor e doloridas;	

Continua

Continuação do Quadro 1

Evitar punção da fossa antecubital e do punho, pois existem estruturas importantes que a circundam (artérias, nervos e tendões), que se lesadas comprometem a função articular de difícil correção, ocasionando prejuízo funcional do membro;	
Evitar a utilização de acessos periféricos canalizados há mais de 24 horas, mesmo que apresente boas condições, preferindo punção do momento;	MELO <i>et al.</i> , 2020 ^a ; BONASSA <i>et al.</i> , 2023.
Realizar a fixação adequada do dispositivo utilizado para punção permitindo a visualização do local puncionado;	ALMEIDA, 2018; MELO <i>et al.</i> , 2020 ^a ; BONASSA <i>et al.</i> , 2023.
Não puncionar membro no qual já houve um extravasamento;	
Testar fluxo sanguíneo e infundir cloreto de sódio a 0,9% ou glicose a 5% a cada mL do antineoplásico administrado em <i>bólus</i> ;	
Protocolos com mais de um antineoplásico a serem administrados em um ciclo de quimioterapia, deve-se seguir a ordem de infusão, que geralmente são iniciados com o medicamento vesicante, pois há garantia da integridade venosa;	
Após administração de todas as drogas infundir, no mínimo 20 mL de cloreto de sódio 0,9% ou glicose a 5% a fim de diminuir o nível de resíduos antineoplásicos nas veias periféricas.	

*Adaptado pela autora.

As fragilidades em relação ao extravasamento, segundo as diretrizes da *American Society of Clinical Oncology (ASCO)*, *European Society of medical Oncology (ESMO)*, *Oncology Nursing Society (ONS)* e *European Oncology Nursing Society (EONS)*, estão relacionadas as características dos medicamentos quimioterápicos infundidos, como, por exemplo, pH, osmolaridade, potencial vasoconstritor e o tempo

que permanece no tecido. Fatores relacionados ao paciente, como presença de veias tortuosas, pouco calibrosas, obesidade, múltiplas punções venosas prévias e presença de alterações dérmicas. E causas iatrogênicas, como a falta de treinamento dos enfermeiros e escolha de tamanho equivocado do cateter periférico. Neste último houve concordância dos autores em todos os trabalhos (KREIDIEH *et al*, 2016).

O enfermeiro é o profissional responsável pela administração de quimioterapia, no Brasil o Conselho Federal de Enfermagem (COFEN), por meio da Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) nº 210 de 01 de julho de 1998, traz como atividade privativa do enfermeiro a administração de agentes antineoplásicos (BRASIL, 1998). Assim, garantir a administração segura de quimioterápico torna-se uma responsabilidade do enfermeiro, demandando conhecimento, competência e habilidade técnica, os quais são adquiridos através da experiência clínica e de ações educativas (FREITAS, 2015).

Além disso, a RDC da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) nº 220 de 21 de setembro de 2004, que dispõe sobre o regulamento técnico de funcionamento dos Serviços de Terapia Antineoplásica, refere em seu anexo II que é atribuição da equipe multiprofissional de terapia antineoplásica a capacitação dos profissionais envolvidos na aplicação do procedimento por meio de programas de educação permanente, e que o profissional deve receber treinamento inicial e permanente garantindo a sua capacitação e atualização profissional (BRASIL, 2004).

Gozzo *et al.* (2015), enfatiza a importância da capacitação, para isso, realizou uma pesquisa para avaliar o conhecimento da equipe de enfermagem acerca da prevenção e manejo de extravasamento de drogas quimioterápicas em um hospital terciário no interior do estado de São Paulo, como resultado, a pesquisa apontou que 50% dos enfermeiros referiram ter cursado algum tipo de especialização na área da oncologia e apenas 43,2% alegaram ter participado de treinamentos sobre cuidados que devem ser dispensados ao paciente em tratamento quimioterápico.

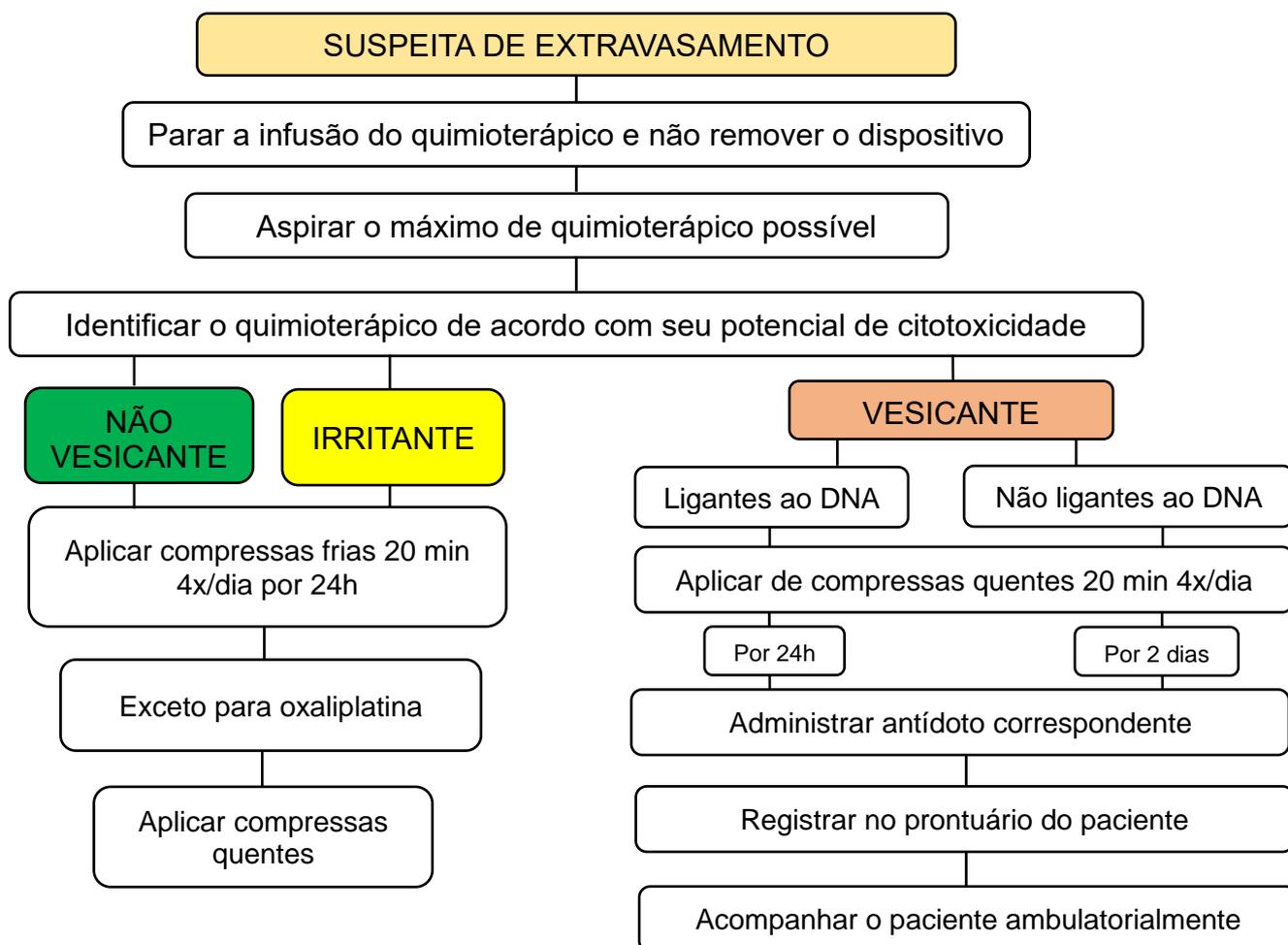
Condutas e manejos frente ao extravasamento

A suspeita de extravasamento deve ser considerada caso algum dos sinais ou sintomas específicos esteja presente. Inicialmente, entre os sintomas mais comuns estão: paciente queixar-se de queimação, desconforto/dor ou formigamento, presença de edema ou vermelhidão na área da punção venosa. Sinais que frequentemente levantam suspeita de possível extravasamento incluem: diminuição do fluxo de soro

ou parada total da infusão, ausência de retorno sanguíneo, resistência no embolo da seringa durante a administração de um medicamento em bolus (BRUNO *et al.*, 2014).

A abordagem terapêutica deve ser rápida diante do evento, permitindo a implementação de um tratamento específico e eficaz assim que for detectado, dessa forma medidas gerais e específicas devem ser iniciadas. Na figura 2 está proposto procedimentos de acordo com Freitas (2015).

Figura 2. Fluxograma de conduta em caso de extravasamento.



FONTE: Freitas *et al.*, 2015. Adaptado pela autora.

Algumas condutas têm sido propostas e há um consenso entre Freitas (2015), Dias *et al.* (2019), Melo *et al.* (2020^a), Rezende *et al.* (2021) e Bonassa *et al.* (2023) que interromper a infusão de quimioterapia é a primeira medida quando ocorre o extravasamento ou sua suspeita, não remover o dispositivo, aspirar o máximo de medicamento quimioterápico possível, identificar a droga quanto ao seu potencial

citotóxico e aplicar compressa térmica (figura 2) e/ou antídoto (de acordo com a característica da droga infundida) são procedimentos a serem adotados imediatamente (FREITAS, 2015; MELO *et al.*, 2020^a; REZENDE *et al.*, 2021).

Melo *et al.* (2020^a), acrescenta que é importante lembrar que, caso ocorra um extravasamento, o grau de dano depende do tipo de droga, da concentração do fármaco, da localização do extravasamento e do tempo que um medicamento desenvolve seu potencial de dano. Portanto, a detecção precoce e a intervenção imediata do enfermeiro são cruciais para evitar as consequências de um extravasamento não tratado ou mal gerido (MELO *et al.*, 2020^a).

Outras medidas citadas por Rezende *et al.* (2021) e Melo *et al.* (2020^a) é a elevação do membro comprometido por pelo menos 48h. Demarcar e fotografar a área com extravasamento de quimioterapia (DIAS *et al.*, 2019; MELO *et al.*, 2020^a; REZENDE *et al.*, 2021).

Almeida (2018) e Melo *et al.* (2020^a) ainda destacam o acompanhamento diário do paciente em situação de extravasamento. Que deve começar no dia 1 após o evento, pessoalmente ou pelo telefone, por uma semana (ou com mais frequência, conforme necessário). A assistência deve continuar por um período de três a seis semanas, ou até a resolução completa do extravasamento. O acompanhamento deve ocorrer sendo ele extravasamento real ou suspeito (ALMEIDA, 2018; MELO *et al.*, 2020^a).

Deve-se notificar o médico do paciente, todos incidentes de extravasamento devem ser corretamente documentados e relatados no prontuário do paciente incluindo: data e hora da infusão, quimioterápico administrado, via de infusão utilizada, a descrição das características da área comprometida, sinais e sintomas presentes e o manejo realizado (GOZZO *et al.* 2017; MELO *et al.* 2020^a; MELO *et al.* 2020^b; BONASSA *et al.*, 2023).

É fundamental ressaltar a relevância da documentação do extravasamento, pois ela não apenas fornece detalhes sobre o incidente, mas também destaca eventuais lacunas no atendimento, contribuindo para melhoria contínua dos cuidados. Além disso, a documentação serve como salvaguarda para profissionais envolvidos em questões legais (FREITAS, 2015; MELO *et al.* 2020^a).

Além do registro detalhado em prontuário, o evento deve ser notificado a ANVISA por meio do formulário de notificação de evento adverso preenchido do

Sistema Nacional de Notificações para a Vigilância Sanitária (NOTIVISA) (BRUNO *et al.* 2014; MELO *et al.* 2020^a; MELO *et al.* 2020^b).

Alguns autores (tabela 2) relatam a importância da existência de uma maleta com “kit de extravasamento” nas unidades de quimioterapia, que tem como objetivo disponibilizar os materiais e medicamentos necessários para assistência ao extravasamento, que estão descritos a seguir.

Tabela 2. Materiais para maleta do kit de extravasamento.

MATERIAIS
Bandeja (cuba rim ou outra disponível)
Seringas (3, 5 ou 10 mL)
Bolas de algodão
Pacote de gazes
Material para curativo*
Antídoto específico*
Bolsas de compressas quente e fria
EPI's (luvas de procedimento, avental impermeável, máscara facial PFF2 ou N95, óculos com proteção lateral, saco plástico)

FONTES: Bruno *et al.*, 2014; Freitas, 2015; Kreidieh *et al.*, 2016; Kim *et al.*, 2020; Melo *et al.*, 2020^a; Neto *et al.*, 2023. (*) conforme o protocolo da instituição.

A maleta com kit proporciona padronização da abordagem do extravasamento, garantindo que os profissionais da enfermagem tenham acesso imediato a recursos organizados e necessários para lidar com a emergência oncológica. Reforça a importância do reconhecimento imediato do extravasamento que é fator determinante no prognóstico da lesão (MELO *et al.*, 2020^a; NETO *et al.*, 2023).

Tratamentos do extravasamento

Existem diversas terapêuticas farmacológicas e não farmacológicas para minimizar os danos causados por um extravasamento (aplicação de compressa fria ou quente, uso de vários antídotos e intervenção cirúrgica). A escolha dessas terapêuticas é influenciada por diversos fatores, incluindo a natureza da droga extravasada, o intervalo de tempo entre o evento e a detecção, a localização do

extravasamento, a quantidade do agente antineoplásico extravasado, a via de infusão, entre outros (DIAS *et al.*, 2019; MELO *et al.*, 2020^a).

Além das condutas já descritas neste trabalho, outras medidas não farmacológicas incluem o uso de compressas quentes e frias. A utilização de compressas frias consiste em promover vasoconstrição local, assim reduz o fluxo sanguíneo local, retardando a expansão da droga para os tecidos vizinhos, impedindo que atinja áreas mais distantes, diminuindo o metabolismo celular, pois células metabolicamente menos ativas pode ser menos susceptível aos efeitos nocivos da droga e, conseqüentemente a absorção da droga vesicante (BONASSA, 2023).

As compressas frias são indicadas para antineoplásicos irritantes, não vesicantes e vesicantes não ligantes ao DNA, exceto para oxaliplatina (BRUNO *et al.*, 2014; FREITAS, 2015; MELO *et al.*, 2020^a; MELO *et al.*, 2020^b; REZENDE *et al.*, 2021). O extravasamento de oxaliplatina é associado com dor local e inflamação que pode levar a complicações incluindo necrose tecidual, as compressas frias podem causar vasoconstrição local e reduzir o dano tecidual. Porém, de acordo com Bonassa (2023), podem precipitar ou piorar a neuropatia periférica. Já o uso de compressas quentes pode aumentar a remoção da droga por vasodilatação local e evitar a neuropatia periférica, porém pode aumentar a captação celular e levar ao dano tissular (BONASSA, 2023).

No entanto, não existem evidências científicas de que a compressa fria favoreça a diminuição da formação de lesões, seus benefícios podem se limitar a diminuir o incômodo local (FREITAS, 2015; SOUZA *et al.*, 2017).

A utilização de compressas quentes é indicada para os antineoplásicos alcaloides da vinca, como por exemplo: vincristina, vimblastina, vinorelbina e vindesina (BRUNO *et al.*, 2014; FREITAS, 2015; MELO *et al.*, 2020^a; MELO *et al.*, 2020^b; REZENDE *et al.*, 2021), alguns autores acrescentam etoposídeo e teniposídeo (BRUNO *et al.*, 2014; SOUZA *et al.*, 2017; ALMEIDA, 2018). O mecanismo de ação do calor é induzir a vasodilatação e, conseqüentemente, facilitar o aumento e distribuição sistêmica do agente, causando menos danos locais (DIAS *et al.*, 2019).

Outro tratamento evidenciado nessa revisão foi a *subcutaneous wash-out procedure* (SWOP) ou procedimento de lavagem subcutânea, uma técnica que tem demonstrado resultados positivos quanto a prevenção de necrose tecidual. Consiste na administração subcutânea de solução salina com objetivo de lavar o local e retirar o antineoplásico extravasado. É uma técnica minimamente invasiva, porém requer

uma equipe treinada (REZENDE *et al.*, 2021). O estudo de Melo *et al.* (2020^a) constatou uma limitação de conhecimento atual sobre a eficácia dessa técnica como opção terapêutica para extravasamentos de quimioterapia, sendo uma lacuna a ser explorada em futuras pesquisas (MELO *et al.*, 2020^a).

No que diz respeito aos tratamentos com antídotos, diferentes sugestões foram publicadas como possíveis métodos farmacológicos tópicos ou injetados, dentre elas:

Dimetilsulfóxido (DSMO): é um solvente que penetra no tecido quando aplicado topicamente, aumenta a permeabilidade da pele facilitando a absorção, apresenta como mecanismo de ação a neutralização de radicais livres liberados por antraciclinas, tem capacidade de acelerar a remoção de drogas extravasadas dos tecidos, diminuindo a inflamação e dor local, reduzindo o processo de necrose (MELO *et al.*, 2020^a). Tem como efeitos colaterais: leve sensação de ardor no local, prurido e eritema. Existem falta de evidência quanto seu uso. A presença de eritema pode dificultar a avaliação do dano tecidual. Autores referem a necessidade de mais estudo sobre este antídoto, Dias *et al.* 2019 refere que sua aplicação tópica não é recomendada como antídoto, pois, necessita de alta concentração para garantia de eficácia e esta não é liberada para tratamento médico nos Estados Unidos (FREITAS, 2015; ALMEIDA, 2018; MELO *et al.*, 2020^a).

Hialuronidase: Trata-se de uma enzima que degrada o ácido hialurônico, aumenta a permeabilidade celular, promovendo a migração da droga dos tecidos para as veias e artérias melhorando sua absorção. Essa abordagem pode ser eficaz na prevenção da necrose da pele causada pelo extravasamento de alcaloides da vinca e taxanos (ALMEIDA, 2018; MELO *et al.*, 2020^a; MACEDO *et al.*, 2021).

Tiosulfato de sódio: Possui caráter básico, dessa forma aumenta o pH local neutralizando a droga extravasada. Bonassa *et al.* (2023) ressalta que o tiosulfato de sódio é umas raras drogas que comprovadamente eficazes como antídoto, mas apenas para o agente quimioterápico mecloretamina. No Brasil, não comercializado prontamente e deve-se solicitar sua manipulação farmacêutica. Freitas (2015) comenta que devido à falta de evidência a EONS não recomenda seu uso como antídoto de extravasamento, porém a ONS o recomenda (BONASSA *et al.*, 2023; FREITAS, 2015).

Dexrazoxano: derivado do EDTA (ácido etilenodiamino tetraacético), é um agente quelante intracelular utilizado como cardioprotetor em pacientes que recebem terapia com antraciclinas. Ele possui capacidade de penetrar rapidamente através das

membranas celulares onde passa por hidrólise intracelular e converte-se em agente quelante de anel aberto. Nessa configuração, ele forma ligações com íons metálicos. A captação e a sucessiva hidrólise do dexrazoxano atua na proteção do miocárdio contra toxicidade da doxorubicina, prevenindo a formação do complexo Fe^{3+} -doxorubicina e a liberação dos radicais livres reativos (BONASSA *et al.* 2023).

Atua como inibidor da topoisomerase II e evita o estresse oxidativo das moléculas de DNA, prevenindo a formação de radicais livres e diminuindo a ação deletéria da droga (MELO *et al.*, 2020^a; NETO *et al.*, 2023). O dexrazoxano é o único antídoto aprovado pelo Food and Drugs Administration (FDA) e pela ANVISA para tratamento de extravasamento de anticiclina. Recentemente comprovou-se que o tratamento sistêmico com esse fármaco oferece uma proteção substancial contra o extravasamento de antraciclina, porém é um medicamento de alto custo que torna sua utilização muito onerosa (FREITAS, 2015; KREIDIEH *et al.*, 2016; MELO *et al.*, 2020^a; BONASSA *et al.*, 2023).

Quadro 2. Relação dos fármacos de tratamento para o extravasamento

FÁRMACOS	ANTINEOPLÁSTICOS	USO	REFERÊNCIAS
Dimetilsulfóxido (DSMO) 50-99%	Mitomicina C	Uso tópico Aplicado a cada 8h por 7 dias	MELO <i>et al.</i> , 2020 ^a
	Dactinorrubicina, Doxorubicina, Doxorubicina Lipossomal, Fluorouracil, Idarrubicina, Epirubicina, Mitoxantrona, Carboplatina, Cisplatina, Ifosfamida e Mitomicina		ALMEIDA, 2018; REZENDE <i>et al.</i> , 2021
Hialuronidase	Alcaloides da vinca e taxanos	Uso subcutâneo 1 mL de 150UI/mL	MELO <i>et al.</i> , 2020 ^a ; ALMEIDA, 2018 FREITAS, 2015
	Alcaloides da vinca Paclitaxel Etoposídeo		BONASSA <i>et al.</i> , 2023; REZENDE <i>et al.</i> , 2021
	Alcaloides da vinca		DIAS <i>et al.</i> , 2019

Tiosulfato de sódio 10% ou 25%	Dactinomocina, Dacarbazina, Mitomicina, Cisplatina e, em especial, a Mecloretamina	Via endovenosa 10%: 4 mL + 6mL de água destilada ou 25%: 1,6mL + 8,4mL de água destilada Por 3 dias	BONASSA et al., 2023
	Vimblastina, Vincristina, Vinorelbina, Etoposideo, Doxorubicina, Idarrubicina, Dactinorrubicina, Dacarbazina, Daunorrubicina, Mitoxantrona, Paclitaxel, Mecloretamina, Oxaliplatina e Mitomicina C		ALMEIDA, 2018
Dexrazoxano	Antraciclina: Doxorubicina Daunorubicina Epirubicina Darubicina	Via endovenosa em até 6h durante 1-2 horas por 3 dias	FREITAS, 2015; KREIDIEH <i>et al.</i> , 2016; ALMEIDA, 2018; DIAS <i>et al.</i> , 2019; MELO <i>et al.</i> 2020 ^a ; REZENDE <i>et al.</i> 2021; BONASSA <i>et al.</i> , 2023.

*Adaptado pela autora.

Alguns autores trazem os corticosteroides como antídoto para extravasamento de quimioterapia, com o objetivo reduzir a reação inflamatória e a dor, limitando o processo de ulceração e necrose. Porém, Bonassa *et al.* (2023) ressalta que estudos histológicos têm demonstrado que a inflamação não é componente principal no processo de necrose tecidual, além disso Melo *et al.* (2020^a) relata que o uso de corticosteroide pode agravar o dano tecidual causado pelo extravasamento de alcaloides da vinca e epipodofilotoxinas. Dessa forma a administração sistêmica dos mesmos não são recomendadas (BONASSA *et al.*, 2023; MELO *et al.*, 2020^a).

As intervenções farmacológicas, dentre diversos antídotos testados e seus efeitos benéficos para conter o extravasamento de antraciclina destaca-se o dexrazoxane, por ser o único com evidência científica e com aprovação pela FDA, porém o seu custo elevado pode ser um fator limitante para seu uso nos serviços de terapia antineoplásicas (FREITAS, 2015).

CONCLUSÃO

O presente estudo sintetizou os principais resultados e recomendações de pesquisas sobre prevenção, condutas, manejos e o tratamento para o extravasamento de agentes antineoplásicos. A busca na literatura mostra que apesar de extremamente importante, comparado com outros temas da área, poucos trabalhos abordam especificadamente sobre as medidas de prevenção e tratamento em casos de extravasamento.

O extravasamento de quimioterapia pode resultar em lesões teciduais significativas, sendo classificado como uma emergência oncológica, dessa forma destaca-se a prevenção como estratégia mais eficaz a ser adotada pela equipe multiprofissional. Essa revisão enfatiza, principalmente, a importância da avaliação individual dos pacientes em relação aos fatores de risco, a padronização de medidas preventivas do agravo e de todas as ações assistenciais voltadas a administração da quimioterapia.

Destaca-se também a importância da educação e treinamento da equipe da enfermagem oncológica para prevenção do agravo, identificação imediata do extravasamento e na tomada de decisão. Isso tem o objetivo de reduzir as chances de sequelas e maiores problemas ao paciente, bem como o manejo farmacológico e não farmacológico.

O estudo elencou as evidências dos tratamentos a serem utilizados na clínica, como aplicação corretas das compressas frias ou quentes. E ainda, o uso de antídotos, destacando o uso do dexrazoxano para extravasamento de antraciclinas. Este é o único com aprovação da FDA, porém devido ao seu alto custo a utilização pode tornar-se onerosa exigindo reflexão sobre estratégias para mitigar esse ônus, garantindo assim a efetividade e segurança do tratamento.

Assim, os poucos estudos encontrados refletem a necessidade de mais pesquisas, desenvolvimento de estudos clínicos com maior nível de evidência científica. Bem como, a padronização de protocolos e manejo, junto aos órgãos legislatórios, poderão atualizar, elencar e racionalizar, os critérios e futuras estratégias terapêuticas, visando assim a garantia a efetividade e segurança dos tratamentos oncológicos.

REFERÊNCIAS:

ALMEIDA, J. R. C; **Farmacêuticos em Oncologia: uma nova realidade**. 3ª ed. Rio de Janeiro: Atheneu, 2018.

ARAUJO, D. F. B. et al. Análise de toxicidade hematológica e bioquímica da quimioterapia em mulheres diagnosticadas com câncer do colo do útero. **Jornal Brasileiro de Patologia em Medicina Laboratorial**, v. 56, p. 1-6, 2020. Disponível em: <<https://www.scielo.br/j/jbpml/a/XLggnf3vMr4tqtXtvQnfRVR/abstract/?lang=pt>>. Acesso: 13 ago. 2023.

BONASSA, E. M. A.; GATO, M. I. R.; RODRIGUES, L. A.; **Terapêutica Oncológica para Enfermeiros e Farmacêuticos**. 5ª ed. Rio de Janeiro: Atheneu, 2023.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 220 de 21 de setembro de 2004. **Regulamento técnico de funcionamento dos Serviços de Terapia Antineoplásica**. Brasília: Anvisa; 2004. Disponível em: <https://www.saude.mg.gov.br/images/documentos/Res_220.pdf>. Acesso: 10 de dez. 2023.

BRASIL. Conselho Federal de Enfermagem. Resolução COFEN-210/1998. **Dispõe sobre a atuação dos profissionais de Enfermagem que trabalham com quimioterápico antineoplásicos**. Rio de Janeiro: COFEN; 1998.

BRASIL. Ministério da Saúde. Organização Pan-Americanas da Saúde (OPAS). **Câncer**, 2020. Disponível: <<https://www.paho.org/pt/topicos/cancer>>. Acesso 10. ago. 2023.

BRASIL. Ministério da Saúde. Biblioteca Virtual em Saúde. **Incidência de Câncer no Brasil**. Disponível em: <<https://bvsms.saude.gov.br/inca-lanca-a-estimativa-2023-incidencia-de-cancer-no-brasil/>>. Acesso: 10 ago. 2023.

BRUNO, M. L. M. et al. Conduas de enfermagem no extravasamento de quimioterápicos antineoplásicos: protocolo operacional padrão. **Revista de Enfermagem UFPE online**, v. 8, n. 4, p. 974-980, 2014. Disponível em:<<https://periodicos.ufpe.br/revistas/revistaenfermagem/article/view/9768/9901>>. Acesso: 15 dez. 2023.

DIAS, S. R. S. et al. Padrões de cuidados em prevenção e tratamento de extravasamento de antineoplásicos baseado em evidências clínicas. **Revista Enfermagem Atual In Derme**, v. 87, n. 25, 2019. Disponível em: <<https://teste.revistaenfermagematual.com/index.php/revista/article/view/173/75>>. Acesso em: 20 nov. 2023.

FREITAS, K. A. B. S. Estratégias para administração segura de antineoplásicos. 2015. Dissertação (mestrado) – Curso de Enfermagem, Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho - UNESP, Botucatu, 2015. Disponível em: <<https://repositorio.unesp.br/server/api/core/bitstreams/e8bc1270-7ee1-4124-8eda-def7fa8d67df/content>>. Acesso: 10 dez 2023.

GOZZO, T. O.; SANTOS, L. A. C.; CRUZ, L. A. P. Conhecimento da equipe de enfermagem acerca da prevenção e manejo de extravasamento de drogas quimioterápicas. **Revista de Enfermagem UFPE online**, p. 4789-4797, 2017. Disponível em: <<https://periodicos.ufpe.br/revistas/revistaenfermagem/article/view/15191/25271>>. Acesso em: 20 nov. 2023.

GUIMARÃES, R. C. R. et al. Nursing actions facing reactions to chemotherapy in oncological patients. **Revista de Pesquisa: Cuidado é fundamental online**, v. 7, n. 2, p. 2440-2452, 2015. Disponível em: <<https://www.redalyc.org/pdf/5057/505750946034.pdf>>. Acesso em: 15 ago. 2023.

KIM, J. T. et al. Guidelines for the management of extravasation. **Journal of Educational Evaluation for Health Professions**, v. 17, 2020. Disponível em: <<https://jeehp.org/journal/view.php?doi=10.3352/jeehp.2020.17.21>>. Acesso em: 20 dez. 2023.

KREIDIEH, F. Y.; MOUKADEM, H. A.; EL SAGHIR, N. S. Overview, prevention and management of chemotherapy extravasation. **World Journal of Clinical Oncology**, v. 7, n. 1, p. 87, 2016. Disponível em: <<https://www.wjgnet.com/2218-4333/full/v7/i1/87.htm>>. Acesso em: 05 dez. 2023.

MACEDO, R. S.; JUNIOR, W. R.; MARTINS, J. S. **Farmácia Clínica em Oncologia**. 1ª ed. São Paulo: Farmacêutica, 2021.

MELO, João M. A. et al. Prevention and conduct against the extravasation of antineoplastic chemotherapy: a scoping review. **Revista Brasileira de Enfermagem**, v. 73, 2020^a. DOI: 10.1590/0034-7167-2019-0008.

MELO, J. M. A. et al. Construção e avaliação de bundle frente ao extravasamento de antineoplásicos: estudo metodológico. **Acta Paulista de Enfermagem**, v. 33, p. eAPE20190075, 2020^b. Disponível em: <<http://www.revenf.bvs.br/pdf/ape/v33/1982-0194-ape-33-eAPE20190075.pdf>>. Acesso em: 12 dez. 2023.

NETO, A. L. S. et al. Extravasation due by anthracyclines: an oncology emergency: Extravasamento por antraciclina: uma emergência oncológica. **Concilium**, v. 23, n. 2, p. 17-30, 2023. Disponível em: <<https://clium.org/index.php/edicoes/article/view/729/554>>. Acesso em: 20 dez. 2023.

PEREIRA, S. R.; FONSECA, S. M.; **Enfermagem em Oncologia**. 2ª ed. Rio de Janeiro: Atheneu, 2022.

REZENDE, G. M. R.; LINO A. I. A.; MORAIS, T. C. P. Assistência de Enfermagem aos pacientes com extravasamento de medicamentos antineoplásicos: revisão integrativa. **Comunicação em Ciências da Saúde**. v. 32, n. 01, 2021. Disponível em: <<https://revistaccs.escs.edu.br/index.php/comunicacaoemcienciasdasaude/article/view/633>>. Acesso em: 10 dez. 2023.

SOUZA, N. R. et al. Emergência oncológica: atuação dos enfermeiros no extravasamento de drogas quimioterápicas antineoplásicas. **Escola Anna Nery**, v. 21, 2017. Disponível em: <<https://www.scielo.br/j/ean/a/GDww5gGxtnLrZpyrLJmRc5B/?format=pdf&lang=pt>>. Acesso em: 22 dez. 2023.