

UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA
FACULDADE DE MEDICINA
Programa de Residência Multiprofissional em Área da Saúde

Luiza Helena Araújo Zardine

Choque anafilático associado ao paclitaxel: relato de caso

Uberlândia

2018

LUIZA HELENA ARAÚJO ZARDINE

Choque anafilático associado ao paclitaxel: relato de caso

Trabalho de Conclusão de Residência apresentado ao Programa de Residência Multiprofissional em Área da Saúde da Universidade Federal de Uberlândia para Conclusão da Residência em Atenção em Oncologia.

Orientador: Prof. Dr. Reginaldo dos Santos Pedroso

Uberlândia

2018

Choque anafilático associado ao paclitaxel: relato de caso

Anaphylactic shock associated with paclitaxel: case report

Luiza Helena Araújo Zardine¹; Reginaldo dos Santos Pedroso²

Resumo

Introdução: A incidência de choque anafilático que ocorre com medicamentos em geral varia entre 3,2 e 10 por 100.000 pessoas/ano e tem uma mortalidade 6,5%. O paclitaxel é um medicamento da classe dos taxanos/inibidor mitótico, utilizado para o tratamento de câncer de mama, ovário e outros tumores sólidos. É administrado por via endovenosa ou intraperitoneal, e raramente é relacionado a casos de choque anafilático.

Relato de caso: Paciente do gênero feminino apresentou reação anafilática ao iniciar a primeira intervenção quimioterápica, após infusão de 10 mL de Paclitaxel, quando desenvolveu dispneia associada à dessaturação, hipotensão e mal estar geral. Foi feita a avaliação da história clínica e de uso de medicamentos, resultados de dados laboratoriais e o desfecho clínico. **Conclusão:** A implantação do protocolo de dessensibilização do paclitaxel é de suma importância no setor de Oncologia, para que os pacientes possam ter continuidade do seu tratamento. Ainda, fica o alerta para que farmacêuticos e profissionais envolvidos atentem para a importância do acompanhamento farmacoterapêutico dos pacientes antes de iniciar nova terapia medicamentosa.

Palavras-chave: Paclitaxel; Reação adversa; Atenção farmacêutica; Anafilaxia; Quimioterapia

¹ Farmacêutica, Residente em Oncologia.

² Farmacêutico-Bioquímico, Doutor em Biociências Aplicadas à Farmácia, Professor do Curso Técnico em Análises Clínicas, Escola Técnica de Saúde, Universidade Federal de Uberlândia, Uberlândia, MG, Brasil.

INTRODUÇÃO

As reações adversas a medicamentos (RAM) devem receber uma atenção especial, pois são causas de morbidade e mortalidade (SOUZA et al., 2014). Alguns medicamentos são menos propensos a causar estas reações, no entanto, outros são responsáveis por ocorrências mais frequentes.

Os medicamentos utilizados em tratamento quimioterápico podem apresentar vários tipos de RAM, como alopecia (55 a 96%), diarreia (16 a 90%), neutropenia (78 a 100%), trombocitopenia (4 a 68%) e reação de hipersensibilidade (2 a 45%) (MOC, 2015), além de outras, que variam de acordo com o tipo de droga, e ainda conforme as variações biológicas do próprio paciente, como contato prévio com a droga ou substâncias similares que desencadeiam a sensibilização (MOC, 2015).

O Choque Anafilático é um tipo de reação adversa ao uso do medicamento (RAM) que é responsável por causar uma hipersensibilidade imediata, que requer atendimento médico imediato e prioritário. Anafilaxias são reações agudas, potencialmente fatais, que podem envolver o trato respiratório, superior e inferior e também o sistema cardiovascular, além das manifestações cutâneas. Alguns pacientes podem apresentar cólicas abdominais, náuseas e vômitos, podendo ocorrer a perda da consciência (MUALLAOGLU et al., 2013).

A incidência de choque anafilático que ocorre com medicamentos em geral varia entre 3,2 e 10 por 100.000 pessoas / ano e tem uma de mortalidade de 6,5% (MARQUES et al., 2007; MOC 2015).

O paclitaxel é um medicamento da classe dos taxanos/inibidor mitótico, utilizado para o tratamento de câncer de mama, ovário e outros tumores sólidos (GUITART, 2014). É administrado por via endovenosa ou intraperitoneal, raramente são relacionados a casos de choque anafilático. As RAM incluem reações dermatológicas (alopecia), gastrintestinais (diarreia, náuseas e vômitos), hematológicas (anemia, neutropenia), musculoesqueléticas (mialgia) e neurológicas (neuropatia periférica – 42 a 79%). As manifestações do choque incluem, principalmente dispneia e hipotensão (MOC, 2015).

Segundo Chen et al. (2017), a ocorrência de reação de hipersensibilidade ao paclitaxel varia de 0,7% a 7,7%. No entanto, não foram encontrados dados brasileiros sobre incidência e prevalência de choque anafilático relacionado ao uso de paclitaxel.

Markman et al. (2000) relatam que, de 450 pacientes (tumores sólidos), 44 (9%), apresentaram ao menos um episódio de reação de hipersensibilidade à droga, no entanto, alguns estudos têm mostrado a ocorrência de reações em até 30% (GUITART, 2014).

O presente estudo teve como objetivo relatar uma reação anafilática ocorrida ao paclitaxel, em uma unidade de tratamento oncológico, e avaliar, à luz dos procedimentos discutidos na literatura, as possíveis intervenções que podem ser efetivadas em ocorrências deste tipo.

A redação desse relato de caso foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Uberlândia pelo parecer 1.733.595, em 16 de setembro de 2016.

RELATO DE CASO

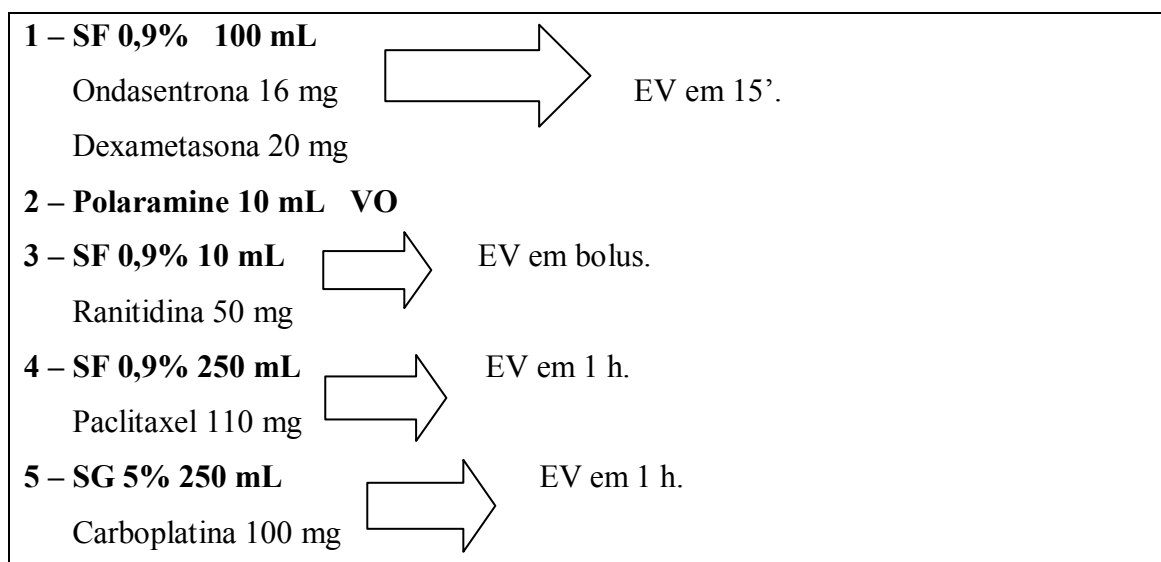
Paciente de 51 anos, sexo feminino, casada, do lar, mãe de quatro filhos, foi admitida no setor de oncologia do Hospital de Clínicas de Uberlândia da Universidade Federal de Uberlândia (HCU-UFU). Foi encaminhada pelo Serviço de Ginecologia Oncológica para avaliação no serviço de Radioterapia, uma vez que foi descartada a possibilidade de cirurgia. Na ocasião apresentava ao exame lesão infiltrando parede vaginal anterior e todo fundo vaginal. A paciente é portadora de hipertensão arterial sistêmica (HAS) há 5 anos e insuficiência renal crônica (IRC) pós-renal dialítica há 4 meses. As medicações em uso no início do tratamento oncológico são: Anlodipino 5 mg 12/12 h e Omeprazol 20 mg em jejum. As diálises são realizadas 3 vezes na semana, às terças, quintas e sábados.

A paciente queixava-se de dor abdominal progressiva a cerca de um ano; relatava histerectomia subtotal a dois anos por mioma uterino.

Na ressonância magnética (RNM) de Pelve realizada um mês antes da admissão, observou-se histerectomia parcial com colo remanescente, lesão expansiva em colo uterino com extensão para bexiga, retossigmoide e cúpula vagina. Duas lesões sólidas císticas em ovário E e ovário D, e moderada ectasia do sistema coletor urinário bilateral. A biópsia da lesão em parede e fundo de saco vaginal diagnosticou adenocarcinoma moderadamente diferenciado. A imuno-histoquímica realizada na amostra revelou provável origem ovariana.

Durante a primeira consulta, a queixa principal foi dor abdominal. No exame físico foi constatada grande massa palpável em região pélvica dolorosa. Foi solicitado transfusão sanguínea. Foi prescrito Tramadol 100 mg de 6/6 h para controle algico. Três dias após, foram transfundidas duas bolsas de concentrado de hemácias e os exames de controle realizados no dia seguinte, apresentando os seguintes resultados: hemoglobina de 9,6 g/dL, hematócrito de 29%, leucócitos totais de 25.170 células/uL; neutrófilos de 21.646 e plaquetas de 408.000.

A paciente foi esclarecida sobre os riscos de se fazer quimioterapia (QT) em vigência de hemodiálise, e foi proposto o seguinte esquema: Carboplatina 100 mg D1 (dose para pacientes em Diálise), Paclitaxel 110 mg (80% dose D1 – com ressalva para observar tolerância). A prescrição foi enviada para o setor de farmácia da QT:



Após infusão de 10 mL de Paclitaxel a paciente apresentou dispneia associada à dessaturação, hipotensão e mal estar geral, regular estado geral (REG), sudorese, agitação psicomotora, pressão arterial (PA)= 90x60, frequência cardíaca (FC)= 40-60 bpm, saturação (Sat)= 88-99%, Taquipneica. Medidas de suporte foram tomadas e a paciente encaminhada ao Pronto Socorro para atendimento de urgência e monitorização de sinais vitais. A QT foi suspensa em definitivo, não foi administrado carboplatina.

No PS paciente deu entrada na sala de emergência com quadro de desconforto respiratório, hipotensão, edema de face e língua. Foi medicada com adrenalina intramuscular (IM), hidrocortisona e prometazina e teve melhora completa dos sintomas após dois dias de internação e medicações. O diagnóstico foi Choque anafilático ao paclitaxel.

Após alta do PS, paciente continuou normalmente seu programa dialítico sem intercorrências. Dez dias após ocorrência do choque anafilático, a paciente passou novamente por consulta com a médica oncologista clínica, que afirmou a impossibilidade de reexposição ao paclitaxel e sobre a chance de reação alérgica à outras QT. Paciente compreendeu os riscos e optou por cessar o tratamento. Foi encaminhada ao Programa de Cuidados Paliativos, e foi a óbito 10 meses depois da infusão.

DISCUSSÃO

O regime profilático geralmente inclui dexametasona associada a antagonista de histamina, que ajudam a reduzir o risco de reações severas (MARKMAN et al, 2000).

De acordo com MOC (2015), o paclitaxel pode ser diluído em SF 0,9%, SG 5%, SGF ou RL e sua concentração deve ficar entre 0,3 e 1,2 mg/mL. O tempo de infusão pode variar de 1 a 96 h de acordo com o protocolo, o mais comum é de 3 a 24 h, sempre com equipo de 0,22 micra. No esquema proposto a paciente a concentração de paclitaxel ficou em 0,44 mg/mL. O tempo de infusão prescrito foi de uma hora, que é aceito em protocolo.

Conforme Manual Farmacêutico do Hospital Albert Einstein (MANUAL FARMACÊUTICO, sd), o protocolo de administração do paclitaxel preconiza como pré-medicações a Difenidramina 50 mg IV, Hidrocortisona 100 – 200 mg ou Dexametasona 8 – 12 mg IV ou VO e Ranitidina 50 IV. A diluição entre 25 a 500 mL de SF 0,9% ou SG 5%, em concentração de 0,3 a 1,2 mg/mL. Não há diretivas aprovada pela FDA para ajuste da dose em pacientes com comprometimento renal. Aronoff (2005) relata que não é necessário o ajuste da dose para adultos com Clcr < 50 mL/min.

O índice de reações anafiláticas relacionadas a administração de paclitaxel chega a 1% (MANUAL FARMACÊUTICO, sd).

Utilizando a base de dados MICROMEDEX, não foram identificadas interações medicamentosas entre o paclitaxel, anlodipino e omeprazol.

Contudo, o Manual de Oncologia Clínica do Brasil (<https://mocbrasil.com>) traz a sugestão do esquema de dessensibilização, citando o esquema de 12 passos do *Brigham and Women's Hospital* (REAÇÃO, sd; CASTELLS et al., 2008). O Manual, em seu site, disponibiliza ainda a fórmula para o cálculo do protocolo de dessensibilização do paclitaxel, como mostrado na Figura 1.

Dessensibilização de Droga							
Como calcular:							
O protocolo de dessensibilização foi usado com sucesso para as seguintes drogas: carboplatina, paclitaxel, doxorubicina lipossomal peguilada, doxorubicina, cisplatina, rituximabe e oxaliplatina. Porém, deve-se notar que maior experiência acumulada existe para a carboplatina e o paclitaxel. O uso do protocolo para outras drogas deve ser feito com bastante critério.							
Prescrição para Dessensibilização em 12 etapas							
Nome do Paciente: FLOR				Idade: 51			
Droga Utilizada: PACLITAXEL				Data da QT: 09/10/2015 Ciclo N°: 1			
Dados apenas para o preparo das soluções							
Dose (mg)	110						
Volume padrão por bolsa (mL)	250						
Taxa final de infusão (mL/h)	80						
Concentração final calculada	0,44						
Tempo padrão de infusão (min.)	187,5						
	Solução	Volume (mL)	Concetração (mg/mL)	Dose na solução (mg)			
	1	250	0,004	1,1000			
	2	250	0,044	11,0000			
	3	250	0,437	109,1345			
Etapas para Administração							
Etapas	Solução	Taxa (mL/h)	Tempo (min.)	Vol. Infundido por etapa (mL)	Dose administrada por etapa (mg)	Dose Cumulativa	Enfermagem hora / assinatura
1	1	2,0	15	0,50	0,0022	0,0022	
2	1	5,0	15	1,25	0,0055	0,0077	
3	1	10,0	15	2,50	0,0110	0,0187	
4	1	20,0	15	5,00	0,0220	0,0407	
5	2	5,0	15	1,25	0,0550	0,0957	
6	2	10,0	15	2,50	0,1100	0,2057	
7	2	20,0	15	5,00	0,2200	0,4257	
8	2	40,0	15	10,00	0,4400	0,8657	
9	3	10,0	15	2,50	1,0913	1,9570	
10	3	20,0	15	5,00	2,1827	4,1397	
11	3	40,0	15	10,00	4,3654	8,5051	
12	3	80,0	174	232,50	101,4951	110,0002	
Total de tempo (min.)			339				
Total de tempo (horas)			5,65				

Figura 1. Esquema de dessensibilização do paclitaxel calculado através do site do MOC. Fonte: <<https://mocbrasil.com>>. Acessado em: 10/12/2017.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Com este estudo será possível sugerir que seja implantado o protocolo de dessensibilização do paclitaxel, por ser uma droga com alto índice de reações adversas. Não é possível, no entanto, prever que, se tivesse sido realizada a dessensibilização para a paciente, ocorreria choque anafilático, pois conforme literatura, não é necessário ajuste de dose para pacientes dialíticos e conforme a prescrição médica, foram administradas as pré-medicações necessárias para prevenir a reação.

O presente estudo fez-se oportuno e importante pela gravidade da reação, e ainda por constar na literatura poucos casos relatados. Desta forma, a contribuição para profissionais da equipe de saúde será por meio de informações e preparo/treinamento para a conduta em caso de ocorrência de novos eventos semelhante ao apresentado. E para o farmacêutico, mostra a importância de se fazer um acompanhamento farmacoterapêutico com o paciente mesmo antes de iniciar o tratamento e sugerir o protocolo de dessensibilização de drogas, para que o mesmo seja colocado em prática.

Abstract

Introduction: Anaphylactic shock incidence occurs with drugs in general varies between 3.2 and 10 per 100,000 person-years and has a mortality 6.5%. Paclitaxel is a drug of the taxane / mitotic inhibitor class, used for the treatment of breast, ovary and other solid tumors. It is administered intravenously or intraperitoneally, and is rarely related to cases of anaphylactic shock. **Case report:** A female patient presented anaphylactic reaction at the start of the first chemotherapy intervention after infusion of 10 mL of Paclitaxel when she developed dyspnoea associated with desaturation, hypotension and general malaise. It was performed the evaluation of clinical history and use of medications, laboratory data and the clinical outcome. **Conclusion:** The implementation of paclitaxel desensitization protocol is of paramount importance in the Oncology sector, so that patients can continue their treatment. Still, the alert is for pharmacists and care professionals involved to consider the importance of pharmacotherapeutic follow-up of patients before starting new drug therapy.

Key words: Paclitaxel; Adverse reaction; Pharmaceutical attention; Anaphylaxis; Chemotherapy

Resumen

Introducción: La incidencia de shock anafiláctico que ocurre con medicamentos en general varía entre 3,2 y 10 por 100.000 personas / año y tiene una mortalidad un 6,5%. El paclitaxel es un medicamento de la clase de los taxanos / inhibidor mitótico, utilizado para el tratamiento de cáncer de mama, ovario y otros tumores sólidos. Se administra por vía intravenosa o intraperitoneal, y raramente se relaciona con casos de shock anafiláctico. **Informe de caso:** En el caso de una paciente que presentó una reacción anafiláctica al iniciar la primera intervención quimioterápica, después de infusión de 10 mL de Paclitaxel, cuando desarrolló disnea, hipotensión y malestar general, se realizó una investigación, donde ocurrió el relato del caso de una paciente que presentó reacción anafiláctica al iniciar la primera intervención quimioterápica. Hemos hecho la evaluación de la historia clínica y de uso de medicamentos, resultados de datos de laboratorio y el desenlace clínico. **Conclusión:** La implantación del protocolo de desensibilización del paclitaxel es de suma importancia en el sector de Oncología, para que los pacientes puedan tener continuidad de su tratamiento. Además, se advierte de que farmacéuticos y profesionales de la salud involucrados atenten sobre la importancia del seguimiento farmacoterapéutico de los pacientes antes de iniciar una nueva terapia medicamentosa.

Palabras clave: Paclitaxel; Reacción adversa; Atención farmacéutica; anafilaxis; quimioterapia

REFERÊNCIAS

ARONOFF, G.R. Dose adjustment in renal impairment: response from Drug Prescribing in Renal Failure. **Brit Med J.** 2005 Jul 30;331(7511):293-4.

CASTELLS, M.C.; TENNANT, N.M.; SLOANE, D.E. et al. Hypersensitivity reactions to chemotherapy: outcomes and safety of rapid desensitization in 413 cases. **J Allergy Clin Immunol.** 2008 Sep;122(3):574-80.

CHEN, F.C.; WANG, L.H.; ZHENG, X.Y., et al. Meta-analysis of the effects of oral and intravenous dexamethasone premedication in the prevention of paclitaxel-induced allergic reactions. **Oncotarget.** 2017;8(12):19236-43.

GUITART, M.C.C. Rapid Drug Desensitization for Hypersensitivity Reactions to Chemotherapy and Monoclonal Antibodies in the 21st Century. **J Investig Allergol,** Barcelona, v. 24, n. 2, p. 72-79, 2014.

MANUAL DE ONCOLOGIA CLÍNICA DO BRASIL (MOC). Disponível em: <<https://mocbrasil.com/wp->

content/themes/moc_novo/ajax_get_glossary_item.php?item=paclitaxel>. Acesso em: 10 de dezembro de 2017.

MANUAL FARMACÊUTICO – Hospital Albert Einstein. Disponível em: <<https://aplicacoes.einstein.br>>Home>. Acesso em: 10 de dezembro de 2017.

MARKMAN, M.; KENNEDY, A.; WEBSTER, K. et al. Phase I trial of paclitaxel plus megestrol acetate in patients with paclitaxel-refractory ovarian cancer. **Clin Cancer Res.** 2000 Nov;6(11):4201-4

MARQUES. L.; BALTASAR, M.A.; MASSA, C. et al. Anafilaxia. Em PELAEZ, A.; DAVILA, I. Eds. **Tratado Alergologia**. SEAIC. Madrid: Ergon, 2007: 1633-1655.

MICROMEDEX. Disponível em: <<https://www.google.com.br/search?q=MICROMEDEX&oq=MICROMEDEX&aqs=chrome..69i57.2136j0j8&sourceid=chrome&ie=UTF-8>>. Acesso em: 10 de dezembro de 2017.

MOC. Manual de oncologia clínica do Brasil. Versão 2015. Disponível em: <<https://mocbrasil.com>>.

MUALLAOGLU, S.; DISEL, U.; MERTSOYLU, H. et al. Acute infusion reactions to chemotherapeutic drugs: a single institute experience. **J BUON.** 2013 Jan-Mar;18(1):261-7.

REAÇÃO alérgica a drogas oncológicas, o que fazer? MOCBrasil. Disponível em: <<https://mocbrasil.com/blog/uncategorized/reacao-alergica-a-drogas-oncologicas-o-que-fazer/>>. Acesso: 24 de fevereiro de 2018.

SOUZA, T.T.; GODOY, R.R.; ROTTA, I.; et al. Morbidade e mortalidade relacionadas a medicamentos no Brasil: revisão sistemática de estudos observacionais. **Rev Cien Farm Bas Apl.** 2014 35(4):519-32.