

Choque anafilático associado ao paclitaxel: relato de caso**Anaphylactic shock associated with paclitaxel: case report**

DOI:10.34119/bjhrv3n6-276

Recebimento dos originais:17/11/2020

Aceitação para publicação:17/12/2020

Luiza Helena Araújo Zardine

Farmacêutica, Residente em Oncologia pelo Programa de Residência em Área Profissional da Saúde (Uni e Multiprofissional)

Faculdade de Medicina

Instituição: Universidade Federal de Uberlândia

Endereço: Rua Monte Líbano, 168, Jardim Paraíso, CEP: 75711-427, Catalão-GO, Brasil

E-mail: luizazardini@hotmail.com

Reginaldo dos Santos Pedroso

Farmacêutico-Bioquímico, Doutor em Biociências aplicadas à Farmácia pela Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo. Professor do Curso

Técnico em Análises Clínicas, Escola Técnica de Saúde

Instituição: Universidade Federal de Uberlândia.

Endereço: Av. Prof. José Inácio de Souza, s/n, Bloco 6X, CEP 38400-732, *Campus Umuarama*, Uberlândia, MG, Brasil

E-mail: rpedroso@ufu.br

RESUMO

Introdução: A incidência de choque anafilático que ocorre com medicamentos em geral varia entre 3,2 e 10 casos por 100.000 pessoas/ano e tem uma mortalidade 6,5%. O paclitaxel é um medicamento utilizado para o tratamento de câncer de mama, ovário e outros tumores sólidos, que é administrado por via endovenosa ou intraperitoneal e raramente está relacionado a casos de choque anafilático. Relato de caso: Paciente do sexo feminino, 51 anos de idade, diagnosticada com adenocarcinoma moderadamente diferenciado em parede e fundo de saco vaginal, hipertensa e em tratamento dialítico. Ela apresentou reação anafilática durante a primeira intervenção quimioterápica, após infusão de paclitaxel, manifestando dispneia associada à dessaturação, hipotensão e mal estar geral. Após implementação de medidas básicas de suporte e estabilização, a equipe clínica avaliou a possibilidade de reação alérgica a outros quimioterápicos e concluiu pela impossibilidade de reexposição ao paclitaxel, considerando as condições clínicas da paciente. Diante dos riscos, a paciente entrou para o programa de cuidados paliativos e foi a óbito 10 meses depois da reação anafilática. Conclusão: A paciente foi incluída no programa de cuidados paliativos, não continuando o tratamento. O processo de dessensibilização ao paclitaxel é uma alternativa para que os pacientes que apresentam reação de hipersensibilidade possam ter continuidade do tratamento. Farmacêuticos e profissionais envolvidos no processo precisam conhecer os procedimentos preventivos e alternativas terapêuticas para o acompanhamento farmacoterapêutico dos pacientes quando ocorrer este tipo de reação, a fim de que possam contribuir com a sobrevida e qualidade de vida dos pacientes.

Palavras-chave: Paclitaxel, Reações de hipersensibilidade, Atenção farmacêutica, Anafilaxia, Quimioterapia.

ABSTRACT

Introduction: Anaphylactic shock that occurs with drugs in general varies between 3.2 and 10 cases per 100,000 people/year and mortality is 6.5%. Paclitaxel is a drug used to treat breast, ovarian and other solid tumors. It is administered intravenously or intraperitoneally, and is rarely related to cases of anaphylactic shock. Case report: Female patient, 51 years old, diagnosed with moderately differentiated adenocarcinoma in the vaginal wall and sac, hypertensive and undergoing dialysis. She presented an anaphylactic reaction during the first chemotherapy intervention, just after infusion of paclitaxel, manifesting dyspnea associated with desaturation, hypotension and general malaise. After implementing basic support and stabilization measures, the possibility of an allergic reaction to other chemotherapeutics and the impossibility of reexposure to paclitaxel were evaluated, according to the patient's clinical condition. Given the risks, the patient entered the palliative care program and died 10 months later. Conclusion: The patient was included in the palliative care program and did not continue treatment. The desensitization process to paclitaxel is an alternative so that patients who experience a hypersensitivity reaction can continue treatment. Pharmacists and health professionals need to know the preventive procedures and therapeutic alternatives for the pharmacotherapeutic monitoring of patients when this type of reaction occurs, so that they can contribute to patients' survival and quality of life.

Keywords: Paclitaxel, Adverse reaction, Pharmaceutical attention, Anaphylaxis, Chemotherapy

1 INTRODUÇÃO

As reações adversas a medicamentos (RAM) são um problema de saúde pública, pois são causas de morbidade, mortalidade e elevados custos ao sistema de saúde¹. Os medicamentos quimioterápicos podem levar o paciente a 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%)², além de outras, que variam de acordo com o tipo de fármaco, ou ainda conforme as variações biológicas do próprio paciente, como contato prévio com a substância ou seus similares, que podem desencadear a sensibilização².

As anafilaxias são reações agudas, potencialmente fatais, que podem envolver o trato respiratório superior e inferior, o sistema cardiovascular, e ainda causar manifestações cutâneas. Alguns pacientes podem apresentar cólicas abdominais, náuseas e vômitos, e perda da consciência. O choque anafilático (anafilaxia ou reação anafilática) é um tipo de reação adversa grave ao medicamento, que causa uma hipersensibilidade imediata, com manifestações como dispneia e hipotensão, e requer atendimento imediato e prioritário do paciente^{3,4}. A incidência da reação de hipersensibilidade imediata com medicamentos em geral varia entre 3,2 e 10 ocorrências por 100.000 pessoas/ano, e apresenta uma taxa de mortalidade de 6,5%^{2,5}.

O paclitaxel é um medicamento da classe terapêutica de inibidor mitótico/taxano, utilizado para o tratamento de câncer de mama, de ovário e de outros tumores sólidos⁶. É administrado por

via endovenosa ou intraperitoneal e raramente está relacionado à ocorrência de reação de hipersensibilidade imediata. As RAM que ocorrem com o uso do paclitaxel incluem reações dermatológicas (alopecia), gastrintestinais (diarreia, náuseas e vômitos), hematológicas (anemia, neutropenia), musculoesqueléticas (mialgia) e neurológicas (neuropatia periférica)². No início dos estudos com paclitaxel, foi relatado que 30% dos pacientes desenvolveram reações agudas durante a infusão⁶, no entanto, estudos mais recentes, como o de Chen et al.⁷, descrevem que a ocorrência de reação de hipersensibilidade ao paclitaxel varia de 0,7% a 7,7%.

O presente estudo teve como objetivo relatar uma reação anafilática ao paclitaxel, em uma unidade de tratamento oncológico.

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Uberlândia pelo parecer 1.733.595, em 16 de setembro de 2016.

2 RELATO DE CASO

Paciente de 51 anos, sexo feminino, casada, do lar, quatro filhos procurou o serviço de saúde público queixando-se de dor abdominal progressiva há cerca de um ano; relatou ter sido submetida a histerectomia subtotal por mioma uterino dois anos antes do comparecimento ao serviço. Era portadora de hipertensão arterial sistêmica há 5 anos e insuficiência renal crônica pós-renal dialítica há 4 meses. Em função destas disfunções estava em uso de besilato de anlodipino 5 mg 12/12 h, omeprazol 20 mg, e diálise três vezes na semana.

O exame físico constatou grande massa palpável dolorosa em região abdominal. A ressonância magnética de pelve mostrou histerectomia parcial com colo remanescente, lesão expansiva em colo uterino com extensão para bexiga, retossigmoide e cúpula vaginal. Duas lesões sólido-císticas em ovário esquerdo e ovário direito, e moderada ectasia do sistema coletor urinário bilateral. A análise histológica da biópsia da lesão em parede e fundo de saco vaginal resultou no diagnóstico de adenocarcinoma moderadamente diferenciado. A imuno-histoquímica revelou provável origem ovariana.

Um mês após a ressonância magnética, a paciente foi encaminhada ao setor de oncologia do hospital. Durante a primeira consulta, a queixa principal foi dor abdominal. Exames laboratoriais deste momento não estavam disponíveis no prontuário da paciente. Foi prescrito cloridrato de tramadol 100 mg de 6/6 h para controle algico e terapia transfusional, que foi realizada após três dias da prescrição, sendo transfundidas duas bolsas de concentrado de hemácias. Os exames de sangue para controle foram realizados no dia seguinte, mostrando: 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. Os possíveis resultados de exames de avaliação renal também não estavam disponíveis no prontuário da paciente.

A possibilidade de cirurgia foi descartada, e a paciente foi encaminhada ao setor de radiologia pelo serviço de ginecologia oncológica. Apresentava ao exame lesão infiltrante na parede vaginal anterior e em todo fundo vaginal. A paciente foi esclarecida sobre os riscos da quimioterapia (QT) em vigência de hemodiálise, e foi proposto o esquema: carboplatina 100 mg D1 (dose para pacientes em hemodiálise), paclitaxel 110 mg (80% dose D1 – com ressalva para observar tolerância). A prescrição foi enviada para o setor de farmácia.

Quadro 1 – Prescrição e esquema proposto para administração da quimioterapia.

Item	Solução fisiológica 0,9%	Fármaco / dose	Via de administração	Tempo / duração
1	100 mL	Ondasentrona 16 mg Dexametasona 20 mg	EV	15 minutos
2	10 mL	Dexclorfeniramina maleato 0,4 mg/mL	VO	-
3	10 mL	Ranitidina 50 mg	EV em <i>bolus</i>	-
4	250 mL	Paclitaxel 110 mg	EV	1 h
5	250 mL	Carboplatina 100 mg	EV	1 h

Nota: EV: endovenosa; VO: via oral.

Logo no início da quimioterapia, após infusão de 10 mL da solução de paclitaxel a paciente apresentou dispneia associada à dessaturação, hipotensão, mal estar geral, sudorese, agitação psicomotora, taquipneia, pressão arterial de 90x60 mmHg, frequência cardíaca entre 40 e 60 bpm e saturação entre 88 e 99%. Medidas básicas de suporte foram implementadas e a paciente encaminhada ao pronto socorro para atendimento de urgência e monitorização de sinais vitais. A carboplatina não foi iniciada e a quimioterapia foi suspensa.

A paciente deu entrada no pronto socorro com quadro clínico de desconforto respiratório, hipotensão, edema de face e língua. A terapia ministrada foi adrenalina intramuscular, hidrocortisona e prometazina, e a paciente apresentou melhora completa dos sintomas após dois dias de internação e uso das medicações. O diagnóstico definido foi choque anafilático ao paclitaxel.

O programa dialítico foi mantido após a alta, sem intercorrências. Em consulta médica após a ocorrência do choque anafilático foi avaliada a possibilidade de reação alérgica a outros quimioterápicos, e impossibilidade de reexposição ao paclitaxel. Diante dos riscos, a equipe clínica juntamente com a paciente optou pela interrupção do tratamento, sendo a paciente encaminhada ao programa de cuidados paliativos. Ela foi a óbito 10 meses depois da infusão.

3 DISCUSSÃO

A ocorrência de reações anafiláticas relacionadas à administração de paclitaxel pode chegar a 1%⁸. O regime profilático geralmente inclui dexametasona associada a antagonista de histamina, que ajudam a reduzir o risco de reações severas⁹.

De acordo com Manual de Oncologia Clínica do Brasil², paclitaxel pode ser diluído em solução fisiológica 0,9%, solução glicosada 5%, ou solução glicosada com cloreto de sódio 0,9% ou com solução de Ringer. 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, sendo que o mais comum é de 3 a 24 h, sempre com equipo de 0,22 micra. No esquema prescrito para a paciente, a concentração de paclitaxel ficou em 0,44 mg/mL, durante uma hora, conforme protocolo instituído.

O Manual Farmacêutico do Hospital Albert Einstein⁸ descreve em seu protocolo de administração do paclitaxel as pré-medicações difenidramina 50 mg IV, hidrocortisona 100-200 mg ou dexametasona 8-12 mg IV ou VO e ranitidina 50 mg IV. E a diluição do paclitaxel feita em 25 a 500 mL de SF 0,9% ou SG 5%, em concentração de 0,3 a 1,2 mg/mL. Não há diretivas aprovadas pelo *Food and Drug Administration* (FDA) para ajuste da dose em pacientes com comprometimento renal. Aronoff¹⁰ relata que não é necessário o ajuste da dose para adultos com *clearance* de creatinina < 50 mL/min. No caso da paciente do presente estudo, esta informação não estava presente nos prontuários, de modo que impossibilita esta análise.

No presente caso, a equipe médica, mediante a avaliação clínica, e após esclarecimento e acordo da paciente, decidiu pela descontinuidade da quimioterapia. O procedimento de dessensibilização, dependendo das condições clínicas, pode ser uma alternativa para continuidade do tratamento, e não foi possível neste caso, devido às condições da paciente. Em situações em que é possível seguir com o tratamento, o protocolo de dessensibilização pode ser implementado no serviço, quando ainda não estiver disponível. A viabilidade deste procedimento foi apontada por Essayan et al.¹¹.

A dessensibilização é recomendada e utilizada quando não se tem alternativa terapêutica ou os fármacos não são eficazes. Ela consiste na indução do estado de tolerância, ao administrar ao paciente, gradativamente, doses crescentes da droga, até alcançar a dose preconizada para o tratamento¹². O Manual de Oncologia Clínica do Brasil² traz a sugestão do esquema de dessensibilização, em um esquema de 12 passos do *Brigham and Women's Hospital*^{13,14}. O Manual de Oncologia Clínica do Brasil¹⁴, em seu site (<https://mocbrasil.com>), disponibiliza ainda a fórmula para o cálculo do protocolo de dessensibilização do paclitaxel, O Quadro 2 mostra um exemplo de cálculo transcritos dos resultados obtidos no site. O Quadro 2 e a Tabela 1 mostram,

respectivamente, um exemplo de prescrição de dessensibilização e o resultado do cálculo obtido para o esquema de dessensibilização em 12 etapas.

Quadro 2 – Exemplo de prescrição para dessensibilização em 12 etapas de paclitaxel para uma paciente de 51 anos

Dose (mg)	110	Solução	Volume (mL)	Concentração (mg/mL)	Dose na solução (g)				
Volume padrão pr bolsa (mL)	250								
Taxa final de infusão (mL/h)	80					1	250	0,004	1.100
Concentração final calculada	0,44					1	250	0,044	11.000
Tempo padrão de infusão (min)	187,5					3	250	0,437	109.1345

Tabela 1 – Etapas para administração de dessensibilização do paclitaxel calculada através do site do Manual de Oncologia Clínica do Brasil

Etapas	Solução	Taxa (mL/h)	Tempo (min)	Volume infundido por etapa (mL)	Dose administrada por etapa (mg)	Dose cumulativa
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	5,0	0,2200	0,4257
8	2	40,0	15	10,0	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	10,0	4,3654	8,5051
12	3	80,0	174	232,50	101,4951	110,0002
Total de tempo (minutos)			339	-	-	-
Total de tempo (horas)			5,65	-	-	-

Fonte: <<https://mocbrasil.com>>. Acessado em: 10/12/2017

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O presente relato aponta para a importância e gravidade da reação anafilática ao paclitaxel em uma paciente em tratamento de câncer. Desta forma, procurou-se trazer uma contribuição para profissionais da equipe de saúde, por meio de informações que alertem para a necessidade de conhecer os possíveis procedimentos que podem ser adotados no caso de ocorrência de eventos adversos deste tipo, como por exemplo, as alternativas terapêuticas e o processo de dessensibilização. O farmacêutico é um profissional indispensável na equipe multidisciplinar do tratamento oncológico¹⁵, e pode contribuir no acompanhamento farmacoterapêutico do paciente, desde antes de iniciar o tratamento, e ainda ser apto a sugerir alternativas para o protocolo terapêutico¹⁶, inclusive de dessensibilização de drogas ou medidas preventivas. Todos os procedimentos descritos neste estudo aliados ao conhecimento teórico e prático, aplicados à

prática profissional, trazem inestimável contribuição para a maior sobrevida do paciente, com uma melhor qualidade de vida.

CONTRIBUIÇÕES

Ambos autores contribuíram igualmente para concepção, redação e aprovação do texto final. L.H.A.Z. realizou a coleta dos dados.

AGRADECIMENTOS

Aos profissionais do Hospital do Câncer de Uberlândia, da Residência Uni e Multiprofissional da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Uberlândia.

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001.

REFERÊNCIAS

SOUZA, T.T.; GODOY, R.R.; ROTTA, I.; PONTAROLO, R.; FERNANDEZ-LLIMOS, F.; CORRER, C.J. Morbidade e mortalidade relacionadas a medicamentos no Brasil: revisão sistemática de estudos observacionais. *Rev. Cien. Farm. Bas. Apl.*, 35(4):519-532, 2014.

MOC - Manual de Oncologia Clínica do Brasil. Versão 2015. Disponível em: https://mocbrasil.com/wp-content/themes/moc_novo/ajax_get_glossary_item.php?item=paclitaxel>. Acesso em: 10 de dezembro de 2017.

MUALLAOGLU, S.; DIESEL, U.; MERTSOYLU, H.; BESEN, A.; KARADENIZ, C. TANER SUMBUL, A.; ABALI, H. OZYILKAN, O. Acute infusion reactions to chemotherapeutic drugs: a single institute experience. *J. Buon.*, 18(1): 261-267, 2013.

DETURK S.; REDDY S.; PELLEGRINO, A.N; WILSON J. Anaphylactic Shock [Online First], IntechOpen, 2019. DOI: 10.5772/intechopen.88284. Available from: <https://www.intechopen.com/>

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

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

CHEN, F.C.; WANG, L.H.; ZHENG, X.Y.; ZHANG, X. M.; ZHANG, J.; LI, L. J. Meta-analysis of the effects of oral and intravenous dexamethasone premedication in the prevention of paclitaxel-induced allergic reactions. *Oncotarget*, 8(12): 19236-19243, 2017.

SCHVARTSMAN, C.; LEWI, D.S., MORGULIS, R.N.R.; ALMEIDA, S.M.; BORGES FILHO, W.M. Manual farmacêutico. Hospital Albert Einstein. Disponível em: <https://aplicacoes.einstein.br/manualfarmaceutico/Paginas/Relacao-Medicamentos.aspx>. Acesso em: 21 de fevereiro de 2019.

MARKMAN, M.; KENNEDY, A.; WEBSTER, K.; KULP, B.; PETERSON, G.; BELINSON, J. Phase I trial of paclitaxel plus megestrol acetate in patients with paclitaxel-refractory ovarian cancer. *Clin. Cancer Res.*, 6(11): 4201-4204, 2000.

ARONOFF, G.R. Dose adjustment in renal impairment: response from Drug Prescribing in Renal Failure. *Brit. Med. J.*, 331(7511): 293-294, 2005.

ESSAYAN, D.M., KAGEY-SOBOTKA, A.; COLARUSSO, P.J.; LICHTENSTEIN, L.M.; OZOLS, R.F.; KING, E.D. Successful parenteral desensitization to paclitaxel. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 97(1): 42-46, 1996.

CAIADO, J. Hipersensibilidade a fármacos - Tratar, documentar e dessensibilizar. *Rev. Port. Imunoalergologia*, Lisboa, v. 24, n. 2, p. 111-114, jun. 2016. Disponível em: <http://www.scielo.mec.pt/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0871-97212016000200008&lng=pt&nrm=iso>. acessos em 13 nov. 2020.

CASTELLS, M.C.; TENNANT, N.M.; SLOANE, D.E.; HSU, F.I.; BARRETT, N.A.; HONG, D.I.; LAIDLAW, T.M.; LEGERE, H.J.; SALLAMSHETTY, S.N.; PALIS, R.I.; RAO, J.I.; BERLIN, S.T.; CAMPOS, S.M.; MATULONIS, U.A. Hypersensitivity reactions to chemotherapy: outcomes and safety of rapid desensitization in 413 cases. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 122(3): 574-880, 2008.

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.

SANTOS, P.K.D.; DIAS, J.P.; EDUARDO, A.M.D.L.E.N. Pharmaceutical care in câncer treatment at hospital of Montes Claros - MG. *Rev. Bras. Farm. Hosp. Serv. Saúde*, 3(1): 11-14, 2012.

SILVA, G.G.S.; SILVA, J.A.; SOUZA, E.B.; CARVALHO GOMES, S.A.; SANTANA, N.B.L.; GALINDO, J.A.; TENÓRIO, E.M.A.; MELO, R.K.S; SOUZA, A.P.; OLIVEIRA BARROS, D.P. Importância do farmacêutico clínico na diminuição das interações medicamentosas ao paciente oncológico na unidade de terapia Intensiva. *Braz. J. Hea. Rev.*, 3 (5): 15542-15556, 2020.