



UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
CURSO DE FARMÁCIA

CAMILA MACIEL DE CARVALHO

**AVALIAÇÃO DE REAÇÕES ADVERSAS IMEDIATAS À
INFUSÃO DE QUIMIOTERÁPICOS EM PACIENTES
AMBULATORIAIS: UMA REVISÃO DE LITERATURA**

JOÃO PESSOA – PB
Novembro – 2021

CAMILA MACIEL DE CARVALHO

**AVALIAÇÃO DE REAÇÕES ADVERSAS IMEDIATAS À
INFUSÃO DE QUIMIOTERÁPICOS EM PACIENTES
AMBULATORIAIS: UMA REVISÃO DE LITERATURA**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado à Coordenação do Curso de
Graduação em Farmácia, do Centro de
Ciências da Saúde, da Universidade Federal
da Paraíba, como parte dos requisitos para
obtenção do grau de Bacharel em Farmácia.

Orientadora: Profa. Dra. Luciana Lucena Aranha de Macêdo

JOÃO PESSOA – PB
Novembro – 2021

Catálogo na publicação
Seção de Catalogação e Classificação

C331a Carvalho, Camila Maciel de.

Avaliação de reações adversas imediatas à infusão de quimioterápicos em pacientes ambulatoriais : uma revisão de literatura / Camila Maciel de Carvalho. - João Pessoa, 2021.

53 f. : il.

Orientação: Luciana Lucena Aranha de Macêdo.
TCC (Graduação) - UFPB/CCS.

1. Câncer. 2. Agentes antineoplásicos. 3. Reação à infusão. 4. Ambulatorial. I. Macêdo, Luciana Lucena Aranha de. II. Título.

UFPB/CCS

CDU 616-006.6

CAMILA MACIEL DE CARVALHO

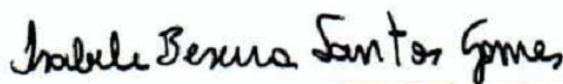
AVALIAÇÃO DE REAÇÕES ADVERSAS IMEDIATAS À INFUSÃO DE QUIMIOTERÁPICOS EM PACIENTES AMBULATORIAIS: UMA REVISÃO DE LITERATURA

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Coordenação do Curso de Graduação em Farmácia, do Centro de Ciências da Saúde, da Universidade Federal da Paraíba, como parte dos requisitos para obtenção do grau de Bacharel em Farmácia.

Aprovada em 24 de novembro de 2021.



Profa. Dra. Luciana Lucena Aranha de Macêdo
Universidade Federal da Paraíba – UFPB



Profa. Dra. Isabele Beserra Santos Gomes
Universidade Federal da Paraíba - UFPB



Dra. Patrícia Maria Simões de Albuquerque
Hospital Napoleão Laureano – HNL

AGRADECIMENTOS

Aos meus pais, Islene Maciel de Carvalho e Cícero Afonso de Carvalho, por todo o investimento dedicado à minha educação e toda a assistência durante a minha graduação. E, aos meus pais e meu irmão, José Ígor, pela compreensão, confiança e apoio desde quando decidi estudar em outra cidade.

Ao meu namorado, Johan Lano, pela companhia, apoio e incentivo, durante toda a minha graduação, desde a pré-matrícula. Agradeço também à sua família, que se tornou minha família e que me acolhe tão bem aqui.

Aos meus avós e tios, pelo apoio, emocional e financeiro, pelas preocupações, ligações, conselhos. Em especial, à minha tia Islanda, que teve um papel fundamental na minha educação.

Aos meus amigos de curso, que caminharam comigo desde o primeiro período e aos que se aproximaram durante essa caminhada.

Às minhas amigas de longa data, que sempre torceram por mim, mesmo de longe, e que em cada reencontro demonstram a mesma amizade.

À minha orientadora, Profa. Dra. Luciana Lucena Aranha de Macedo, por me guiar durante a realização desse trabalho e pela confiança depositada em mim.

À minha banca examinadora, Profa. Dra. Isabele Beserra dos Santos e Dra. Patrícia Maria Simões de Albuquerque por terem aceitado participar da banca e contribuir para esse trabalho.

À minha banca suplente, Erik Melo de Sousa e Prof. Dr. Francisco Humberto Xavier Júnior, pela disponibilidade para participar da banca avaliadora.

A todos os professores, do colégio e da universidade, que realmente contribuíram para o meu aprendizado.

Obrigada a todas as pessoas que contribuíram, de alguma forma, para a realização desse trabalho.

*“Conhecimento não é aquilo que você sabe,
mas o que você faz com aquilo que você
sabe.”*

(Aldous Huxley)

CARVALHO, C. M. Avaliação de reações adversas imediatas à infusão de quimioterápicos em pacientes ambulatoriais: uma revisão de literatura. Trabalho de Conclusão de Curso. Coordenação do Curso de Farmácia, CCS/UFPB, 2021.

RESUMO

O câncer é um dos mais proeminentes problemas de saúde pública mundial e se caracteriza pelo crescimento descontrolado de células. O tratamento que se destaca para essa condição é a quimioterapia antineoplásica, que é administrada principalmente pela via oral e intravenosa, sendo a última, realizada em âmbito hospitalar e ambulatorial. Os antineoplásicos agem indiscriminadamente em células cancerosas e normais, produzindo reações adversas, que podem ser imediatas ou tardias e estão relacionadas com o aumento de morbimortalidade. As reações adversas imediatas são comumente associadas à infusão de antineoplásicos e a sua ocorrência, no ambulatório, é relevante, visto a dificuldade de monitorá-la. Estudos de notificação dessas reações promovem uma maior compreensão dos problemas apresentados pelos pacientes oncológicos, estabelecendo o significado da reação e contribuindo para intervenção e acompanhamento adequado. Dessa forma, o presente trabalho teve como objetivo identificar e analisar as evidências técnico-científicas acerca de reações adversas imediatas à infusão (RAII) de quimioterápicos em pacientes ambulatoriais. Foi feita uma revisão não sistemática de literatura sobre a avaliação de RAI, em pacientes ambulatoriais, nos últimos dez anos. A incidência global de RAI variou entre 1,9% e 8,9%. Os estudos revisados apresentaram um total de 1222 pacientes com RAI, com uma maior prevalência no sexo feminino (65,3%) em relação ao sexo masculino (34,7%) e com a média da idade variando entre 54,6 e 65 anos. Além do sexo e da idade, fatores de risco como a presença de comorbidades e alergias prévias, assim como a falta de pré-medicação, contribuíram para o aumento e/ou agravamento de RAI de quimioterápicos. As reações adversas mais relatadas foram dispneia ou falta de ar; rubor; hipotensão; prurido e eritema, configurando-se como reações de hipersensibilidade. A severidade das reações adversas foi avaliada pelos Critérios Comuns de Terminologia para Eventos Adversos, na maioria dos estudos, e se classificaram principalmente em grau 1 e 2, com sua soma variando entre 42,5% e 90%. Essas reações foram associadas principalmente aos taxanos, agentes de platina e anticorpos monoclonais, condizendo com a literatura. A infusão da droga foi interrompida com aparecimento da reação em 92,3% dos estudos revisados e medicamentos sintomáticos foram utilizados em 76,8%, sendo a hospitalização (23,1%) conduta para casos mais graves. A incidência de RAI é heterogênea e varia essencialmente de acordo com fatores sociodemográficos, clínicos e farmacológicos, sendo necessário o monitoramento e notificações dessas reações, buscando segurança e melhor qualidade de vida para o paciente.

Palavras-chave: Câncer; Agentes antineoplásicos; Reação à infusão; Ambulatorial

CARVALHO, C. M. Evaluation of immediate adverse reactions to chemotherapics infusion in outpatients: a literature review. Completion of course work. Coordination of the Pharmacy Course, CCS / UFPB, 2021.

ABSTRACT

Cancer is one of the most prominent public health problems in the world and stands out for its uncontrolled cell growth. The treatment that stands out for this condition is antineoplastic chemotherapy, which is mainly administered orally and intravenously, the latter being performed in hospital and outpatient settings. Antineoplastic agents act indiscriminately on cancerous and normal cells, produce adverse reactions, which can be immediate or delayed, and are related to increased morbidity and mortality. Immediate adverse reactions are commonly associated with the infusion of antineoplastic agents and their occurrence in the clinic is relevant, given the difficulty of monitoring it. Reporting studies of these reactions promote a greater understanding of the problems presented by cancer patients, establishing the meaning of the reaction and contributing to adequate intervention and follow-up. Thus, this study aimed to identify and analyze the technical-scientific evidence about immediate adverse reactions to chemotherapy infusion in outpatients. A non-systematic review of the literature on the assessment of RAI in outpatients in the last ten years was carried out. The overall incidence of RAI ranged between 1.9% and 8.9%. The studies reviewed showed a total of 1222 patients with RAI, with a higher prevalence in females (65.3%) compared to males (34.7%) and with the average age ranging between 54,6 and 65 years. In addition to gender and age, risk factors such as the presence of comorbidities and previous allergies, as well as the lack of premedication, contributed to the increase and/or worsening of RAI from chemotherapy. The most reported adverse reactions were dyspnea or shortness of breath; redness; hypotension; pruritus and erythema, appearing as hypersensitivity reactions. The severity of adverse reactions was assessed by the Common Terminology Criteria for Adverse Events in most studies, and they were classified mainly into grade 1 and 2, with their sum ranging between 42.5% and 90%. These reactions were mainly associated with taxanes, platinum agents and monoclonal antibodies, in agreement with the literature. The drug infusion was interrupted with the appearance of the reaction in 92.3% of the reviewed studies and symptomatic medications were used in 76.8%, with hospitalization (23.1%) being the procedure for more severe cases. The incidence of RAI is heterogeneous and varies essentially according to socio-demographic, clinical and pharmacological factors, requiring monitoring and reporting of these reactions, seeking safety and a better quality of life for the patient.

Keywords: Cancer; Chemotherapy; Adverse reactions; Outpatient

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

FIGURAS

Figura 1: Etapas da carcinogênese.....	14
Figura 2: Fases do ciclo celular.....	20
Figura 3: Fluxograma da busca e seleção dos estudos.....	29
Figura 4: Grau de severidade de RAI de quimioterápicos pela Classificação de Brown.....	34

QUADROS

Quadro 1: Graus de severidade de RAM.....	27
--	----

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Informações epidemiológicas apresentadas nos estudos revisados.....	30
Tabela 2: Informações sobre o sexo e a idade dos pacientes ambulatoriais com RAll de quimioterápicos.....	31
Tabela 3: Ocorrência das principais RAll de quimioterápicos apresentada nos estudos revisados.....	32
Tabela 4: Grau de severidade das RAll de quimioterápicos apresentado nos estudos revisados.....	33
Tabela 5: Principais drogas relacionadas à incidência de RAll nos estudos revisados.....	35
Tabela 6: Frequência dos principais tipos de câncer nos estudos revisados.....	36
Tabela 7: Frequência das condutas adotadas após o aparecimento de RAll de quimioterápicos nos estudos revisados.....	37

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

CTCAE	Do inglês <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> – Critérios Comuns de Terminologia para Eventos Adversos
DCNT	Doenças crônicas não transmissíveis
DM	Diabetes mellitus
DNA	Do inglês <i>deoxyribonucleic acid</i> - ácido desoxirribonucleico
EA	Evento adverso
EUA	Estados Unidos da América
HAS	Hipertensão arterial sistêmica
IDH	Índice de desenvolvimento humano
IgE	Imunoglobulina E
INCA	Instituto Nacional do Câncer
NCI	<i>National Cancer Institute</i>
OMS	Organização Mundial de Saúde
RAII	Reação adversa imediata à infusão
RAM	Reação adversa à medicamento
RHS	Reação de hipersensibilidade
RNA	Do inglês <i>ribonucleic acid</i> - ácido ribonucleico

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	11
2	REFERENCIAL TEÓRICO.....	13
2.1	CÂNCER.....	13
2.1.1	Definição e fisiopatologia	13
2.1.2	Epidemiologia.....	15
2.2	TRATAMENTO DO CÂNCER.....	16
2.2.1	Quimioterapia antineoplásica.....	18
2.3	REAÇÕES ADVERSAS À QUIMIOTERAPIA DO CÂNCER.....	21
2.3.1	Reações adversas imediatas.....	23
2.3.2	Reações de hipersensibilidade.....	23
2.4	NOTIFICAÇÃO DE REAÇÕES ADVERSAS E CRITÉRIOS COMUNS DE TERMINOLOGIA PARA EVENTOS ADVERSOS.....	25
3	OBJETIVOS.....	28
3.1	OBJETIVO GERAL.....	28
3.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	28
4	MATERIAIS E MÉTODOS.....	29
5	RESULTADOS.....	30
6	DISCUSSÃO.....	38
7	CONCLUSÃO.....	43
	REFERÊNCIAS.....	44

1 INTRODUÇÃO

O câncer se caracteriza por um crescimento acelerado e descontrolado de células, resultando na formação de tumores, que se desenvolvem em qualquer região do corpo. Tal condição engloba um conjunto de doenças que têm em comum o desenvolvimento de células indiferenciadas, capazes de invadir tecidos e órgãos, podendo se propagar, além do local de origem, para outras partes do corpo, gerando a metástase (OMS, 2020; INCA, 2020a).

As principais formas de tratamento do câncer são a cirurgia, a radioterapia e a quimioterapia e elas podem ser utilizadas de forma isolada ou associada. A escolha varia quanto às características e suscetibilidade dos tumores a cada terapêutica, além de individualidades do paciente. Na maioria dos casos, o tratamento consiste na combinação das diferentes técnicas (BRANDÃO *et al.*, 2010; BRASIL, 2017; WHO, 2018).

A quimioterapia é uma forma tratamento sistêmico e consiste na utilização de agentes antineoplásicos com o objetivo de eliminar as células tumorais do organismo (ANDRADE, 2007). O tratamento quimioterápico é promissor contra o câncer e pode ser empregado com finalidade curativa ou paliativa, de forma isolada ou combinada, dependendo do tipo de tumor, extensão da doença e condições físicas do paciente (BONASSA; GATO, 2012; BRASIL, 2017).

Os antineoplásicos são fármacos anticrescimento, que atuam em nível celular, interferindo, de alguma forma, nos processos de crescimento e divisão das células (INCA, 2008). Contudo, eles ainda apresentam baixa especificidade para as células neoplásicas, atacando as células de rápida proliferação, sejam elas cancerosas ou normais, produzindo efeitos indesejáveis ou reações adversas (INCA, 2013; ALMEIDA *et al.*, 2005). As células do sistema hematopoiético, folículos capilares, mucosa do trato gastrointestinal e pele apresentam uma taxa de divisão até mesmo maior do que as células tumorais, e por isso, são alvos dos antineoplásicos, explicando os efeitos adversos mais comuns ao tratamento, como náuseas, vômitos, diarreia, alopecia e maior suscetibilidade a infecções (SCHEIM, 2005; SILVA; COMARELLA, 2013).

De acordo com o tempo de aparecimento, em relação à infusão da droga, as reações podem ser classificadas em imediatas, precoces, retardadas e tardias, surgindo dentro de poucas horas, dias, meses e anos, respectivamente (RIUL; AGUILLAR, 1999). As reações imediatas são aquelas que ocorrem durante ou poucas

horas após a administração do medicamento e podem ser graves e potencialmente fatais, sendo importante o conhecimento das manifestações que ocorrem durante ou logo após a administração do quimioterápico e, em caso de aparecimento, a infusão da droga deve ser cessada imediatamente (SILVA *et al.*, 2015).

A administração de antineoplásicos acontece por diferentes vias, sendo a oral e a intravenosa, as mais comumente utilizadas. A terapia intravenosa é aplicada em ciclos, que consiste na administração de um ou mais medicamentos, em intervalos de tempo regulares, podendo ser feito com o paciente hospitalizado ou em nível ambulatorial (BRASIL, 2019).

As reações adversas imediatas são potencialmente associadas à infusão de agentes antineoplásicos e podem variar com o tipo de agente administrado, a duração, a frequência de infusão e a exposição prévia (ROSELLÓ *et al.*, 2017). A maioria das reações imediatas é do tipo reação de hipersensibilidade, caracterizadas por urticária, angioedema, rinoconjuntivite, broncoespasmo e anafilaxia, tipicamente imunomediada por imunoglobulina E (GIAVINA-BIANCHI; PATIL; BANERJI, 2017). A ocorrência dessas reações é particularmente relevante, em nível ambulatorial, onde a administração da droga e observação subsequente do paciente são limitadas a um curto período de tempo (FERRARI *et al.*, 2014).

O baixo índice terapêutico dos quimioterápicos requer uma avaliação das reações adversas decorridas desse tipo de tratamento, sendo papel da farmacovigilância o reconhecimento das reações adversas imediatas à infusão dos quimioterápicos, suas gravidades e alternativas para controle e prevenção (ANVISA, 2011). Além disso, as notificações são importantes, pois possibilitam a avaliação da causalidade e relevância da reação, sendo a subnotificação um grave problema, pois impossibilita o conhecimento do perfil clínico dos pacientes, retarda a adoção de alternativas para controle e a adoção de medidas preventivas (BONASSA; GATO, 2012).

À vista disso, realizar uma revisão de literatura para caracterizar a ocorrência e intensidade de reações adversas imediatas ao uso da quimioterapia intravenosa, em âmbito ambulatorial, é de grande importância para prática clínica, fornecendo subsídios para prestação de assistência, prevenção de complicações do tratamento e busca por novas terapias, para fins de segurança e melhor qualidade de vida do paciente.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 CÂNCER

2.1.1 Definição e fisiopatologia

Câncer é uma palavra utilizada para generalizar um grande grupo de doenças crônicas não transmissíveis, caracterizadas por um crescimento descontrolado de células anormais, além dos seus limites usuais, que podem invadir regiões vizinhas e se espalhar para outros órgãos, designando a metástase (FIGUEIREDO, 2020; OMS, 2020). Essa desordem pode acometer qualquer parte do corpo e alguns órgãos são mais afetados que outros, variando com os tipos de tumores que os acometem, que podem ser mais ou menos agressivos (INCA, 2020a).

De acordo com Brasileiro Filho (2013), trata-se de uma patologia celular, na qual as células passam por constantes mitoses, levando a formação de tumores. À medida que as células se multiplicam, de maneira avançada, o seu grau de diferenciação é diminuído, assim, as células cancerosas tornam-se, progressivamente, atípicas e o tecido perde sua função. Além disso, para garantir o suprimento sanguíneo necessário ao crescimento do tumor, as células malignas podem induzir a formação de novos vasos sanguíneos, processo conhecido como angiogênese.

As células normais apresentam um crescimento dado pelo aumento da massa celular, duplicação do ácido desoxirribonucleico (DNA) e divisão da célula por mitose (INCA, 2008). Elas crescem, multiplicam-se e morrem, de maneira ordenada, de acordo com a regulação de fatores estimulantes e inibidores do crescimento, que estão em equilíbrio até serem ativados pelas necessidades do organismo. No câncer, as células crescem de forma agressiva e descontrolada, formando outras novas células anormais, que não respondem aos mecanismos reguladores (RANG *et al.*, 2016; BRASIL, 2017).

Uma célula normal pode sofrer mutação genética, ou seja, alterações no seu DNA e esse material genético alterado passa a receber instruções erradas sobre o desempenho de suas atividades (INCA, 2020a). Essa desordem pode apresentar causas externas ou internas ao organismo, como pela ação de agentes

carcinogênicos físicos, químicos e biológicos ou fatores genéticos, respectivamente. Entretanto, as causas internas podem ocorrer em resposta à defesa do organismo às causas externas (INCA, 2008).

A carcinogênese ou oncogênese é um processo lento, caracterizado por múltiplas etapas, que se iniciam com a transformação de células saudáveis em células cancerosas, pela expressão alterada de oncogenes. Esse processo apresenta três diferentes estágios: iniciação, promoção e progressão (INCA, 2020a). A iniciação ocorre quando genes normais são modificados, espontaneamente ou pela ação de agentes cancerígenos, promovendo alterações genéticas que podem resultar em desregulação das vias de sinalização bioquímicas associadas à proliferação, sobrevivência e diferenciação celular. No estágio de promoção, as células iniciadas sofrem ação de agentes oncopromotores, sendo ativadas e transformadas em células malignas, de forma lenta, podendo ser reversível. O câncer se instala no estágio de progressão, determinado pela proliferação descontrolada e irreversível das células alteradas, levando ao aumento rápido do tumor (SIDDIQUI *et al.*, 2015; INCA, 2021a).

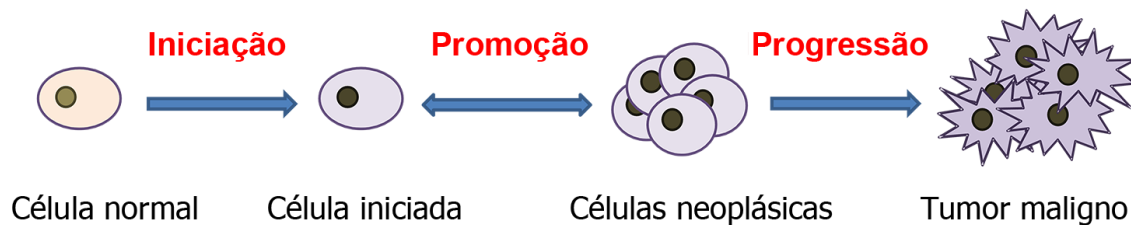


Figura 1. Etapas da carcinogênese

Fonte: Adaptado de *School of Pharmaceutical Sciences* (2021).

O processo de carcinogênese é marcado pela ativação de proto-oncogenes em oncogenes e perda da função de genes supressores de tumor, que em conjunto, desencadeiam o seu desenvolvimento (ZHAO *et al.*, 2018). Os proto-oncogenes são genes normais, que estimulam o processo de divisão celular e quando ativados, se transformam em um agente indutor de tumor, o oncogene, que leva a um crescimento descontrolado das células. Já, os genes supressores de tumor, inibem a divisão celular e o crescimento rápido e inapropriado das células (RIVOIRE *et al.*, 2006).

O tumor é formado por uma massa anormal de tecido, cujo crescimento persiste, excessivamente, após o término dos estímulos que o provocam, agindo de forma autônoma (INCA, 2020a). Ele pode ser benigno ou maligno e se diferem a partir de características macro e microscópicas (BRASILEIRO FILHO, 2013). Os tumores benignos, geralmente, não são letais; têm crescimento lento e organizado; apresentam cápsula fibrosa, ficando bem delimitados; não são invasivos e as células são semelhantes às do tecido de origem. Os tumores malignos têm crescimento rápido, com alto índice mitótico e maior autonomia; têm graus variados de diferenciação, sendo pouco semelhante às células de origem e são capazes de invadir tecidos e estruturas vizinhas e provocar metástase, podendo ser resistente ao tratamento. Assim, o câncer se configura como uma neoplasia maligna (BRASILEIRO FILHO, 2013; INCA, 2020a).

O câncer não invasivo apresenta células cancerosas apenas na camada de tecido na qual se desenvolveram, não ultrapassando a membrana basal. Já, no câncer invasivo, as células cancerosas se desprenderem do tumor primário e se espalham para outras camadas do órgão de origem, passando para a corrente sanguínea ou linfática e se disseminando para outras partes do corpo, levando a formação de novos focos da doença, que são chamados de metástase. Essa capacidade invasiva é a principal responsável pela dificuldade da erradicação do câncer através de cirurgias (INCA, 2020a).

2.1.2 Epidemiologia

O câncer é a segunda causa de morte, no mundo, sendo uma das quatro principais causas de morte prematura. Nas últimas décadas do século passado, configurou-se como um problema de saúde pública mundial, devido ao aumento da sua prevalência no contexto das doenças crônicas não transmissíveis (DCNT) (BRASIL, 2011; INCA, 2020b). O aumento da incidência do câncer está relacionado com as contínuas transições demográficas e epidemiológicas, que sinalizam uma carga crescente de câncer, nas próximas décadas, principalmente nos países de baixa e média renda, visto que a apresentação tardia, diagnóstico e tratamento inacessíveis são comuns (FERLAY *et al*, 2013; BRASIL, 2019).

A estimativa mundial mais recente para o câncer, no ano de 2020, apontou a ocorrência de 19,3 milhões de novos casos e 10 milhões de óbitos (GLOBOCAN, 2020). Para o ano de 2030, a Organização Mundial de Saúde (OMS) estimou que 17 milhões de mortes decorrerão do câncer, com 27 milhões de novos casos e 75 milhões de pessoas vivendo com a doença (INCA, 2018). O câncer de pulmão é o mais comum, seguido pelo câncer de mama, cólon e reto e próstata (BRAY *et al.*, 2018). Foi feita uma estimativa, no Brasil, de 625 mil casos novos de câncer para cada ano do triênio de 2020 a 2022. A maior incidência, no país, será do câncer de pele não melanoma, seguido pelo câncer de mama, próstata, cólon e reto, pulmão e estômago (INCA, 2020b).

Os principais tipos de câncer, nos países em desenvolvimento, estão passando por transição, com o aumento da incidência de câncer relacionado ao processo de urbanização e melhor desenvolvimento socioeconômico e redução dos tipos de câncer associados a infecções (BRAY *et al.*, 2018). Apesar de, no Brasil, o perfil se assemelhar com o de países desenvolvidos, ainda há altas taxas de câncer associado a infecções (SANTOS, 2018).

O risco de câncer em uma determinada população depende de condições sociais, ambientais, políticas e econômicas e características biológicas dos indivíduos como: sexo, idade, predisposição genética e exposição a carcinógenos ambientais (INCA, 2008; INCA, 2020a). O aumento da incidência de câncer, no mundo, correlaciona-se com o envelhecimento e crescimento populacional e com a prevalência de fatores de risco, especialmente, os associados ao desenvolvimento econômico (BRAY *et al.*, 2018).

2.2 TRATAMENTO DO CÂNCER

A cirurgia, a radioterapia e a quimioterapia são formas de tratamento fundamentais para o câncer, que podem ser empregadas isoladamente ou em conjunto. A escolha do tratamento varia de acordo com a vulnerabilidade do tumor a cada uma dessas modalidades terapêuticas e a melhor sequência de sua administração. Os objetivos principais do tratamento são a cura, o prolongamento da vida útil e a melhoria da qualidade de vida (FERDINANDI; FERREIRA, 2009; BRASIL, 2017; INCA, 2020a).

O câncer apresenta subtipos anatômicos e moleculares que exigem estratégias de manejo específicas no tratamento (WHO, 2018). A determinação do tratamento mais adequado é definida após diagnóstico, definição do estadiamento, das características histológicas do tumor e avaliação das condições clínicas do paciente. Tratamentos curativos são empregados em um terço dos casos de câncer, quando detectados precocemente e tratados com práticas clínicas adequadas (INCA, 2020a).

A cirurgia e a radioterapia são métodos de tratamento local ou locorregional do câncer. A cirurgia tem por finalidade promover o controle local da doença e da disseminação, sendo uma terapia curativa quando a doença é diagnosticada no estágio inicial, podendo ser realizada também para diagnóstico (biopsia), alívio de sintomas e remoção de metástase (ONCOGUIA, 2013).

A radioterapia utiliza vários equipamentos e técnicas para irradiar partes do organismo e eliminar as células tumorais. Ela utiliza principalmente radiações eletromagnéticas (raio X ou raio gama) e embora possa atingir células normais, essas células podem se recuperar (ONCOGUIA, 2013). A indicação é variada e é utilizada com finalidade curativa, aumento de sobrevida ou paliativa, podendo ser realizada antes ou depois de procedimentos cirúrgicos (INCA, 2020a).

A quimioterapia é uma terapia sistêmica, que utiliza agentes antineoplásicos, isolados ou em combinação e tem como objetivo destruir as células tumorais, entretanto, também atinge células sadias do organismo (BONASSA; GATO, 2012; ONCOGUIA, 2013). Ela é realizada em 60 a 70% dos casos do câncer, configurando-se como o tratamento mais utilizado. Contudo, às vezes, só é utilizada após cirurgias ou para auxiliar na remoção do tumor (KALIKS *et al.*, 2017).

Outras terapias sistêmicas e que utilizam medicamentos anticâncer são a terapia hormonal e a imunoterapia. A hormonoterapia consiste na utilização de substâncias semelhantes ou antagonistas de hormônios, inibindo a produção ou ligação de hormônios nas células tumorais, com o objetivo de deter crescimento tumoral dependente desse estímulo. Um exemplo é o tamoxifeno, um antiestrogênico (HAUSHEER, 2016; GIAVINA-BIANCHI; PATIL; BANERJI, 2017; INCA, 2020a).

A imunoterapia foi desenvolvida para estimular a resposta antitumoral, através da potencialização do próprio sistema imunológico, com o objetivo de destruir as células cancerosas. Ela abrange a administração de citocinas, transferência de células adotivas e o bloqueio dos moduladores de *checkpoint* (ONCOGUIA, 2013; GIAVINA-BIANCHI; PATIL; BANERJI, 2017).

O tratamento do câncer vem passando por grandes avanços, nas últimas duas décadas, principalmente com o desenvolvimento de terapias-alvo (MEZZANO *et al.*, 2014). A terapia-alvo é uma forma de tratamento mais seletiva para células tumorais e se dá pela utilização de medicamentos alvo-moleculares, que atacam especificamente elementos encontrados na superfície ou interior das células cancerosas (ONCOGUIA, 2013).

Apesar da existência de várias terapias contra o câncer, a terapia quimioterápica está entre as modalidades de tratamento que possui maior incidência de cura em diversos tumores, além de aumentar a sobrevida do paciente, sendo terapia de escolha nos tratamentos, mesmo podendo causar toxicidade em dose terapêutica. Esse tipo de terapia é importante para o tratamento de metástase ainda não detectada e é escolhida para as neoplasias malignas do sistema hematopoiético e para tumores sólidos com metástases regionais ou à distância, possibilitando a cura de leucemias e linfomas (INCA, 2008; BONASSA; GATO, 2012).

2.2.1 Quimioterapia antineoplásica

Os primeiros relatos registrados sobre quimioterapia surgiram com o uso da solução de *Fowler* (arsenito de potássio) e da toxina de *Coley* (produtos bacterianos combinados) no final do século XIX. As propriedades farmacológicas de mielossupressão do gás mostarda nitrogenado foram identificadas durante a Segunda Guerra Mundial, sendo considerada como uma substância citotóxica. O gás causava supressão na medula óssea e depleção dos tecidos linfoides em desenvolvimento e foi utilizado no tratamento de linfomas, obtendo regressão de curta duração e marcando o início da quimioterapia moderna para o câncer, dando origem à primeira classe de antineoplásicos (BAGULEY, 2002; HAUGEN; GALURA, 2011; BONASSA; GATO, 2012).

O tratamento quimioterápico pode ser utilizado com metas curativa ou paliativa e varia de acordo com o tipo de tumor, estadiamento da doença e condições físicas do paciente. A quimioterapia é curativa quando representa o principal tratamento, sendo definitiva para a doença e é paliativa quando não objetiva a cura e sim, aliviar sinais e sintomas da doença, que comprometem a capacidade funcional do paciente. Pode ser classificada também em quimioterapia adjuvante, administrada após

procedimento cirúrgico, para erradicar recorrência local ou possíveis micrometástases e aumentar a chance de cura, e em quimioterapia neoadjuvante, administrada antes do procedimento cirúrgico, para reduzir tumores locais avançados e melhorar o prognóstico do paciente. Há também a quimioterapia para controle temporário da doença, que permite longa sobrevivência, mas sem possibilidade de cura para tumores de evolução crônica (BONASSA; GATO, 2012; BRASIL, 2017; INCA, 2020a).

Os agentes antineoplásicos atuam em nível celular, impedindo o crescimento ou divisão das células, em especial, as de alta atividade mitótica, já que é característico das células cancerosas multiplicarem-se rapidamente. Esse mecanismo tem como objetivo controlar o crescimento celular anormal e a invasão de tecidos locais ou de outras partes do organismo (metástase) (BONASSA; GATO, 2012). Eles apresentam uma baixa especificidade para as células cancerosas, atacando as células normais de rápida proliferação, entretanto, os danos são maiores às células malignas, pois se diferenciam das células normais, em relação aos processos metabólicos, de forma quantitativa (ALMEIDA, 2005; INCA, 2013).

Os agentes antineoplásicos são fármacos anticrescimento com diferentes mecanismos citotóxicos, que agem interferindo, de algum modo, nos processos de crescimento e divisão celular. O crescimento dos tecidos normais e tumorais ocorre em uma sequência de eventos correspondentes ao ciclo celular, dividido em quatro fases sequenciais (G1, S, G2 e M) (INCA, 2008). G1 e G2 são fases de intervalo, utilizadas para o crescimento da célula e preparação para a fase seguinte; S é a fase de síntese, na qual ocorre a duplicação do DNA e M é a fase de mitose, marcada pela divisão celular. Em condições desfavoráveis, a célula pode entrar em estado de repouso, conhecido como G0 (ALBERTS *et al.*, 2017).

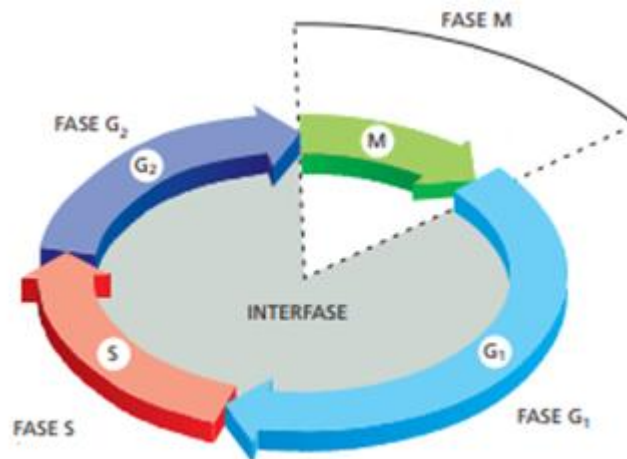


Figura 2. Fases do ciclo celular

Fonte: Alberts *et al.* (2017).

Grande parte dos quimioterápicos age na fase de síntese, o que leva a alterações celulares e desencadeia apoptose. Eles atingem principalmente as células que se proliferam rapidamente, ou seja, apresentam fase G₁ curta, característica de células cancerosas. E, de acordo com a sua ação no ciclo celular, os antineoplásicos podem ser classificados em ciclo-específico, que atuam em células em proliferação (no ciclo), podendo ser do tipo fase-específico ou fase-inespecífico ou ciclo-inespecífico, que podem atuar também nas células em repouso (G₀) (INCA, 2013).

A quimioterapia consiste no uso de drogas citotóxicas que devem ser administradas preferencialmente combinadas, com a finalidade de atuarem em fases diferentes da divisão celular, aumentando, dessa forma, a eficácia da terapia, principalmente nos tratamentos adjuvantes e neoadjuvantes. A combinação de diferentes drogas também permite seu uso em doses menores, diminuindo os efeitos tóxicos (BONASSA; SANTANA, 2005; ANJOS; ZAGO, 2006; ONCOGUIA, 2021).

Além disso, o emprego dos esquemas poliquimioterápicos (combinação de mais de um antineoplásico com mecanismos de ação distintos) busca retardar a resistência desenvolvida pelas células tumorais ao tratamento. É importante que as drogas combinadas também tenham efetividade quando isoladas, apresentem períodos diferentes de toxicidade e sejam sinérgicas (BONASSA; SANTANA, 2005).

O regime do tratamento com antineoplásicos é complexo e, geralmente, realizado em ciclos, utilizando diferentes vias de administração e longos períodos

(SILVA *et al.*, 2018). Comumente, os pacientes recebem o tratamento pela via intravenosa, em intervalos regulares, que mudam conforme os esquemas terapêuticos (BRASIL, 2017). A sequência e o intervalo entre os ciclos devem se basear nos aspectos farmacológicos e citocinéticos de cada droga. A administração do quimioterápico deve ser feita antes que ocorra a retomada de crescimento tumoral, considerando a recuperação dos tecidos normais (BONASSA; GATO, 2012).

Os antineoplásicos apresentam estrutura e mecanismos de ação variáveis, podendo ser classificados, de acordo com a sua estrutura química e função, em:

- Alquilantes: interferem na integridade e função do DNA, impedindo replicação e induzindo morte celular nos tecidos de proliferação rápida. Eles atuam em todas as fases do ciclo celular (incluindo repouso) de modo inespecífico e são os mais antigos e mais usados. São exemplos as mostardas nitrogenadas e agentes de platina.
- Antimetabólicos: inibem a biossíntese dos componentes essenciais do DNA e RNA (ácido ribonucleico), agindo na fase “S” do ciclo celular. São exemplos o análogo do ácido fólico (metrotexato) e análogo da pirimidina (5-fluorouacil).
- Antibióticos antitumorais: interagem com o DNA e inibem a síntese do ácido nucleico, não sendo considerados ciclo específicos. É exemplo o antibiótico doxorrubicina.
- Alcaloides da vinca: inibem a dimerização da tubulina, promovendo lesão nos microtúbulos e interferindo na fase de mitose. São exemplos os alcaloides vimblastina e vincristina (ALMEIDA *et al.*, 2005; CHABNER *et al.*, 2005; BONASSA; SANTANA, 2005; TACAR *et al.*, 2013).

2.3 REAÇÕES ADVERSAS À QUIMIOTERAPIA DO CÂNCER

As reações adversas a medicamentos (RAM) são problemas que podem acontecer em qualquer forma de tratamento (BUSHRA, 2015). Elas são definidas como qualquer resposta prejudicial ou indesejável e não intencional que ocorre a um medicamento, em doses normalmente empregadas no homem, para profilaxia, diagnóstico, terapia de doença ou para a modificação de funções fisiológicas (WHO, 2002).

As reações adversas podem ser categorizadas como reações do tipo A ou previsíveis e reações do tipo B ou imprevisíveis. As reações do tipo A, são decorrentes de uma ação ou efeito farmacológico exagerado do medicamento e dependem da dose utilizada, após a administração de um medicamento em dose terapêutica usual. As reações do tipo B, englobam manifestações de hipersensibilidade, intolerância, idiossincrasia e pseudoalergia, que ocorrem de forma inesperadas em relação à farmacologia do medicamento administrado e não dependem da dose empregada, ocorrendo em indivíduos suscetíveis (PEREIRA, 2008; JANET, 2010; BALDO, 2013; WAHEED; HILL; DHAWAN, 2016).

Todos os medicamentos têm possibilidade de causar RAM, que ocorrem em parcelas significativas tanto em pacientes hospitalizados quanto ambulatoriais (WAHEED et al., 2016). A severa ocorrência das reações adversas decorrentes dos agentes antineoplásicos é comum pelo seu efeito sistêmico e a sua não-especificidade pelas células cancerosas, predominando nas células com rápida divisão celular, sejam elas cancerosas ou normais, que sofrem ação da quimioterapia, levando ao aparecimento dos efeitos tóxicos (BONASSA; GATO, 2012).

Assim, os tecidos normais que apresentam alta fração de crescimento, como as células do sistema hematopoiético, mucosa do trato gastrointestinal, folículos capilares e pele, que apresentam uma taxa de divisão até mesmo maior do que as células tumorais, são alvos dos antineoplásicos, explicando os efeitos adversos mais comuns ao tratamento, como: náuseas, vômitos, diarreia, fadiga, alopecia e mielossupressão com consequentes riscos de infecção e sangramento (SCHEIM, 2005; SILVA; COMARELLA, 2013).

A toxicidade dos quimioterápicos depende da duração de exposição à droga e da concentração plasmática do fármaco e é considerada como fator limitante para dosagem e fracionamento das drogas, pois pode significar prejuízos irreversíveis e letais para o paciente. A redução de dose e até mesmo interrupção do tratamento podem acontecer com o aparecimento de RAM grave, implicando em pior resposta e resistência aos antineoplásicos (RIUL; AGUILLAR, 1999; INCA, 2008).

As diferenças entre as populações de células normais e cancerosas são mais quantitativas do que qualitativas, fazendo com que para atingir o sucesso terapêutico, necessite correr o risco de toxicidade e até o risco de morte do paciente. Entretanto, a quimioterapia antineoplásica é possível, apesar dos seus diferentes efeitos tóxicos,

uma vez que os tecidos normais se recuperam totalmente antes das células neoplásicas (INCA, 2013).

Os efeitos ou reações adversas às drogas antineoplásicas se diferenciam em qualidade e intensidade, podendo ocorrer em maior ou menor grau, de forma precoce ou tardia, aguda ou crônica, levando à interrupção do tratamento ou morte do paciente e, por isso, devem ser analisados antes da sua utilização (BONASSA; GATO, 2012).

2.3.1 Reações adversas imediatas

As reações adversas imediatas são aquelas que surgem durante ou poucas horas após a administração do medicamento. Elas são imprevisíveis e podem ser ocasionadas pela administração, em dose terapêutica, de qualquer droga, sendo importante o seu reconhecimento e avaliação pelo profissional de saúde (SILVA *et al.*, 2015).

Os quimioterápicos são medicamentos que apresentam grande potencial de causar reações adversas imediatas e essas reações podem ser graves e potencialmente fatais. As principais manifestações relacionadas são: rubor, prurido, *rash* cutâneo, dispneia, hipóxia, calafrio, alterações de pressão arterial e frequência cardíaca, dor abdominal, náusea, vômitos, febre, tontura, convulsões e síncope. Normalmente, utilizam-se anti-histamínicos e corticoides antes da infusão de quimioterápicos com o objetivo de prevenir ou reduzir as reações, entretanto, essa medicação preventiva não é capaz de impedir a ocorrência (SILVA *et al.*, 2015).

A maioria das reações imediatas a quimioterápicos é do tipo reação de hipersensibilidade e essas reações têm maiores chances de acontecer quando utilizada a via intravenosa; quando o paciente já apresentou reação a um medicamento da mesma classe e em pacientes com história de múltiplas alergias a medicamentos (GOMES; DEMOLY, 2005).

2.3.2 Reações de hipersensibilidade

As reações de hipersensibilidade (RHS) induzidas por drogas são um subgrupo relevante dentro das RAM e fazem parte das reações do tipo B. Elas são caracterizadas por sinais e/ou sintomas, objetivamente reprodutíveis, que se iniciam

após exposição a um certo medicamento, numa dose bem tolerada, por indivíduos normais (JOHANSSON *et al.*, 2004; GIAVINA-BIANCHI; PATIL; BANERJI, 2017; ROSELLÓ *et al.*, 2017).

As RHS podem ser classificadas, de acordo com o intervalo entre a exposição ao medicamento e o início da manifestação, como imediatas ou não imediatas. As imediatas, ocorrem durante a administração ou uma hora após a exposição, podendo se estender até seis horas e são caracterizadas por urticária, angioedema, rinoconjuntivite, broncoespasmo e anafilaxia, tipicamente mediada por imunoglobulina E (IgE). Nas reações não imediatas, os sinais ou sintomas podem aparecer de 6 horas até semanas após a exposição e esse atraso pode estar associado à dependência de células T (DEMOLY *et al.*, 2014; SOCIEDADE PORTUGUESA DE ONCOLOGIA; GIAVINA-BIANCHI; PATIL; BANERJI, 2017).

Elas também se classificam em reações alérgicas ou não alérgicas, de acordo com o mecanismo fisiopatológico envolvido. Nas RHS alérgicas a fármacos, o acontecimento adverso resulta de uma reação imunológica ao fármaco ou seus metabólitos e envolve uma resposta imune específica tipicamente mediada por IgE. As não alérgicas não apresentam resposta imune específica e são mediadas por citocinas (JOERGER, 2012; GIAVINA-BIANCHI; PATIL; BANERJI, 2017).

Qualquer medicamento é considerado capaz de provocar reações de hipersensibilidade e, o aumento dessas reações vem sendo reportado na maioria dos fármacos utilizados em oncologia (SOCIEDADE PORTUGUESA DE ONCOLOGIA, 2017). Paralelamente ao desenvolvimento de vários novos agentes quimioterápicos, vem crescendo o número de reações adversas à quimioterapia (GIAVINA-BIANCHI; PATIL; BANERJI, 2017).

As RHS a quimioterápicos podem ser causadas por mecanismos imunológicos ou não imunológicos e o risco de sensibilização e gravidade dos sintomas clínicos dependem de características relacionadas ao fármaco, como: dose; via de administração; frequência e duração da exposição, e de características relacionadas ao indivíduo, como: estado imunológico; sexo e predisposição imunogenética. Os medicamentos que apresentam maior propensão de desencadear as RHS são: L-asparaginase, taxanos, sais de platina, procarbazina, epipodofilotoxinas e anticorpos monoclonais e o risco aumenta em esquemas de tratamentos combinados (PICHLER *et al.*, 2011; SOCIEDADE PORTUGUESA DE ONCOLOGIA, 2017; ROSELLÓ *et al.*, 2017).

As RHS podem ocorrer na primeira ou após várias exposições ao fármaco. Quando ocorre no primeiro contato, geralmente, dá-se devido a mecanismos mediados por citocinas, pois são independentes de sensibilização. As reações alérgicas mediadas por IgE liberam mediadores pró-inflamatórios, após sensibilização prévia ao mesmo agente e necessitam de tempo suficiente para promover respostas específicas, entretanto, podem ocorrer, em um primeiro contato, no caso de reações cruzadas (ZANOTTI *et al.*, 2001; CHUNG, 2008).

As reações aos taxanos ocorrem, geralmente, nas primeiras exposições (primeiros minutos do 1º ou 2º ciclo) e, provavelmente, não são mediadas por IgE. Em contrapartida, agentes de platina ocasionam reações anafiláticas após várias exposições (6º a 8º ciclo), pois necessitam de um período de sensibilização, sendo frequente a reatividade cruzada entre os fármacos desse grupo (SOCIEDADE PORTUGUESA DE ONCOLOGIA; GIAVINA-BIANCHI; PATIL; BANERJI, 2017).

2.4 NOTIFICAÇÃO DE REAÇÕES ADVERSAS E CRITÉRIOS COMUNS DE TERMINOLOGIA PARA EVENTOS ADVERSOS

A alta complexidade do tratamento oncológico requer uma assistência integral, que garanta um tratamento eficaz e seguro, tendo em vista a utilização de diversos medicamentos que se diferenciam na composição química, ação e finalidade, além de apresentar alto custo, alta toxicidade e baixo índice terapêutico (FYHR; AKSELSSON, 2012; AGUIAR *et al.*, 2018). A implementação de estratégias para evitar erros e eventos adversos na administração do antineoplásico é necessária, padronizando condutas por protocolos institucionais (OLIVEIRA *et al.*, 2019).

O erro de medicação se caracteriza como qualquer acontecimento evitável, que pode acarretar no uso inadequado de um medicamento. Esse erro pode estar associado à falta de informações sobre o paciente e sua medicação; falha de comunicação; erros na prescrição, rótulo, embalagem e nome do medicamento; padronização, aquisição, armazenamento e dispensação inadequada; gestão de risco e processo de qualidade. Eles podem ou não causar danos ao paciente, aumentar o tempo de internação e aumentar custos relacionados ao hospital (VAN DEN BEMT, *et al.*, 2000; APA, 2006).

Para identificar uma suspeita de RAM, é necessário distingui-la de erros de medicação (AGED CARE, 2001). E, dessa forma, a ciência e as atividades relacionadas à detecção, avaliação, compreensão e prevenção de reações adversas ou qualquer outro problema relacionado com medicamentos é denominada farmacovigilância (WHO, 2002). Ela atua no desvio da qualidade, uso inadequado, intoxicações ou interações medicamentosas, garantindo que os benefícios dos medicamentos sobressaiam os riscos (ANVISA, 2011; WHO, 2012).

Os principais objetivos da farmacovigilância são identificar precocemente as reações adversas e interações desconhecidas, bem como o aumento da frequência de reações adversas conhecidas e os fatores de risco e prováveis mecanismos implícitos às reações e estimar os riscos e benefícios de medicamentos, proporcionando o uso racional e seguro (OPAS, 2005).

As notificações das reações adversas possibilitam avaliar a causalidade da reação e determinar sua importância, o que está diretamente relacionado com a segurança do paciente. Elas são realizadas, preferencialmente, por profissionais da área de saúde, como: médicos, enfermeiros, farmacêuticos, entre outros (ANVISA, 2007). Contudo, esses profissionais podem ter algum receio em reconhecer e notificar as reações adversas, as quais podem refletir negativamente na sua competência. Nesses casos, a subnotificação pode retardar a identificação de sinais e causar subestimação do tamanho do problema, impedindo a adoção das medidas preventivas (WHO, 2005).

É difícil estimar a incidência de RAM com base em notificações espontâneas, devido à influência de diversos fatores, dificultando a interpretação dos dados coletados pelos profissionais de saúde. É necessário assegurar que os dados, em grande parte, heterogêneos e não comprovados, sejam utilizados de forma cuidadosa e cientificamente responsável. A notificação espontânea é útil para identificar reações adversas relativamente raras, graves e inesperadas (OPAS, 2005).

Em relação ao tratamento antineoplásico, geralmente na forma de poliquimioterapia, os pacientes têm um grande risco de desenvolver potenciais reações adversas pelo baixo índice terapêutico dos medicamentos e tratamento prolongado. Nesse sentido, a atuação dos profissionais de saúde na área da farmacovigilância, buscando detectar e identificar reações adversas e apresentar medidas de intervenção e prevenção é de extrema importância, uma vez que as RAM

são algumas das causas de internação, aumentando os custos da instituição e podem levar o paciente a óbito (ANDRADE, 2009).

Os Critérios Comuns de Terminologia para Eventos Adversos (CTCAE) são um instrumento desenvolvido pelo *National Cancer Institute* (NCI) e se trata de uma terminologia descritiva padrão, de eventos adversos, amplamente aceita na oncologia. Esse instrumento classifica a gravidade das reações adversas, na terapia do câncer, em cinco graus, descritos no Quadro 1 (ANVISA, 2011; NCI, 2017).

Quadro 1: Graus de severidade de RAM

GRAU	SEVERIDADE	DEFINIÇÃO
1	Leve	Assintomático ou com sintomas leves; apenas observação clínica e diagnóstica; intervenção não indicada
2	Moderado	Limitação de atividades de vida diária; intervenção mínima, local ou não invasiva
3	Grave	Clinicamente significativo, mas sem risco de morte imediato; hospitalização ou prolongamento de internação é indicado
4	Ameaçador à vida	Risco de morte; intervenção urgente é indicada
5	Morte	Fatalidade relacionada ao evento adverso

Adaptado de *Common Terminology Criteria for Adverse Events* [v. 5.0]. National Cancer Institute, 2017.

Evento adverso (EA) é definido como qualquer acontecimento desagradável, na forma de sinal (incluindo achados laboratoriais anormais), sintoma ou doença associados, de modo temporário, ao uso de um medicamento ou tratamento, sem necessariamente estar relacionado com o medicamento ou tratamento (NCI, 2017).

Deve-se notificar, para oncologia, qualquer reação não descrita na bula ou literatura; suspeitas de reação de grau 3 e 4, para medicamentos comercializados há mais de cinco anos, mesmo descrita na literatura; reações de todos os graus, para medicamentos novos, mesmo descritas na bula ou literatura. São recomendadas também notificações da perda de eficácia ou desvio da qualidade do medicamento (ANVISA, 2011).

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

Identificar as evidências científicas descritas na literatura sobre as reações adversas imediatas à infusão de quimioterápicos em pacientes ambulatoriais.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Verificar a incidência de reações adversas imediatas à infusão (RAII) de quimioterápicos;
- Analisar o perfil sociodemográfico e clínico dos pacientes acometidos com RAI;
- Descrever sinais e sintomas apresentados pelos pacientes;
- Analisar a severidade das RAI de quimioterápicos;
- Caracterizar as drogas antineoplásicas relacionadas às RAI;
- Avaliar as condutas adotadas após aparecimento das reações.

4 MATERIAIS E MÉTODOS

Trata-se de uma revisão bibliográfica sobre a incidência de reações adversas imediatas à infusão de quimioterápicos em pacientes ambulatoriais através de uma busca eletrônica nas bases de dados: *PubMed*, *Google Scholar* e *Scopus* durante os últimos 10 anos (2011 a 2021). As palavras-chave utilizadas foram: reação à infusão/ *infusion reaction*, agentes antineoplásicos/ *antineoplastic agents* e ambulatorial/ *outpatient*.

Após a pesquisa, nos bancos de dados, foram incluídos estudos que relatavam a avaliação de reações à infusão de antineoplásicos, de forma imediata e em ambiente ambulatorial; nos idiomas inglês e português e que estivessem disponíveis na íntegra. Foram excluídos estudos que apresentavam reações adversas tardias; uso de antineoplásicos orais; reações em pacientes internos e estudos de dessensibilização, além de relato de caso; revisão sistemática e ensaios clínicos de fases iniciais.

Foram obtidos 1079 estudos, no total, e após a exclusão dos duplicados, em mais de uma base de dados, e leitura dos títulos e resumos, 36 estudos foram pré-selecionados e analisados na íntegra. Posteriormente, 13 estudos foram selecionados por melhor atenderem aos critérios de inclusão deste trabalho.

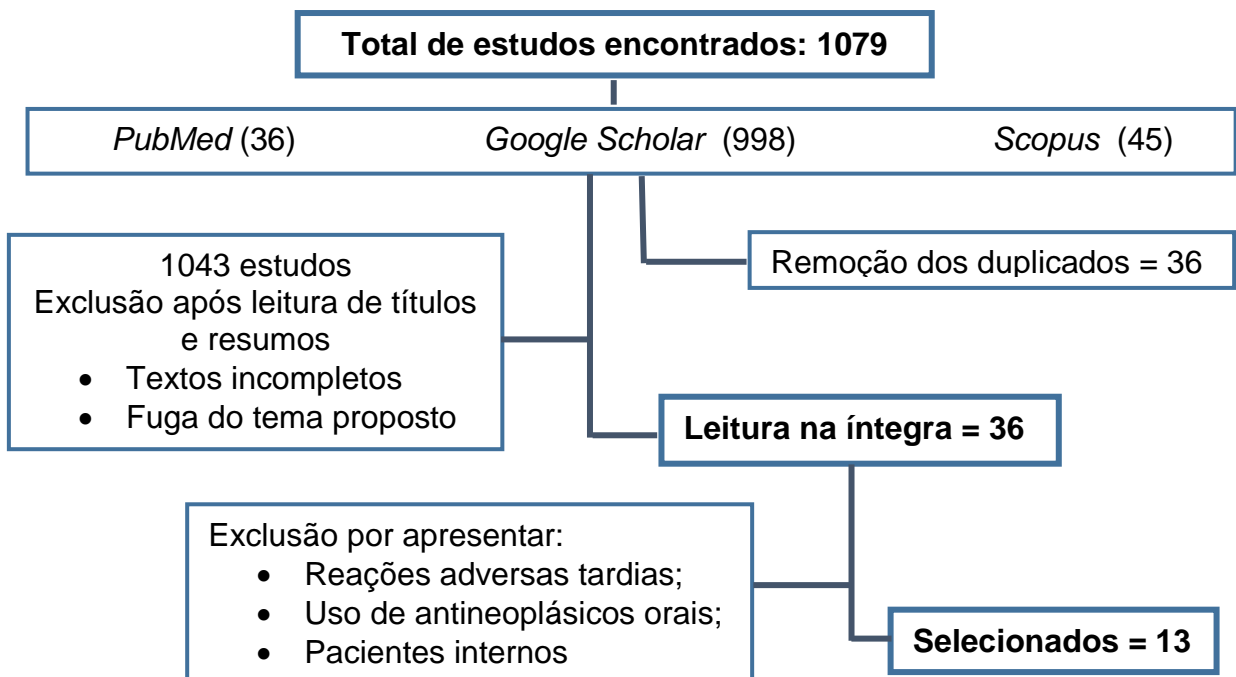


Figura 3. Fluxograma da busca e seleção dos estudos

5 RESULTADOS

A busca bibliográfica resultou em 1079 estudos, dos quais, após exclusão dos duplicados e leitura dos títulos e resumos, 36 foram analisados na íntegra, desses, foram selecionados 13, seguindo os critérios de inclusão/exclusão propostos.

Os estudos selecionados são originários de diferentes países do mundo, com o predomínio de estudos americanos. A incidência global de reações adversas imediatas à infusão de quimioterápicos variou entre 1,9% e 8,9%. Vale a pena ressaltar que alguns estudos não especificaram o total de pacientes envolvidos, o que impossibilitou o cálculo da incidência (Tabela 1).

Tabela 1. Informações epidemiológicas apresentadas nos estudos revisados (*)

REFERÊNCIAS	PAÍS	TOTAL DE PACIENTES ESTUDO (N)	INCIDÊNCIA DE RAI (%)
DeMoor <i>et al.</i> (2011)	EUA	4000	4
Tamiya <i>et al.</i> (2011)	Japão	255	1,9
Hopps <i>et al.</i> (2012)	EUA	NE	–
Keating <i>et al.</i> (2013)	EUA	NE	–
Muallaoglu <i>et al.</i> (2013)	Turquia	2213	6,2
Wong <i>et al.</i> (2014)	EUA	NE	–
Ferrari <i>et al.</i> (2014)	Itália	NE	–
Parel <i>et al.</i> (2014)	França	191	8,9
Banerji <i>et al.</i> (2014)	EUA	NE	–
Levin <i>et al.</i> (2016)	EUA	NE	–
Sun e Li (2019)	China	860	8,9
Freitas (2020)	Brasil	NE	–
Barbosa-Lima <i>et al.</i> (2020)	Brasil	249	2,4

(*) NOTA: Somente artigos publicados a partir de 2011.

NE – Não especificado.

No total, 1222 pacientes ambulatoriais apresentaram reações adversas imediatas à infusão de quimioterápicos. Desse total de pacientes com RAI, 986 tiveram o sexo especificado, sendo 644 do sexo feminino e 342 do sexo masculino, com uma maior prevalência nas mulheres (65,3%). A média da idade dos pacientes com RAI variou entre 54,6 e 65 anos, apresentando um intervalo de aproximadamente dez anos entre os estudos (Tabela 2).

Tabela 2. Informações sobre o sexo e a idade dos pacientes ambulatoriais com RAI de quimioterápicos (*)

REFERÊNCIAS	TOTAL DE PACIENTES COM RAI (N)	SEXO DOS PACIENTES C/ RAI				MÉDIA DA IDADE (ANOS)
		FEMININO		MASCULINO		
		N	%	N	%	
DeMoor <i>et al.</i> (2011)	160	NE	NE	NE	NE	55
Tamiya <i>et al.</i> (2011)	5	2	40	3	60	65
Hopps <i>et al.</i> (2012)	153	80	52,3	73	47,7	57
Keating <i>et al.</i> (2013)	125	43	44	82	66	58
Muallaoglu <i>et al.</i> (2013)	138	94	68,1	44	31,9	56
Wong <i>et al.</i> (2014)	48	30	62	18	38	58
Ferrari <i>et al.</i> (2014)	240	196	82	44	18	58
Parel <i>et al.</i> (2014)	17	16	94	1	6	56,2
Banerji <i>et al.</i> (2014)	152	134	88,2	18	11,8	55
Levin <i>et al.</i> (2016)	67	31	46	36	54	58
Sun e Li (2019)	76	NE	NE	NE	NE	56,9
Freitas (2020)	35	14	40	21	60	54,6
Barbosa-Lima <i>et al.</i> (2020)	6	4	66,7	2	33,3	54,8
TOTAL (**)	1222	644	65,3	342	34,7	–

(*) NOTA: NE – Não especificado.

(**): O total apresentado para o número de pacientes do sexo feminino e masculino não inclui os estudos DeMoor e cols. (2011) e Sun e Li (2019), já que não estão especificados nos mesmos.

A correlação entre a presença de comorbidades e o risco de desenvolver RAI foi discutida em 5 estudos. As mais relatadas foram: hipertensão arterial sistêmica (HAS), que variou entre 52% e 21,25%; diabetes mellitus (DM), entre 10% e 4,2% e cardiopatias, entre 5,7% e 3%.

O consumo de tabaco e o álcool foram analisados em 2 estudos. Para Freitas (2020), dos pacientes que desenvolveram RAI, 65,7% eram tabagistas e 54,3%, etilistas e para Hopps e cols. (2012), os fumantes ativos tiveram uma incidência aumentada de RAI de 23,6% quando comparados a não fumantes ou ex-fumantes.

Em 7 estudos, foi avaliada a correlação entre o histórico de alergias prévias e a ocorrência de RAI. No estudo de DeMoor e cols (2011), não houve correlação. Para Barneji e cols. (2014), Levin e cols. (2016) e Freitas (2020), 50%, 30% e 11,4% dos pacientes com RAI, respectivamente, tinham histórico de alergias prévias. Keating e cols. (2013), verificaram maior risco de RAI em pacientes com alergia a sulfa e Ferrari e cols. (2014) observaram que os pacientes com alergias anteriores a antineoplásicos têm um risco aumentado para desenvolver RAI grave.

As reações adversas imediatas mais comuns à infusão de quimioterápicos, entre os estudos revisados, foram do tipo reação de hipersensibilidade e se caracterizaram por: dispneia (53,8%); rubor (53,8%); eritema (38,5%); hipotensão (38,5%); prurido (38,5%); dor, aperto e pressão no peito (30,8%) e urticária (30,8%), como demonstrado na Tabela 3. Houve mortes devido à RAI de quimioterápicos, em dois estudos, com baixa prevalência (1%) em ambos.

Tabela 3. Ocorrência das principais RAI de quimioterápicos apresentada nos estudos revisados

PRINCIPAIS RAI	ESTUDOS REVISADOS	
	(N)	(%)
Dispneia	7	53,8
Rubor	7	53,8
Eritema	5	38,5
Hipotensão	5	38,5
Prurido	5	38,5
Dor, aperto e pressão no peito	4	30,8
Urticária	4	30,8

De acordo com a Tabela 4, dez dos treze estudos classificaram a severidade de suas reações através do instrumento Critérios Comuns de Terminologia para Eventos Adversos. O grau de severidade se apresentou entre 1 e 5, com uma maior prevalência dos graus 1 e 2, ou seja, reações leves e moderadas, que somados, variou entre 42,5% e 90%. A soma dos graus 3 e 4 variou entre 10% e 57,5%. Dois estudos apresentaram reações de grau 5, com prevalência de 1% em ambos.

Tamiya e cols. (2011), embora tenham classificado suas reações através do CTCAE, não especificaram a quantificação dos graus. Os estudos de Wong e cols. (2014) e Barbosa-Lima e cols. (2020) não avaliaram a severidade das reações notificadas e o estudo de Banerji e cols. (2014) utilizou a Classificação de Brown para classificar a severidade das RAII encontradas (Tabela 4).

Tabela 4. Grau de severidade das RAII de quimioterápicos apresentado nos estudos revisados (*)

REFERÊNCIAS	GRAU DE SEVERIDADE (%)		
	1 + 2	3 + 4	5
DeMoor <i>et al.</i> (2011)	73	26	1
Tamiya <i>et al.</i> (2011)	NE	NE	NE
Hopps <i>et al.</i> (2012)	87,6	12,4	0
Keating <i>et al.</i> (2013)	42,5	57,5	0
Muallaoglu <i>et al.</i> (2013)	89,2	10,8	0
Wong <i>et al.</i> (2014)	–	–	–
Ferrari <i>et al.</i> (2014)	90	10	0
Parel <i>et al.</i> (2014)	82,3	17,6	0
Banerji <i>et al.</i> (2014)	CB	CB	CB
Levin <i>et al.</i> (2016)	88	12	0
Sun e Li (2019)	78,9	19,8	1,3
Freitas (2020)	85,7	14,3	0
Barbosa-Lima <i>et al.</i> (2020)	–	–	–

(*) NOTA: “–” Grau de severidade não avaliado no estudo. CB: Classificação de Brown. NE: Não especificado.

Os resultados de severidade das RAII de acordo com a Classificação de Brown, no estudo de Banerji e cols. (2014), são mostrados na Figura 4, com uma maior prevalência de reações moderadas (67%).

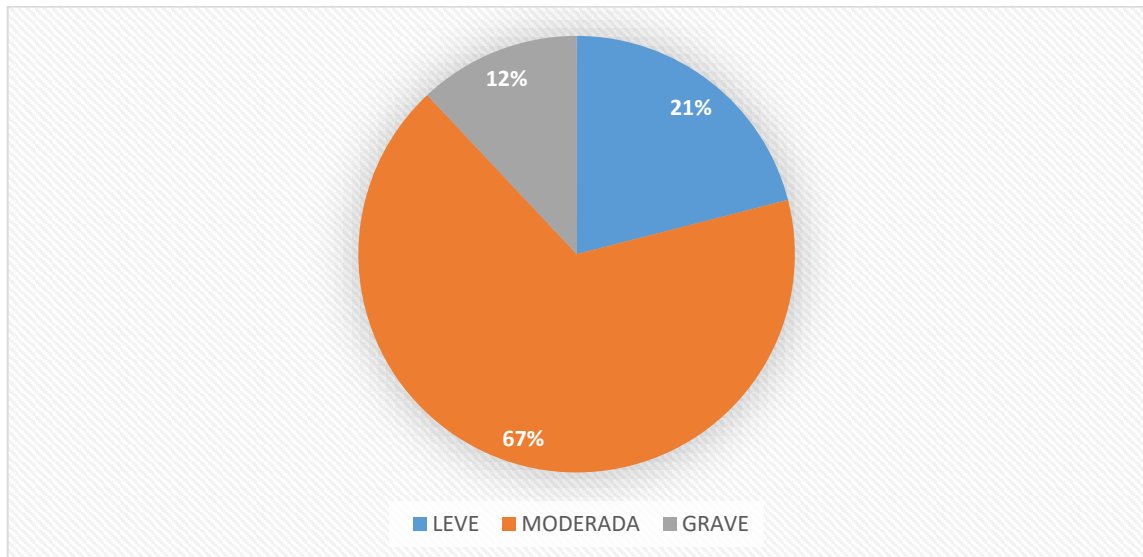


Figura 4. Grau de severidade de RAII de quimioterápicos pela Classificação de Brown

Fonte: Autor, 2021.

As drogas relacionadas à maior incidência de RAII, nos estudos revisados, variaram entre taxanos (paclitaxel e docetaxel); agentes de platinas (carboplatina, cisplatina e oxaliplatina) e anticorpos monoclonais (rituximabe, cetuximabe), principalmente. Para os estudos que analisaram diferentes classes de quimioterápicos, o rituximabe apresentou maior prevalência para Demoor e cols. (2011) (37,5%) e Barbosa-Lima e cols. (2020) (33,3%); docetaxel (27,6%) para Muallaoglu e cols (2013); paclitaxel (36,25%) para Ferrari e cols. (2014) e oxaliplatina (28,6%) para Freitas (2020), de acordo com a Tabela 5.

Tamiya e cols. (2011) avaliaram a incidência de RAII para dois antineoplásicos pertencentes a uma mesma classe, carboplatina (80%) e cisplatina (20%); Banerji e cols. (2014) estimaram para dois antineoplásicos de classes diferentes, paclitaxel (70,4%) e carboplatina (29,6%) e Parel e cols. (2014) avaliaram para oxaliplatina sozinha e em diferentes combinações, entretanto, não quantificou os resultados. Cinco estudos avaliaram RAII atribuídas a apenas um tipo de antineoplásico:

cetuximabe; rituximabe; carboplatina; oxaliplatina, dessa forma, 100% da incidência de RAI foi atribuída a essa droga (Tabela 5).

Tabela 5. Principais drogas relacionadas à incidência de RAI nos estudos revisados (*)

REFERÊNCIAS	TAXANOS (%)		AGENTES DE PLATINA (%)			ANTICORPOS (%)	
	Paclitaxel	Docetaxel	Oxaliplatina	Carboplatina	Cisplatina	Rituximabe	Cetuximabe
DeMoor <i>et al.</i> (2011)	14,4	1,9	4,4	10	–	37,5	0,6
Tamiya <i>et al.</i> (2011)	–	–	–	80	20	–	–
Hopps <i>et al.</i> (2012)	–	–	–	–	–	–	100(**)
Keating <i>et al.</i> (2013)	–	–	–	–	–	–	100
Muallaoglu <i>et al.</i> (2013)	9,7	27,6	16,1	11,1	2,1	18	–
Wong <i>et al.</i> (2014)	–	–	100	–	–	–	–
Ferrari <i>et al.</i> (2014)	36,2	4,6	23,3	6,7	1,2	9,6	0,4
Parel <i>et al.</i> (2014)	–	–	NE	–	–	–	–
Banerji <i>et al.</i> (2014)	70,4	–	–	29,6	–	–	–
Levin <i>et al.</i> (2016)	–	–	–	–	–	100	–
Sun e Li (2019)	–	–	–	100	–	–	–
Freitas (2020)	20	22,9	28,6	–	–	–	–
Barbosa-Lima <i>et al.</i> (2020)	16,7	–	–	8,3	8,3	33,3	–

(*) NOTA: “–” Droga não avaliada no estudo. NE: Não especificado.

(**) 100% das RAI foram relacionadas a uma única droga avaliada no estudo.

A administração de pré-medicação, antes da infusão dos antineoplásicos, foi relatada em 5 estudos, sendo os corticosteroides, antieméticos e anti-histamínicos administrados em todos eles. Parel e cols. (2014) e Muallaoglu e cols. (2013) relataram que a administração de pré-medicação levou a uma menor incidência de RAI. Keating e cols. (2013) afirmaram que o pré-tratamento foi associado com risco menor de apresentar reação de grau 3 ou 4. Para Ferrari e cols. (2014) e Hopps e cols. (2012), a incidência de RAI foi semelhante entre os pacientes não pré-tratados e pré-tratados.

Os tipos de câncer mais presentes, nos estudos, foram o de pulmão (53,8%); ovário (46,2%); mama (38,5%); colorretal, gástrico e linfoma (30,8%), assim como demonstrado na Tabela 6. Dois estudos focaram em câncer específicos, em um deles, os pacientes apresentavam câncer de ovário e no outro, câncer torácico (80% de pulmão). Um dos estudos não especificou os tipos de câncer que acometeram os pacientes.

Tabela 6. Frequência dos principais tipos de câncer nos estudos revisados

TIPOS DE CÂNCER	ESTUDOS REVISADOS	
	(N)	(%)
Pulmão	7	53,8
Ovário	6	46,2
Mama	5	38,5
Colorretal	4	30,8
Gástrico	4	30,8
Linfoma	4	30,8

As condutas mais adotadas, nos estudos revisados, após o aparecimento de RAI de quimioterápico, foram: interrupção imediata da infusão (92,3%) e a utilização de medicamentos sintomáticos (76,9%) como anti-histamínicos H1 e H2 e corticosteroides. A oxigenoterapia (38,5%) e administração de fluidos intravenosos (30,8%) também foram relatadas em alguns estudos. Assim como, as condutas de suspensão dos ciclos de quimioterapia (38,5%) ou reintrodução da quimioterapia

(38,5%) e hospitalização (23,1%). As condutas de suspensão do ciclo quimioterápico e hospitalização foram mais utilizadas em casos graves (geralmente reações de grau 3 e 4) e a reintrodução da quimioterapia foi conduzida, em geral, para pacientes com reações de grau 1 e 2. A realização de testes cutâneos (23,1%) de hipersensibilidade imediata para estratificação de risco e dessensibilização (23,1%) à droga foram condutas conseguintes descritas em certos estudos (Tabela 7).

Tabela 7. Frequência das condutas adotadas após o aparecimento de RAll de quimioterápicos nos estudos revisados

CONDUTAS	ESTUDOS REVISADOS	
	(N)	(%)
Interrupção imediata da infusão	12	92,3
Medicamentos sintomáticos	10	76,9
Oxigenoterapia	5	38,5
Suspensão da quimioterapia	5	38,5
Reintrodução da quimioterapia	5	38,5
Fluidos intravenosos	4	30,8
Hospitalização	3	23,1
Teste cutâneo	3	23,1
Dessensibilização	3	23,1

6 DISCUSSÃO

A incidência de RAI de quimioterápicos variou entre os diferentes países dos estudos revisados. A heterogeneidade dessa incidência pode estar relacionada a diferentes características das populações estudadas, classe de antineoplásico, uso de pré-medicação, histórico de alergias e, dessa forma, não reflete a realidade dessas regiões. Alguns estudos fornecem a incidência de RAI por número de infusão e, outros, por número de pacientes, havendo uma falta de padronização e dificuldade para obtenção e interpretação desse dado. No presente trabalho, a incidência foi estimada pelo número de pacientes.

Os estudos de Parel e cols. (2014) e Sun e Li (2019) apresentaram a incidência mais alta (8,9%) dentre os demais estudos. Ambos analisaram as RAI de agentes de platina, sendo a oxaliplatina analisada no de Parel e cols. (2014) e a carboplatina no de Sun e Li (2019). Apesar de ser a incidência mais alta, dentre os estudos revisados, ainda é uma incidência baixa quando comparada a outros estudos de agentes dessa mesma classe, como os de Okayama e cols. (2015) e Shao e cols. (2010) que apresentaram incidência de 17,2% e 12,7%, respectivamente, para oxaliplatina. Geralmente, a incidência de qualquer grau de reação a composto de platina é relatada como sendo de 12 a 25% (SIU; CHAN; AU, 2006; KIM *et al.*, 2009; POLYZOS *et al.*, 2009).

Quanto aos dados sociodemográficos, foi observada uma maior prevalência para o sexo feminino (65,3%), o que é semelhante aos estudos de Aghamohammadi e cols. (2019) (60%) e Koliyakodu e cols. (2021) (61,6%). O risco aumentado relacionado ao gênero pode ser devido a diferenças em fatores farmacocinéticos, imunológicos e hormonais (ROUT *et al.*, 2017). As mulheres geralmente têm massa corporal inferior, redução da depuração hepática e metabolização de drogas em taxas diferentes em comparação com os homens (BRESSLER; BAHL, 2003). Elas também apresentam maior probabilidade de desenvolver alergias a medicamentos (WAHEED; HILL; DHAWAN, 2016). Dentre os estudos, apenas o de Sun e Li (2019) não especificou o sexo dos pacientes envolvidos, enquanto para o de DeMoor *et al.* (2011), não foi possível quantificar, já que sociodemograficamente, englobava dados de pacientes com RAI de antineoplásicos e outras classes de medicamentos.

A média da idade dos pacientes com RAI mostrou uma variação entre 54,6 e 65 anos nos estudos revisados. A incidência de reações adversas aumenta com o

aumento da idade, o que pode estar relacionado à diminuição da capacidade de metabolização e funções excretórias, levando ao acúmulo da droga no corpo e aumentando o risco de reações adversas e à imunossenescência, associada ao enfraquecimento do sistema imunológico (ROUT *et al.*, 2017; ALVES; BUENO, 2019). Além disso, o câncer é mais comum à medida que envelhecemos, devido a mutações genéticas e a sua lenta progressão em alguns casos (AGHAMOHAMMADI *et al.*, 2019).

Essa média da idade, entre os estudos revisados, foi menor e praticamente igual para os dois estudos brasileiros encontrados, Freitas e cols. (2020) e Barbosa-Lima e cols. (2020), apresentando 54,6 e 54,8 anos, respectivamente e, em contrapartida, foi maior no estudo japonês de Tamyia e cols. (2011), com 65 anos. Esses dados podem estar relacionados ao Índice de Desenvolvimento Humano (IDH) dos países, visto que o IDH do Japão é superior ao dos outros países dos estudos e o IDH do Brasil é o menor, com exceção da China (RELATÓRIO DE DESENVOLVIMENTO HUMANO, 2020).

A correlação entre a presença de comorbidades e de agentes agravantes (álcool e tabaco) e a incidência de RAI foi analisada em alguns estudos. As comorbidades mais relatadas foram HAS, DM e cardiopatias, sendo HAS a mais comum. As doenças cardiovasculares fazem parte dos fatores de risco para o desenvolvimento de reações de hipersensibilidade imunomediadas, tipo de reação com maior predominância nos estudos revisados (SIMONS *et al.*, 2011). Pacientes que utilizavam álcool e/ou eram tabagistas mostraram uma incidência aumentada de RAI, o que pode estar relacionado à característica cancerígena dessas substâncias, que contribuem para o desenvolvimento de diversos tipos de câncer (INCA 2021 b/c).

Alergias prévias apresentaram-se como fator de risco para o aumento da incidência e/ou gravidade das RAI de quimioterápicos em alguns dos estudos revisados. A literatura mostra que pacientes com histórico de alergias têm maiores chances de desenvolver reações a medicamentos (GOMES; DEMOLY, 2005).

As reações adversas mais relatadas, nos estudos, foram relacionadas ao sistema respiratório, cardiovascular e pele e incluíram: dispneia ou falta de ar; dor, aperto e pressão no peito; hipotensão; rubor; prurido; eritema e urticária. Estando de acordo com a literatura, pois embora as reações adversas decorrentes de antineoplásicos possam afetar qualquer sistema orgânico do corpo, os sinais e sintomas mais comuns são rubor, prurido, urticária, alterações de pressão arterial e

frequência cardíaca, dispneia, tontura, náusea, vômitos, broncoespasmo, angioedema e choque anafilático (SILVA *et al.*, 2015; ROSELLÓ *et al.*, 2017 e CASTELLS *et al.*, 2018).

Essas reações são imprevisíveis e se enquadram no tipo reação de hipersensibilidade imediata, que ocorre em até 1 hora de infusão, podendo ser mediada por IgE (reações alérgicas) ou não imunomediadas (ROSELLÓ *et al.*, 2017). Cerca de 15% de todas as RAI são do tipo reação de hipersensibilidade e a maioria dos agentes antineoplásicos é passível de causar esse tipo de reação, apresentando um risco ainda maior quando a administração é feita por via parenteral (VOGEL, 2010, ZETKA, 2012; DEMOLY *et al.*, 2014).

A severidade das reações adversas, na maioria dos estudos, foi classificada de acordo com os Critérios Comuns de Terminologia para Eventos Adversos, variando do grau 1, com sintomas leves como prurido e urticária, ao grau 5, maior grau de severidade, incluindo o óbito (ANVISA, 2011; NCI, 2017). Os graus 1 e 2, reações leves e moderadas, apresentaram uma maior prevalência nos estudos revisados, com a soma variando entre 42,5% e 90%. Roselló e cols (2017) corroboram esse resultado ao afirmar que a maioria das reações à infusão de antineoplásicos apresenta grau leve, enquanto que, as severas, são menos frequentes. E, estudos como o de Lenz (2007) e Bertolazzi e cols. (2015), relataram reações leves a moderadas em mais de 90% dos casos de RAI.

As drogas relacionadas à maior incidência de RAI, presentes nos estudos revisados que avaliaram diferentes medicamentos, foram das classes dos taxanos (paclitaxel e docetaxel); agentes de platina (carboplatina, cisplatina e oxaliplatina) e anticorpos monoclonais (rituximabe, cetuximabe). Foram encontrados estudos que avaliaram RAI para apenas um tipo de droga, incluindo rituximabe, cetuximabe, oxaliplatina e carboplatina. De acordo com Zetka (2012), todas as terapias anticancerígenas, sejam elas quimioterápicos, anticorpos monoclonais ou novos agentes, têm potencial de causar reação relacionada à infusão. Dessa forma, pacientes que recebem ciclos repetidos desses quimioterápicos são propensos a desenvolver reações à infusão, sendo os sais de platina, os taxanos, as asparaginases e os anticorpos monoclonais, os principais (DEMOLY *et al.*, 2014; CASTELLS; MATULONIS, 2015; ROSELLÓ *et al.*, 2017).

A exposição aos compostos de platina leva ao desenvolvimento de reações de hipersensibilidade imunomediadas e a chance de desenvolver a hipersensibilidade

aumenta com o número de exposição ao agente, incluindo um período de sensibilização. A incidência de uma RHS para carboplatina é de cerca de 12%; oxaliplatina causa RHS variando entre 0,5% e 25% e cisplatina, apresenta menor incidência, de 1% a 5% (ROSELLÓ *et al.*, 2017; ROGERS *et al.*, 2019).

As reações aos taxanos não são mediadas por IgE e ocorrem, provavelmente, devido a uma liberação direta de mediadores de mastócitos. As RHS para o paclitaxel ocorrem em até 30% dos pacientes, entretanto, esse número baixa para 4% com o uso de pré-medicação. Assim, todos os pacientes devem ser tratados com corticosteroides e anti-histamínicos antes da administração de taxanos (CASTELLS *et al.*, 2012; ROSELLÓ *et al.*, 2017).

Os anticorpos monoclonais têm um potencial para causar reações não alérgicas, resultantes da liberação de citocinas logo após a infusão e ocorrem, geralmente, na primeira dose. A incidência da reação varia de 77% com rituximabe a 15% com cetuximabe e diminui com cada curso subsequente de terapia (ROSELLÓ *et al.*, 2017; BARBER, 2019).

Os 5 estudos que relataram o uso de pré-medicação, incluindo corticosteroides, antieméticos e anti-histamínicos, tiveram resultados favoráveis, com uma diminuição na incidência e/ou gravidade de RAI nos pacientes pré-tratados, quando comparado com pacientes não tratados. Entretanto, nos estudos de Ferrari e cols (2014) e Hopps e cols (2012), a incidência de RAI foi semelhante nos pacientes com e sem pré-medicação. De acordo com Castells e cols. (2012), o uso de anti-histamínicos e corticosteroides, como pré-medicação, reduz a taxa de reações e sua gravidade, mas não impede o reaparecimento de uma reação de hipersensibilidade em casos de reexposição à droga.

Os tipos de câncer mais descritos nos estudos foram os de pulmão, mama, colorretal, ovário, gástrico e linfomas e estão relacionados aos tipos de câncer mais incidentes tanto em países desenvolvidos, quanto em desenvolvimento, visto que há estudos revisados de ambos. Nos países desenvolvidos, o câncer se relaciona ao processo de urbanização e desenvolvimento, prevalecendo o de pulmão, próstata, mama feminina, cólon e reto. Enquanto que, nos países em desenvolvimento, ainda é alta a taxa de câncer associado a infecções, como de colo de útero, estômago, esôfago e fígado (FERLAY *et al.*, 2014). Entretanto, os principais tipos de câncer, nos países em desenvolvimento, estão passando por transição, com o aumento da

incidência de câncer relacionado ao processo de urbanização e melhor desenvolvimento socioeconômico (BRAY *et al.*, 2018).

A interrupção imediata da infusão da quimioterapia após o aparecimento da RAI e a utilização de medicamentos sintomáticos como anti-histamínicos H1 e H2 e corticosteroides foram as primeiras condutas relatadas na maioria dos estudos. A oxigenoterapia e administração de fluidos intravenosos também foram práticas citadas em alguns estudos. Bonassa e Santana (2005) corroboram essas condutas ao esclarecerem que, uma vez identificados os sinais ou sintomas de uma reação, a quimioterapia deverá ser imediatamente interrompida e o acesso venoso mantido com soroterapia. Assim como, para tratamento das reações leves, há um consenso para a administração de anti-histamínicos H1 e H2 combinados e uso de corticosteroides de acordo com a prescrição médica e protocolos existentes na instituição (SILVA *et al.*, 2015; ROSELLÓ *et al.*, 2017).

A suspensão dos ciclos e hospitalização foram condutas para os casos mais graves, geralmente, reações de grau 3 e 4. E, a retomada da infusão deu-se principalmente em casos que apresentaram apenas reações de grau 1 e 2. De acordo com Bonassa e Santana (2005), quando as reações são controladas rapidamente, não contra-indicam a readministração da droga após a remissão completa do quadro. O retorno imediato ao tratamento, especialmente no mesmo dia e com a mesma medicação, é importante principalmente para centros de tratamento ambulatorial e seus pacientes (OLSON *et al.*, 1998). Reações à infusão de alto grau (a partir de 3) podem ser prolongadas e não responder rapidamente aos medicamentos sintomáticos, exigindo interrupção, modificação ou descontinuação imediata do tratamento, resultando em eventos hospitalares para cuidados de suporte ao paciente (VIALE, 2009).

A realização de testes cutâneos de hipersensibilidade imediata para estratificação de risco e dessensibilização ao antineoplásico foram condutas conseguintes descritas em certos estudos. Os testes cutâneos permitem determinar o risco de reações de hipersensibilidade e indicar protocolos de dessensibilização (OTANI *et al.*, 2017). Enquanto a dessensibilização é uma alternativa para evitar reações de hipersensibilidade, através do uso de pré-medicações e doses mais baixas do quimioterápico, estimulando a tolerância do organismo até a dose terapêutica necessária (BABAIE *et al.*, 2019).

7 CONCLUSÃO

A análise da incidência de reações adversas imediatas à infusão de quimioterápicos foi limitada, visto que ela só foi estimada em alguns dos estudos revisados, devido à insuficiência de dados e à falta de padronização para determiná-la. Entretanto, ainda é possível afirmar que a incidência global de RAII de quimioterápicos é heterogênea, sendo mais próxima em estudos relacionados a uma mesma classe de antineoplásico. Fatores sociodemográficos, clínicos e farmacológicos influenciam na incidência de RAII, que é maior em mulheres e pessoas com idade mais avançada. A presença de comorbidades e alergias prévias e o uso de agentes agravantes também podem estar relacionados a uma maior incidência de RAII. No tratamento do câncer, as reações adversas podem se desenvolver com a infusão de quase todos os tipos de agentes antineoplásicos e os taxanos, agentes de platina e anticorpos monoclonais são as classes mais relacionadas. O uso de pré-medicação, com corticosteroides e anti-histamínicos, antes da infusão dessas drogas está associado a uma menor incidência de RAII. As reações adversas mais presentes, nos estudos, foram as reações de hipersensibilidade e estavam relacionadas principalmente ao sistema respiratório, cardiovascular e pele. Essas reações, em sua maioria, apresentaram-se de leves a moderadas, sendo possível continuar o tratamento, com o mesmo antineoplásico, após a estabilização do quadro do paciente. Existem poucos estudos de incidência, avaliação ou notificação de RAII, principalmente em ambiente ambulatorial, dificultando a adoção de medidas preventivas e manejo, que garantem a segurança e melhor qualidade de vida do paciente.

REFERÊNCIAS

AGHAMOHAMMADIE, H. SHRESTHA, S.; KAVOUSI, A.; MILTON, B. Assessment of Prescribing Pattern of Chemotherapy Drugs and Monitoring Of Adverse Drug Reaction in Cancer Patients. **International Journal of Pharmaceutical Science Invention**, v.8, n.1, p. 42-51, 2019.

AGUIAR, K. S.; SANTOS, J. M.; CAMBRUSSI, M. C.; PICOLOTTO, S.; CARNEIRO, M. B. Segurança do paciente e o valor da intervenção farmacêutica em um hospital oncológico. **Einstein (São Paulo)**, v. 16, n. 1, p. 1-7, 2018.

ALBERTS, B.; JOHNSON, A.; LEWIS, J.; MORGAN, D.; RAFF, M.; ROBERTS, K.; WALTER, P. Ciclo celular. **Biologia molecular da célula**. 6. ed. Artmed Editora. Porto Alegre, 2017.

ALMEIDA, J.R.C. **Farmacêuticos em Oncologia: uma nova realidade**. 3ª ed. Atheneu. São Paulo, 2004.

ALMEIDA, V. L.; LEITÃO, A.; REINA, L. C.; MONTANARI, C. A.; DONNICI, C. L.; LOPES, M. T. Câncer e agentes antineoplásicos ciclo-celular específicos e ciclo-celular não específicos que interagem com o DNA: uma introdução. **Química Nova**, v. 28, n. 1, p. 118-129, 2005.

ALVES, A. S. e BUENO, V. Imunosenescência: participação de linfócitos T e células mieloides supressoras nas alterações da resposta imune relacionadas ao envelhecimento. **Einstein Journal**, v.17, n. 2. 2019.

ANDRADE, M. Administração de quimioterápicos: uma proposta de protocolo de enfermagem. **Revista Brasileira de Enfermagem**, v. 60, n. 3, p. 331- 335, 2007.

ANDRADE, C. C. Farmacêutico em Oncologia: Interfaces Administrativas e Clínicas. **Revista Pharmacia Brasileira**, 2009.

ANJOS, A. C.; ZAGO, M. M. A experiência da terapêutica quimioterápica oncológica na visão do paciente. **Revista Latino-Americana de Enfermagem**, v. 14, n.1, p. 33-40, 2006.

ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Sociedade Brasileira de Farmacêuticos em Oncologia. **Guia para Notificações de Reações Adversas em Oncologia**. 1. ed. Belo Horizonte, 2007.

ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Sociedade Brasileira de Farmacêuticos em Oncologia. **Guia para Notificações de Reações Adversas em Oncologia**. 2. ed. São Paulo, 2011.

APA. American Pharmaceutical Association. **Medication errors**. 2nd. ed. Washington, 2006.

AGED CARE. Australian Government Department of Health and Aged Care. The note for guidance on clinical safety data management: definitions and standards for expedited reporting. **Therapeutic Goods Administration (TGA)**, 2000.

BABAIE, D.; SHAMSIAN, B. S.; MOMTAZMANESH, N.; GODARZIPOUR, H.; AMIMONI, M.; BASHARDOUST, B. *et al.* Rapid Desensitization for Hypersensitivity Reactions to Chemotherapeutic Drugs. A Case Series. **Iran Journal Pharmaceutical Research**, v.18, n. 3, p. 1047-1051. 2019.

BAGULEY, B. C. A Brief History of Cancer Chemotherapy. **Anticancer Drug Development**, v.1, 2002.

BALDO, B. A.; Pham, N. H. Classification and descriptions of allergic reactions to drugs. **Drug Allergy** Springer, 2013.

BARBER, F. D. Adverse Events of Oncologic Immunotherapy and Their Management. **Asia-Pacific Journal Oncology Nursing**, v. 6, n. 3, p. 212-226, 2019.

BARBOSA-LIMA, R.; KAMEO, S. Y.; VASSILIEVITCH, A. C.; FONSECA, T. V.; SILVA, G. M.; SAWADA, N. O. Perfil clínico de pacientes oncológicos e reações de hipersensibilidade aos agentes antineoplásicos sistêmicos. **Revista Enfermagem Contemporânea**, v. 9, n. 2, p. 185-191, 2020.

BANERJI, A.; LAX, T.; GUYER, A.; HURWITZ, S.; CAMARGO, C. A.; LONG, A. A. Management of hypersensitivity reactions to carboplatin and paclitaxel in an outpatient oncology infusion center: a 5-year review. **The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice**, v. 2, n. 4, p. 428-433, 2014.

BERTOLAZZI, L. G.; LANZA, M. V.; BITENCOURT, E. C.; CANILLE, R. M.; PEREIRA, L. P.; OLIVEIRA, K. A. *et al.* Incidência e caracterização de reações adversas imediatas à infusão de quimioterápicos em hospital sentinela. **Archives of Health Sciences**, v. 22, n. 3. 2015.

BONASSA, E. M.; SANTANA, T. B. **Enfermagem em Terapêutica Oncológica**. 3. ed. Atheneu. São Paulo, 2005.

BONASSA, E. M.; GATO, M. I. **Terapêutica oncológica para enfermeiros e farmacêuticos**. 4. ed. Atheneu. São Paulo, 2012.

BRANDÃO, H.; DAVID, J. P.; COUTO, R. D. NASCIMENTO, J. A. P; DAVID, J. M. Química e farmacologia de quimioterápicos antineoplásicos derivados de plantas. **Química Nova**, v. 33, n. 6, p. 1359-1369, 2010.

BRASIL. Ministério da Saúde. **ABC do Câncer – Abordagens Básicas para o Controle do Câncer**. 3. ed. Rio de Janeiro, 2017.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Manual de Bases Técnicas em Oncologia**. Sistema de Informação Ambulatorial do SUS - SIA/SUS. 25. ed. Brasília, 2019.

BRAY F.; FERLAY, J.; SOERJOMATARAM, I.; SIEGEL, R.L.; TORRE, L. A.; JEMAL, A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. **CA: A Cancer Journal for Clinicians**, v. 68, n. 6, p. 394-424, 2018.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Plano de Ações Estratégicas para o Enfrentamento de Doenças Crônicas Não-Transmissíveis (DCNT) no Brasil 2011-2022**. Brasília, 2011. Disponível em: https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/plano_acoes_enfrent_dcnt_2011.pdf. Acesso em: 28 set. 2021.

BRASILEIRO FILHO, G. Alterações da proliferação e da diferenciação celulares. **Bogliolo Patologia Geral**. 5. ed. Guanabara Koogan. Rio de Janeiro, 2013.

BUSHRA, R.; BALOCH, S. A.; JABEEN, A.; BANO, N.; ASLAM, N. Adverse Drug Reactions (ADRS): Factors and role of pharmacist in their prevention. **Journal of Ayub Medical College Abbottabad**, v. 27, n. 3, p. 702-706, 2015.

CAIADO, J.; RODRIGUES, T.; PEDRO, E.; COSTA, L.; BARBOSA, M. P. Dessensibilização a fármacos em oncologia: Experiência de um Serviço de Imunoalergologia. **Revista Portuguesa de Imunoalergia**, v.17, n. 1, p. 57-74, 2009.

CASTELLS, M. C.; TENNANT, N. M.; SLOANE, D. E.; HSU, F. I., BARRETT, N. A., HONG, D. I. Hypersensitivity reactions to chemotherapy: outcomes and safety of rapid desensitization in 413 cases. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 122, p. 574-580, 2008.

CASTELLS, M.; DEL CARMEN SANCHO-SERRA, M.; SIMARRO, M. Hypersensitivity to antineoplastic agents: mechanisms and treatment with rapid desensitization. **Cancer Immunology, Immunotherapy**, v. 61, n. 9, p. 1575-1584, 2012.

CASTELLS, M.; MATULONIS. Infusion reactions to systemic chemotherapy. **Waltham**, 2015.

CHABNER, B. A.; ROBERTS, T. G. Timeline: Chemotherapy and the war on cancer. **Nature Reviews Cancer**, v. 5, n. 1, p. 65-72, 2005.

CHUNG, C. H. Managing premedications and the risk for reactions to infusional monoclonal antibody therapy. **The oncologist**, v. 13, n. 6, p. 725-732, 2008.

CLARKE, Janet B. Mechanisms of adverse drug reactions to biologics. **Adverse drug reactions**, p. 453-474, 2010.

DEMOLY, P.; ADKINSON, N. F.; BROCKOW, K.; CASTELLS, M.; CHIRIAC, A. M. GREENBERGER, P. A.; *et al.* International Consensus on drug allergy. **Allergy**. v. 69, n. 4, p. 420-437, 2014.

DEMOOR, P. A.; MATUSOV, Y.; KELLY, C.; KOLAN, S.; BARNACHEA, L.; BAZHENOVA, L. A. A retrospective review of the frequency and nature of acute

hypersensitivity reactions at a medium-sized infusion center: comparison to reported values and inconsistencies found in literature. **Journal of Cancer**, v. 2, p. 153, 2011.

FERDINANDI, D. M.; FERREIRA, A. A. Agentes alquilantes: reações adversas e complicações hematológicas. **AC & T Científica**, v. 1, n. 1, p. 1-12, 2009.

FERLAY, J. SOERJOMATARAM, I.; DIKSHIT R.; ESER S.; MATHERS, C.; REBELO, M. *et al.* Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. **International Journal of Cancer**, v. 136, n. 5, p. 359-386, 2015.

FERRARI, L. A.; FANETTI, G.; ROSSI, F. G.; BRAMBILLA, M. C.; RE, B.; BUZZONI, R. Are antineoplastic drug acute hypersensitive reactions a submerged or an emergent problem? Experience of the Medical Day Hospital of the Fondazione IRCCS Istituto Nazionale Tumori. **Tumori Journal**, v. 100, n. 1, p. 9-14, 2014.

FIGUEIREDO, A. E.; CECCON, R. F.; FIGUEIREDO, J. H. C.; Doenças crônicas não transmissíveis e suas implicações na vida de idosos dependentes. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 26, n. 1, p. 77-88, 2020.

FREITAS, M. S. H. S. **Evidências clínicas de reações de hipersensibilidade em pacientes com câncer submetidos à quimioterapia antineoplásica: contribuições para a prática de enfermagem.** 2020. 136 p. Dissertação (Mestrado em Ciências do Cuidado em Saúde). Universidade Federal Fluminense. Rio de Janeiro, 2020.

FYHR, A., AKSELSSON, R. Characteristics of medication errors with parenteral cytotoxic drugs. **Europe Journal Cancer Care**, v. 21, p. 606-613, 2012.

GIAVINA-BIANCHI, P.; PATIL, S. U.; BANERJI, A. Immediate Hypersensitivity Reaction to Chemotherapeutic Agents. **The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice**, v. 5, n. 3, p. 593-599, 2017.

GLOBOCAN. Global Cancer Observatory. **GLOBOCAN 2020: New global cancer data.** 2020. Disponível em: <https://www.uicc.org/news/globocan-2020-new-global-cancer-data>. Acesso em: 20 out. 2021.

GOMES, E. R.; DEMOLY, P. Epidemiology of hypersensitivity drug reactions. **Current Opinion in Allergy Clinical Immunology**, v.5, n.4, p. 309-16, 2005.

HAUGEN, N.; ULRICH, G. S. Canale's nursing care planning guides: prioritization, delegation, and critical thinking. **Elsevier**, 2011.

HAUSHEER, F. H. Compositions and methods of use of compounds to increase cancer patient survival time. **U.S. Patent**, 2016.

HOPPS, S.; MEDINA, P.; PANT, S, WEBB, R.; MOORMAN, M.; BORDERS, E. Cetuximab hypersensitivity infusion reactions: Incidence and risk factors. **Journal of Oncology Pharmacy Practice**, v. 19, n. 3, p. 222-227, 2013.

INCA. Instituto Nacional do Câncer. **Ações de enfermagem para o controle do câncer: uma proposta de integração ensino- serviço**. 3. ed. Rio de Janeiro, 2008. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/publicacoes/livros/acoes-de-enfermagem-para-o-controle-do-cancer>. Acesso em: 23 ago. 2021.

INCA. Instituto Nacional do Câncer. **Bases do Tratamento do Câncer**. 3ª ed. Rio de Janeiro. 2013. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/inca/acoes_cap6.pdf. Acesso em: 15 set. 2021.

INCA. Instituto Nacional do Câncer. **Estimativa 2016: Incidência de Câncer no Brasil**. 2018. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/en/node/2396>. Acesso em: 25 out. 2021.

INCA. Instituto Nacional do Câncer. **ABC do câncer: abordagens básicas para o controle do câncer**. 2020a. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/publicacoes/livros/abc-do-cancer-abordagens-basicas-para-o-controle-do-cancer>. Acesso: 30 set. 2021.

INCA. Instituto Nacional do Câncer. **Estimativa 2020**. 2020b. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/estimativa/introducao>. Acesso em: 20 out. 2021.

INCA. Instituto Nacional do Câncer. **Como surge o câncer?** 2021a. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/como-surge-o-cancer>. Acesso em: 28 set. 2021.

INCA. **Tabagismo**. 2021b. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/tabagismo>. Acesso em: 30 out. 2021.

INCA. **Bebidas alcoólicas**. 2021c. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/causas-e-prevencao/prevencao-e-fatores-de-risco/bebidas-alcoolicas>. Acesso em: 30 out. 2021.

JOEGER, M. Prevention and handling of acute allergic and infusion reactions in oncology. **Annals of Oncology**, v. 23, p.313-319, 2012.

JOHANSSON, S. G.; BIEBER, T.; DAHL, R.; FRIEDMANN, P. S.; LANIER, B. Q.; LOCKEY, R. F. *et al*. Revised nomenclature for allergy for global use: Report of the Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organization. 2003. **Journal of allergy and clinical immunology**, v. 113, n. 5, p. 832-836, 2004.

KALIKS, R. A.; MATOS, T. F.; SILVA, V. A.; BARROS, L. H. Diferenças no tratamento sistêmico do câncer no Brasil: meu SUS é diferente do teu SUS. **Brazilian Journal of Oncology**, v.13, n. 44, p. 1-12, 2017.

KEATING, K. WALKO, C.; STEPHESON, B.; O'NEIL, B. H.; WEISS, J. Incidence of cetuximab-related infusion reactions in oncology patients treated at the University of North Carolina Cancer Hospital. **Journal of Oncology Pharmacy Practice**, v. 20, n. 6, p. 409-416, 2014.

KIM, B. H.; BRADLEY, T.; TAI, J.; BUDMAN, D. R. Hypersensitivity to oxaliplatin: an investigation of incidence and risk factors, and literature review. **Oncology**, v. 76, n. 4, p. 231-238, 2009.

KOLIYAKODU, P. S. A Prospective Observational Study on Evaluation of Chemotherapy Induced Adverse Drug Reactions in Cancer Patients in a Tertiary Care Hospital. **Indian Journal of Pharmacy Practice**, v. 14, n. 1. 2021.

LENZ, H. J. Management and preparedness for infusion and hypersensitivity reactions. **The Oncologist**, v.12, p. 601-609. 2007.

LEVIN, A. S.; OTANI, I. M.; LAX, T.; HOCHBERG, E.; BANERJI, A. Reactions to rituximab in an outpatient infusion center: a 5-year review. **The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice**, v. 5, n. 1, p. 107-113, 2017.

MEZZANO, V; GIAVINA-BIANCHI, P.; PICARD, M.; CAIADO, J.; CASTELLS, M. Drug desensitization in the management of hypersensitivity reactions to monoclonal antibodies and chemotherapy. **BioDrug**, v. 28, n. 2, p. 133-144, 2014.

MUALLAOGLU, S.; DIESEL, U.; MERTSOYLU, H.; BESEN, A.; KARADENIZ, C.; SUMBUL, A. T. *et al.* Acute infusion reactions to chemotherapeutic drugs: a single institute experience. **J BUON**, v. 18, n. 1, p. 261-267, 2013.

NCI. National Institute Cancer. **Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 5.0**. 2017. Disponível em: <http://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic>. Acesso: 20 out. 2021.

OKAYAMA, T.; ISHIKAWA, T.; SUGATANI, K.; YOSHIDA, N.; KOKURA, S.; TSUKAMOTO, S. *et al.* Hypersensitivity reactions to oxaliplatin: identifying the risk factors and judging the efficacy of a desensitization protocol. **Clinical therapeutics**, v. 37, n. 6, p. 1259-1269, 2015.

OMS. Organização Mundial de Saúde. **Folha Informativa – Câncer**. 2020. Disponível em: <https://www.paho.org/pt/topicos/cancer>. Acesso em: 3 de out. 2021.

OLIVEIRA, P. P.; SANTOS, V. E.; BEZERRIL, M. S.; ANDRADE, F. B.; PAIVA, R. M.; SILVEIRA, E. A. A. Segurança do Paciente na Administração de Quimioterapia Antineoplásica e Imunoterápicos para Tratamento Oncológico: Scoping Review. **Texto & Contexto enfermagem**, v. 28, 2019.

OLSON, J. K., SOOSKY, J. I.; ANDERSON, B.; BULLER, R. E. Taxol hypersensitivity: rapid retreatment is safe and cost effective. **Gynecol Oncology**, v.68, p. 25-28. 1998.

ONCOGUIA. **Tratamentos do Câncer**. 2018. Disponível em: <http://www.oncoguia.org.br/conteudo/tratamentos/77/50/>. Acesso em: 13 ago. 2021.

ONCOGUIA. **Uso da quimioterapia no tratamento do câncer**. 2021. Disponível em: <http://www.oncoguia.org.br/conteudo/quimioterapia/3701/50/>. Acesso em: 14 out. 2021.

OPAS. Organização Pan-Americana da saúde. **Monitorização da Segurança de Medicamentos**. Diretrizes para criação e funcionamento de um centro de farmacovigilância. 2005.

OTANI, I. M.; WONG, J.; BANERJI, A. Platinum Chemotherapy Hypersensitivity: Prevalence and Management. **Immunology Allergy Clinical North American**, v. 37, n. 4, p. 663-677. 2017.

PAREL, M.; RANCHON F.; NOSBAUM A.; YOU B.; VANTARD N.; SCHWIERTZ V. *et al.* Hypersensitivity to oxaliplatin: clinical features and risk factors. **BMC Pharmacology and Toxicology**, v. 15, n. 1, p. 1-6, 2014.

PEREIRA, J. G. Reações Adversas a medicamento. **Formulário Terapêutico**. 2008. Disponível em: https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/formulario_terapeutico_nacional_208.pdf. Acesso em: 20 out. 2021.

PICHER, W. J.; NAISBITT, D. J.; PARK, B. K. Immune pathomechanism of drug hypersensitivity reactions. **Journal of Allergy Clinical Immunology**, v. 127, n. 3, p. 74-81, 2011.

POLYZOS, A.; TSAVARIS, N.; GOGAS, H.; SOUGLAKOS, J.; VAMBAKAS, L.; VARDAKAS, N. *et al.* Clinical features of hypersensitivity reactions to oxaliplatin: a 10-year experience. **Oncology**, v. 76, n. 1, p. 36-41, 2009.

RANG, H. P.; RITTER, J. M.; FLOWER, R. J.; HENDERSON, G. Fármacos anticâncer. **Farmacologia**. 8. ed. Elsevier. Rio de Janeiro, 2016.

RELATORIO DE DESEMVOLVIMIENTO HUMANO 2020. **A próxima fronteira: O desenvolvimento humano e o Antropoceno**. 2020. Disponível em: http://hdr.undp.org/sites/default/files/hdr_2020_overview_portuguese.pdf. Acesso em: 8 set. 2021.

RIUL, S.; AGUILLAR, O. M. Quimioterapia Antineoplásica: Revisão da Literatura. **REME Rev. Min. Enferm**, v. 3, n. ½, p. 60 -7, 1999.

RIVOIRE, W. A.; CORLETA, H. V.; BRUM, I. S.; CAPP, E. Biologia molecular do câncer cervical. **Rev. Bras. Saúde Matern. Infant**, v. 6, p. 447-451, 2006.

ROSELLÓ, S.; BLASCO, I.; GARCIA FABREGAT, L.; CERVANTES, A. JORDAN, K. Management of infusion reactions to systemic anticancer therapy: ESMO Clinical Practice Guidelines. **Annals of Oncology**, v.28. 2017.

ROUT, A.; PANDA, R. K.; MISHYRA, P.; PARIDA, P.; MOHANTY, S. Pharmacovigilance in cancer chemotherapy in regional cancer center of Eastern India: Prospective observational study. **International Journal of Basic and Clinical Pharmacology**, v.6, n.8, p.1910- 1916. 2017.

SANTOS, M. O. Estimativa 2018: Incidência de Câncer no Brasil. **Revista Brasileira de Cancerologia**, v. 64, n. 1, p. 119-120, 2018.

SCHEIM, C. F. Efeitos colaterais da quimioterapia em pacientes oncológicos hospitalizados. **Disc. Scientia**, v. 7, n. 1, p. 101-107, 2006.

SCHOOL OF PHARMACEUTICAL SCIENCES. **Pharmacognosy**. 2021. Disponível em: https://ispso.unige.ch/pharmacognosy/12_Research_en.html. Acesso em: 20 set. 2021.

SHAO, Y. Y.; HU, F. C.; LIANG, J. T.; CHIU, W. T.; CHENG, A. L.; YANG, C. H. Characteristics and risk factors of oxaliplatin-related hypersensitivity reactions. **Journal of the Formosan Medical Association**, v. 109, n. 5, p. 362-368, 2010.

SIDDIQUI, I. A., SANNA, V., AHMAD, N., SECHI, M., MUKHTAR, H. Resveratrol nanoformulation for cancer prevention and therapy. **Annals of the New York Academy of Sciences**, p. 1-12, 2015.

SILVA, F. C. M.; COMARELLA, L. Efeitos adversos associados à quimioterapia antineoplásica: levantamento realizado com pacientes de um hospital do estado do Paraná. **Revista Uniandrade**, v. 14, n. 3, p. 263-277, 2013.

SILVA, P.; HECK, A. P.; SILVA, B. T.; AZAMBUJA, A. A. O manejo das reações agudas em quimioterapia. **Acta méd**, v. 36, n. 6. Porto Alegre, 2015.

SILVA, R. C.; SANT'ANA, R. S.; CARDOSO, M. B.; ALCÂNTARA, L. F. **Tratado de Enfermagem em Oncologia**. Volume II. 1. ed. Editora Chiado Books, 2018.

SIMONS, F. E.; ARDUSSO, L. R.; BILÓ, M. B.; EL-GAMAL, Y. M.; LEDFORD, D. K.; RIG, J. *et al.* World allergy organization guidelines for the assessment and management of anaphylaxis. **World Allergy Organization Journal**, v. 4, n. 2, p. 13-37, 2011.

SIU, S. W. K.; CHAN, R. T. T.; AU, G. K. H. Hypersensitivity reactions to oxaliplatin: experience in a single institute. **Annals of oncology**, v. 17, n. 2, p. 259-261, 2006.

SPO. Sociedade Portuguesa de Oncologia. **Reações de hipersensibilidade em oncologia**. 2017.

SUN, T.; LI, L. A cohort study of hypersensitivity reaction in patients with epithelial ovarian cancer treated with carboplatin. **International Journal of Gynecologic Cancer**, v. 29, n. 3, 2019.

TACAR, O.; SRIAMORNSAK, P.; DASS, C. R. Doxorubicin: An Update on Anticancer Molecular Action, Toxicity and Novel Drug Delivery Systems. **Journal of Pharmacy and Pharmacology**, v. 65, p. 157-170, 2013.

TAMIYA, M.; KUHARA, H.; HIRASHIMA, T.; KONDO, Y.; SANTO, M. MORISHITA, N. *et al.* Hypersensitivity reactions associated with platinum-containing antineoplastic

agents for thoracic malignancies. **Anticancer research**, v. 31, n. 12, p. 4525-4528, 2011.

WAHEED, A.; HILL, T.; DHAWAN, N. Drug Allergy. **Prim Care**, v. 43, n. 3, pág. 393-400, 2016.

WHO. World Health Organization. The importance of pharmacovigilance: safety monitoring of medicinal products. **Pharmacovigilance in drug regulation**. Geneva, 2002.

WHO. World Health Organization. Farmacovigilance. Pharmaceutical management. **Management sciences for health**. Geneva; 2012. Disponível em: <http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s19612en/s19612en.pdf>. Acesso em: 15 ago. 2021.

WHO. World Health Organization. **Cancer: Diagnosis and treatment**. 2018. Disponível em: <http://www.who.int/cancer/treatment/en/>. Acesso em: 15 set. 2021.

WHO. World Health Organization. **Drug and Therapeutics Committee Training Course—Participants' Guide**. 2019. Disponível em: https://www.who.int/medicines/technical_briefing/tbs/04-PG_Dug-Safety_final-08.pdf. Acesso em: 30 set. 2021.

WONG, J. T. LING, M.; PATIL, S.; BARNEJI, A. LONG, A. Oxaliplatin hypersensitivity: evaluation, implications of skin testing, and desensitization. **The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice**, v. 2, n. 1, p. 40-45, 2014.

VAN DEN BEMT, P. M.; EGBERTS, T. C.; DE JONG-VAN DEN BERG, L. T.; BROUWERS, J. R. Drugrelated problems in hospitalised patients. **Drug Safety**, v. 22, n. 4, p. 321-333, 2000.

Viale P. H. Management of hypersensitivity reactions: a nursing perspective. **Oncology**, 2009.

VOGEL, W. H. Infusion reactions: Diagnosis, assessment and management. **Clinical Journal of Oncology Nursing**, v.14, n.2, p. 10-21. 2010.

ZHAO, M.; LAU, S.T.; LEUNG, P.S.; CHE, C.T.; LIN, Z.X. Seven quassinoids from Fructus Bruceae with cytotoxic effects on pancreatic adenocarcinoma cell lines. **Phytotherapy Research**, v. 25, n. 12, p.1796- 1800, 2011.

ZANOTTI, K.M., MARKMAN, M. Prevenção e gestão de reações de hipersensibilidade induzida por antineoplásicos. **Drug Safety**, v. 24, n. 10, p. 767-779. 2001.

ZETKA, E. S. The essentials of chemotherapy-induced infusion reactions. **Clinical Journal of Oncology Nursing**, v. 16, n.5, p.527-529. 2012.