

QUIMIOTERAPIA ANTINEOPLÁSICA: REVISÃO DA LITERATURA

ANTINEOPLASTICS AGENTS: A LITERATURE REVIEW

QUIMIOTERÁPIA ANTINEOPLÁSICA: UNA REVISIÓN DE LA LITERATURA

Sueli Riul *
Olga Maimoni Aguillar **

RESUMO

O presente estudo é uma pesquisa bibliográfica, onde estão reunidos e organizados conhecimentos atualizados, relativos à quimioterapia antineoplásica e seus efeitos colaterais, com vistas a fornecer subsídios aos profissionais de enfermagem que atuam na assistência a pacientes submetidos a este tratamento.

Palavras-chave: Antineoplásicos/efeitos adversos; Enfermagem Oncológica; Neoplasias dos Genitais Femininos/quimioterapia

Nossa vivência e nossos estudos na área de oncologia clínica nos têm mostrado que, em virtude das possibilidades diagnósticas e dos tratamentos hoje disponíveis neste campo, se faz necessária, também, uma assistência de enfermagem adequada, especializada, individualizada e holística, que possa responder às necessidades dos pacientes em cada momento específico do tratamento do câncer.

Nossa atividade profissional está voltada para a assistência de enfermagem a pacientes submetidas à quimioterapia antineoplásica em ginecologia; e, por querer desenvolver uma assistência adequada, que aborde as pacientes de forma integral, nos propusemos a desenvolver um estudo a respeito desta modalidade de tratamento do câncer.

Assim, com a finalidade de conhecer mais a fundo a quimioterapia antineoplásica, bem como seus efeitos colaterais, com vistas a propor uma assistência de enfermagem que responda adequadamente às necessidades das pacientes submetidas a este tratamento, desenvolvemos um estudo bibliográfico sobre a temática, a partir do qual elaboramos uma síntese que apresentamos na forma de revisão de literatura.

Procedimento Metodológico

Com o objetivo de encontrar na literatura nacional e internacional informações atualizadas sobre quimioterapia antineoplásica e seus efeitos colaterais, realizamos um levantamento bibliográfico sobre o referido tratamento e, após análise, mediante a identificação e exame dos pontos conflitantes e convergentes dos textos, desenvolvemos uma síntese sistematizada do material compilado.

1. *Identificação das fontes bibliográficas:* a identificação das fontes bibliográficas, visando à obtenção de informações sobre quimioterapia antineoplásica e seus efeitos colaterais, foi feita através da seção de automação da Biblioteca Central – Campus de Ribeirão Preto, pelo Sistema Integrado de Bibliotecas da Universidade de São Paulo. Os unitermos utilizados foram: quimioterapia antineoplásica (“CHEMOTHERAPY” e “ANTINEOPLASTIC AGENTS”).

As seguintes fontes bibliográficas foram selecionadas:

- Comprehensive Medline: reúne as três maiores fontes bibliográficas da área biomédica, ou seja, "Index

* Aluna do curso de doutoramento da Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto – USP, docente-assistencial do Centro de Graduação em Enfermagem da Faculdade de Medicina do Triângulo Mineiro – Uberaba/MG e bolsista da CAPES/PICDT.

** Prof. Dra. Do Departamento de Enfermagem Geral e Especializada da Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto – USP.

Endereço para correspondência:
Rua Carmelita Rezende, 100/103 - Parque Mirante
38.001-970 - Uberaba - MG

Medicus”, “Index to Dental Literature” e “International Nursing Index”;

- LILACS: reúne a literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde, ou seja, é o Index Medicus Latino-Americano;
- Dedalus: reúne a literatura publicada na forma de livros, teses e eventos pertinentes ao Banco de Dados Bibliográficos da Universidade de São Paulo.

O levantamento bibliográfico a partir das referidas fontes foi feito sobre o período de 1990 a 1998. Algumas das referências bibliográficas citadas no material compilado também foram revistas para complementação da revisão literária.

2. *Localização das publicações:* a partir do levantamento bibliográfico realizado através das fontes consultadas, procedemos à localização das obras. Isto foi feito pela consulta aos fichários da Biblioteca Central – Campus de Ribeirão Preto – USP e do Serviço de Comutação Bibliográfica (COMUT) da Biblioteca Central–Campus de Ribeirão Preto – USP.

A obtenção do material foi feita através de empréstimo, consulta privativa e pelo sistema de reprodução de cópias.

3. *Leitura do material:* de posse do material bibliográfico, iniciamos uma fase de leitura exploratória, com a finalidade de determinar o material que, de fato, interessasse ao estudo. A leitura foi orientada pelas seguintes diretrizes: identificação das informações e dados constantes do material impresso, estabelecimento de relações entre as informações e os dados obtidos com o problema proposto, e análise da consistência das informações e dados apresentados pelos autores.

Em seguida, procedemos a uma leitura analítica dos textos selecionados com a finalidade de ordenar e sumarizar as informações neles contidas, de forma, que estas possibilitassem a obtenção de respostas ao estudo. Propusemo-nos, então, realizar esta leitura com objetividade e imparcialidade, procurando absorver dos textos as intenções dos autores, sem julgá-las, tentando desta forma identificar as idéias-chaves através de grifos e anotações nos parágrafos que continham idéias significativas.

Para busca, leitura e tomada de apontamentos do material bibliográfico segundo os passos acima descritos, foram seguidas as orientações que Salvador⁽¹⁾ faz para o desenvolvimento de pesquisas bibliográficas.

4. *Síntese:* após a leitura analítica da literatura, sistematizamos as informações encontradas relativas à quimioterapia antineoplásica e seus efeitos colaterais, apontando os aspectos convergentes e conflitantes das mesmas e, numa última fase, sintetizamos essas informações.

Outros aspectos encontrados no material bibliográfico pesquisado e, igualmente relevantes, também foram por nós trazidos

a este estudo, uma vez que dentro deste material foi identificada grande convergência entre as idéias dos autores na descrição da temática abordada.

Quimioterapia Antineoplásica

A. *Definições:* definição de quimioterapia apresentada no Dicionário Médico Blakiston⁽²⁾: “prevenção ou tratamento de moléstias por meio de agentes químicos”. Quimioterapia antineoplásica ou antiblástica é o emprego de quimioterápicos no tratamento do câncer⁽³⁾.

Segundo BONASSA⁽⁴⁾, a quimioterapia consiste no emprego de substâncias químicas, isoladas ou em combinação, com o objetivo de tratar as neoplasias malignas atuando em nível celular, interferindo no processo de crescimento e divisão, contudo sem especificidade, não destruindo seletiva ou exclusivamente as células tumorais.

B. *Histórico:* Calabresi e Chabner⁽⁵⁾ e Bonassa⁽⁴⁾ comentam em seus trabalhos que na década de 40 aconteceram os primeiros estudos significativos a respeito dos quimioterápicos antineoplásicos, a partir da manipulação da mostarda nitrogenada durante a II Grande Guerra. Nessa década, a manipulação dos compostos antagonistas do ácido fólico também deu impulso ao estudo dessas drogas^(4,5).

Os mesmos autores seguem comentando que, nos anos 50, foram identificados os primeiros antibióticos com atividade antitumoral e que, a partir dos anos 60, o desenvolvimento e a descoberta de novas drogas de combate ao câncer começaram a apresentar resultados paliativos significativos^(4,5).

Na atualidade, os estudos relacionados à quimioterapia antineoplásica têm se dirigido, antes que à descoberta de novas drogas, ao desenvolvimento conceitual da terapêutica como planejamento de esquemas mais eficientes para a administração concomitante de drogas, à aquisição de conhecimentos a respeito do mecanismo de ação de muitas drogas antitumorais, à maior compreensão dos mecanismos de resistência às drogas antineoplásicas, ao maior uso da quimioterapia adjuvante e neoadjuvante e à aquisição de conhecimentos sobre a biologia tumoral^(4,5).

C. *Classificação:* a classificação dos quimioterápicos pode ser feita de acordo com sua estrutura química e função ou de acordo com sua especificidade no ciclo celular.⁽⁴⁻⁹⁾

De acordo com sua estrutura química e função, os quimioterápicos classificam-se em agentes *alquilantes*, *antimetabólitos*, *antibióticos antitumorais*, *nitrosuréias*, *alcalóides da vinca*, *miscelânea*, podendo-se incluir aqui também os medicamentos hormonais.⁽⁴⁻⁹⁾

Agentes alquilantes são quimioterápicos capazes de causar alterações nas cadeias do DNA celular, impedindo sua replicação em qualquer fase do ciclo, isto é, células em repouso ou em processo de divisão ativa. *Agentes antimetabólitos* são aqueles que

estruturalmente se assemelham aos metabólitos naturais, essenciais ao funcionamento celular, incorporando-se à célula e transmitindo mensagens errôneas, bloqueando assim a produção de enzimas necessárias à síntese de substâncias fundamentais ou interpondo-se às cadeias do DNA e RNA, especificamente na fase "S" da divisão celular, quando se dá a síntese do DNA.⁽⁴⁻⁹⁾

Antibióticos antitumorais são agentes resultantes da fermentação de fungos que possuem propriedades citotóxicas, interferindo na síntese de ácidos nucleicos através da intercalação, impedindo a duplicação e separação das cadeias de DNA e RNA nesta fase específica do ciclo celular.⁽⁴⁻⁹⁾

Nitrosuréis são agentes pertencentes ao grupo de quimioterápicos que têm, provavelmente, ação similar à dos agentes alquilantes, sendo, contudo, lipossolúveis e passando assim pela barreira hematoliquórica. Algumas atuam em fases específicas do ciclo celular, outras não, sendo capazes de agredir células tanto em repouso como em processo de divisão ativa.⁽⁴⁻⁹⁾

Alcalóides da vinca são inibidores mitóticos que atuam especificamente sobre células em fase de mitose, impedindo a formação dos microtúbulos, estruturas responsáveis pela polarização dos cromossomos, indispensável no processo de divisão celular.⁽⁴⁻⁹⁾

Um grupo de agentes antineoplásicos com mecanismos de ação variados, geralmente desconhecidos, diferentes dos descritos anteriormente, com características e toxicidades diversas entre si, compreende o grupo conhecido como *miscelânea*.⁽⁴⁻⁹⁾

Agentes hormonais, algumas vezes, são utilizados na terapia do câncer com o objetivo de deter crescimento tumoral. Uma vez que, para crescer e funcionar, muitos tumores, a exemplo de vários tecidos, dependem dos níveis hormonais, principalmente aqueles tumores derivados de mama, próstata, útero e tireóide, a manipulação de hormônios tem a finalidade de inibir o crescimento desses tumores. Contudo, esta finalidade é mais paliativa do que curativa.⁽⁴⁻⁹⁾

A terapêutica hormonal é utilizada de três maneiras: através da adição de hormônios, da cirurgia ablativa de uma glândula cujo hormônio favorece o crescimento do tumor e da administração de agentes anti-hormonais que inibem a produção ou efeito de hormônios naturais. Os principais agentes hormonais são os estrogênios, antiestrogênios, progestágenos, androgênios, corticosteróides e agentes antiadrenais.⁽⁴⁻⁹⁾

Tendo em vista que alguns agentes quimioterápicos atuam em fases específicas do ciclo celular e outros não, uma segunda classificação destes é a que os agrupa em *ciclo celular específico* e *ciclo celular não específico*. De ciclo celular específico são os quimioterápicos que agredem células em determinada fase, geralmente de síntese ou mitose, sendo bastante efetivos no tratamento de tumores com grande número de células em processo de divisão ativa e rápida.⁽⁴⁻⁹⁾

Quimioterápicos de *ciclo celular não-específicos* são aqueles que agredem as células, independentemente da fase em que se encontrem, atuando sobre a fração proliferativa e não-proliferativa do tumor. Por essa razão, não é necessária uma alta taxa de crescimento tumoral para que a droga seja efetiva, con-

tudo, é necessário que a célula se divida, pois a atuação da droga se dá neste processo.⁽⁴⁻⁹⁾

D. *Tipos e formas de tratamento quimioterápico*: de acordo com o objetivo do tratamento quimioterápico, são denominados diferentes tipos de quimioterapia.⁽⁴⁻¹⁰⁾

A quimioterapia é dita "*adjuvante*" quando indicada após a retirada cirúrgica completa do tumor ou após radioterapia curativa e na ausência de metástases detectáveis. "*Neoadjuvante*", prévia ou citorrredutora é a quimioterapia indicada antes da cirurgia ou radioterapia, com a finalidade de reduzir o risco de metástases ou promover a redução de tumores possíveis de tratamento locorregional.^(3,4,6,10)

"*Curativa*" é a quimioterapia indicada com finalidade de cura; "*paliativa*" é dita quando visa o controle de sintomas (melhoria da qualidade de vida) não repercutindo na sobrevida dos pacientes. Pode ser empregada para "*controle temporário da doença*", indicada em casos específicos, como são o câncer de ovário, o melanoma múltiplo e as leucemias crônicas, que se mantêm sob controle durante até anos, quando tratados, mesmo que haja recaída posteriormente.^(3,10)

Quanto às formas de administração, estas podem ser "*sistêmica*" quando aplicada endovenosamente, ou "*regional*", quando instalada dentro de fluidos orgânicos específicos (medula espinhal, peritônio, pleura), com a finalidade de atingir espaços que a quimioterapia sistêmica não consegue atingir (chamados santuários), ou por via de cateterização arterial.^(3,10)

Quimioterapia de "*altas doses*" é o emprego de grandes doses de uma droga no início da doença, se seu emprego for efetivo, tendo em vista que, para algumas drogas, o número de células tumorais eliminadas está diretamente relacionado à dose da droga administrada, e a resistência à droga está relacionada à intensidade da terapia inicial.^(3,10)

Para que haja cura do câncer, Calabresi e Chabner⁽⁵⁾ dizem que é necessário que toda a população de células neoplásicas seja erradicada. Para os autores, o conceito de "morte celular total" deve aplicar-se à quimioterapia tanto quanto às outras formas de tratamento. Assim, para aumentar a eficácia da quimioterapia, uma estratégia que vem sendo adotada no sentido de se conseguir a erradicação de células cancerosas é o uso da poliquimioterapia⁴ como forma de tratamento.

Poliquimioterapia é descrita por Bonassa⁽⁴⁾ como a "utilização de mais de um agente citostático em combinação". Essa combinação tem sido utilizada com a finalidade de se retardar o mecanismo de resistência tumoral, freqüentemente observado na aplicação de quimioterápicos antineoplásicos, uma vez que se sabe que as células cancerosas são capazes de sofrer mutações, adquirindo resistência às drogas.^(4,6)

Além de retardar o mecanismo de resistência tumoral, outras vantagens da poliquimioterapia são o sinergismo ou efeito ativo aditivo, correspondente à somatória dos benefícios obtidos com o emprego isolado e a possibilidade do uso de doses menores das drogas empregadas.^(4,6)

A principal desvantagem desta modalidade de emprego dos quimioterápicos é a sobreposição de sua toxicidade⁽⁶⁾. Para controle desta desvantagem busca-se agrupar drogas com toxicidades diferentes, na tentativa de não se sobrepor problemas.⁽⁴⁾

Três critérios devem ser observados na administração de poliquimioterapia: que as drogas empregadas possuam diferentes mecanismos de ação, que possuam diferentes toxicidades e que sejam efetivas quando empregadas isoladamente.⁹ Para a composição de esquemas ou protocolos de poliquimioterapia, baseando-se nestes critérios, são associados dois ou mais agentes, administrados em intervalos regulares.⁽⁴⁾

E. *Resposta ao tratamento quimioterápico:* com relação à resposta tumoral observada quando se emprega quimioterapia no combate ao câncer, Bonassa⁽⁴⁾ comenta que as respostas tumorais podem ser a “remissão completa”, quando “o tumor e todos os sinais e sintomas da doença desaparecem durante pelo menos quatro semanas e o status de funcionamento do organismo volta ao normal”. Na “remissão parcial ocorre redução de 50% ou mais do volume tumoral, e o status funcional do paciente melhora”. A “melhora” ocorre quando há “redução de 25 a 50% do volume tumoral e alguma melhora funcional, mesmo que subjetiva”. “Sem resposta” é o “tumor que não mostra evidências de resposta e não ocorre melhora funcional”. Quando “aparece um novo tumor, nova metástase ou ocorre recidiva local”, diz-se que há “progressão” do tumor.

Uma avaliação da resposta tumoral requer a utilização de marcadores tumorais mensuráveis. Esses marcadores podem ser a medida de massas palpáveis, radiografias, tomografias, mapeamento com radioisótopos, ressonância magnética ou reoperação (*second loock*) para tumores sólidos. Para neoplasias hematológicas, utilizam-se as contagens sanguíneas e a maturidade das células como critérios.⁽⁴⁾

Contudo, não só o padrão de resposta tumoral é levado em consideração quando da administração de quimioterápicos no tratamento do câncer. A literatura pesquisada aponta para a relevância de uma série de fatores que devem ser levados em conta no planejamento da quimioterapia, como a idade do paciente, seu estado nutricional, função renal, hepática e pulmonar, presença de infecções, o tipo e localização do tumor, a existência de metástases e a extensão das mesmas.^(3,5,10)

F. *Requisitos para quimioterapia:* as orientações do Pro-Onco^(3,10) para uma avaliação prévia do paciente, no sentido de assegurar condições para superar os efeitos tóxicos dos quimioterápicos, apontam como requisitos os seguintes itens:

- menos de 10% de perda do peso corporal anterior ao do início da doença;
- ausência de contra-indicação clínica para as drogas selecionadas;
- ausência de infecção, ou infecção presente, mas sob controle;

- capacidade funcional correspondente aos três primeiros níveis, segundo os índices propostos por Zubrod e Karnofsky;
- contagem de células do sangue e dosagem de hemoglobina sérica (os valores exigidos para aplicação de quimioterapia em crianças são menores):
 - leucócitos > 3.000 a 4.000/mm³
 - neutrófilos > 1.500 a 2.000/mm³
 - plaquetas > 150.000/mm³
 - hemoglobina > 10 g/dl
- dosagens séricas:
 - uréia < 50 mg/dl
 - creatinina < 1,5 mg/dl
 - bilirrubina total < 3 mg/dl
 - ácido úrico < 5 mg/dl
 - transferases (transaminases) < 50 UI/l.

A capacidade funcional do paciente deve ser avaliada para uma segura administração de quimioterápicos e esta avaliação é realizada de acordo com índices preestabelecidos denominados de “Zubrod e Karnofsky”, que levam em conta critérios associados a apresentação de sintomas.⁽¹⁰⁾

Contra-indicações absolutas para o emprego da quimioterapia como forma de tratamento do câncer, segundo o Pro-Onco⁽¹⁰⁾, são sua aplicação em portadores de doença maligna em fase terminal, grávidas do primeiro trimestre, portadores de infecções graves e pacientes comatosos. Já as contra-indicações relativas, segundo a mesma referência, são a idade do paciente (menor de três meses e maior de 80 anos), mau estado geral, acometimento de órgãos como coração, pulmão, rim, fígado e medula óssea nos casos muito graves e mesmo que produzidos pelo câncer, existência de metástases cerebrais inoperáveis ou irrespondíveis à radioterapia, impossibilidade do paciente de manter-se sob o tratamento ou sua falta de cooperação e, por último, a falta da esperada resposta do tumor aos quimioterápicos utilizados.

Há que se considerar, contudo, na avaliação dos critérios apresentados para administração de quimioterápicos, que esses mesmos critérios não são rígidos, “mas devem ser adaptados às características individuais do paciente e do tumor que o acomete”.³

G. *Toxicidade dos quimioterápicos:* Com relação à toxicidade apresentada pelos quimioterápicos, a literatura consultada converge em acusar efeitos colaterais surgidos quando do uso dessas drogas e os motivos pelos quais eles se manifestam.

Por não possuírem especificidade, os quimioterápicos não agredem seletiva ou exclusivamente as células tumorais. Essas drogas agredem também células normais que possuem características comuns às células tumorais, ou seja, rápida proliferação, caracterizada por alta atividade mitótica e ciclo celular

curto. Em função desta agressão às células normais se dá a toxicidade ou efeitos colaterais dos quimioterápicos.^(4,10)

A agressividade às células normais incide, particularmente, sobre o tecido hematopoiético (medula óssea), germinativo, folículo piloso e aparelho gastrointestinal, uma vez que estes tecidos apresentam como característica uma alta atividade mitótica. Outras manifestações tóxicas são aquelas associadas à irritação do sistema nervoso central, que provocam o desencadeamento de náuseas e vômitos, e ainda aquelas associadas à irritação de tecidos por contato durante a administração dos quimioterápicos.^(4,6,10)

Além dos efeitos colaterais genéricos apresentados pelo paciente, quando se empregam quimioterápicos para o tratamento do câncer, algumas das drogas usadas, podem apresentar toxicidade específica, como a cistite hemorrágica associada ao uso de ciclofosfamida, íleo paralisado associado ao uso dos alcalóides da vinca, lesão do miocárdio associada ao uso da doxorubicina.^(4,6,10)

A toxicidade inespecífica pode apresentar-se dentro de poucas horas ou, em meses e anos após a administração de quimioterápicos, podendo, assim, ser classificada em imediata, precoce, retardada e tardia.

A toxicidade dos quimioterápicos com freqüência é considerada o fator limitante para dosagem e fracionamento das drogas, uma vez que seu agravo pode significar prejuízos irreversíveis e mesmo letais para o paciente. No entanto, a quimioterapia é viável, apesar de sua toxicidade, uma vez que os tecidos normais alcançarão uma total recuperação antes que as células tumorais se multipliquem.

Sendo assim, enquanto as células tumorais não se refizeram, nem adquiriram resistência, as células normais já se recuperaram totalmente, possibilitando a administração de uma nova dose da droga.^(4,6,10)

Os principais efeitos colaterais da quimioterapia são a *toxicidade hematológica, gastrintestinal, a cardiotoxicidade, hepatotoxicidade, toxicidade pulmonar, neurotoxicidade, a disfunção reprodutiva, toxicidade vesical e renal, alterações metabólicas, toxicidade dermatológica, reações alérgicas e anafilaxia.*⁽⁴⁾

A *toxicidade hematológica* dos quimioterápicos relaciona-se ao fato de ser a hematopoiese um processo caracterizado por alta atividade mitótica e rápida proliferação celular produzindo células de curto ciclo. Esta característica, comum à do crescimento, tumoral, faz com que a medula óssea seja extremamente susceptível aos efeitos dessas drogas. A toxicidade hematológica é um fator dose limitante de quimioterapia, responsável pela necessidade de aprazamento entre aplicações programadas.^(4,6,10)

Quase todos os quimioterápicos exercem toxicidade sobre a formação do tecido hematopoiético, sendo assim chamados de mielossuppressores ou mielotóxicos e sendo esta a toxicidade mais importante relacionada ao uso dessas drogas. Sua conseqüência imediata é a incapacidade da medula óssea de repor os elementos figurados do sangue circulante, aparecendo, assim, a leucopenia, a trombocitopenia e a anemia.^(4,6,10,11)

Para monitorizar a mielodepressão apresentada pelo paciente durante a quimioterapia os autores vêm utilizando o conceito de "nadir", o qual se refere ao período de "tempo transcorrido entre a aplicação da droga e a ocorrência do menor valor de contagem hematológica", ocorrendo entre sete e catorze dias para a maioria das drogas⁽⁴⁾. Ao período de nadir segue-se um período de recuperação medular que leva o sangue periférico a atingir, valores próximos aos normais.⁽⁴⁾

A mielodepressão não ocorre de maneira uniforme na quimioterapia antineoplásica, variando de indivíduo para indivíduo e de droga para droga. O nadir das drogas tem períodos e intensidade variados, e o organismo do paciente apresenta manifestações também variadas, inclusive, no período de recuperação hematológica. Em função destas variações, a mielodepressão pode ser considerada leve, moderada ou severa, impondo-se a necessidade de uma avaliação hematológica antes da administração de um novo ciclo do tratamento.^(4,6,10,11)

A *toxicidade gastrintestinal* dos quimioterápicos manifesta-se como náuseas e vômitos, mucosite, anorexia, diarreia e constipação intestinal. Estas variam de intensidade entre leve, moderada e severa, podendo ainda sobrepor-se ou seguir-se umas às outras.^(4,6,10,11)

As náuseas e vômitos, freqüentemente, constituem o efeito colateral mais incômodo e estressante referido pelos pacientes submetidos à quimioterapia antineoplásica. Sua ocorrência é atribuída à estimulação do centro controlador do vômito (centro emético) localizado no sistema nervoso central e sua intensidade guarda relação com o potencial emético da droga utilizada, bem como, com fatores adicionais como dose, via de administração, velocidade de aplicação, combinação de drogas e ainda por reflexo condicionado.^(4,6,10,11)

A mucosite pós-quimioterapia deve-se à destruição das células de revestimento de todo o trato gastrintestinal pela ação dos quimioterápicos, uma vez que, essas células também apresentam um ciclo de vida curto e rápida proliferação com alta taxa de atividade mitótica. Esta agressão pode manifestar-se como ulcerações da mucosa oral, retal e anal, podendo ser leve, moderada ou severa; aparece entre dois a dez dias após a aplicação do quimioterápico e torna o paciente susceptível a infecções, necrose e sangramento.^(4,6,10,11)

A anorexia apresentada pelos pacientes submetidos à quimioterapia deve-se a vários fatores associados a esta e entre si. Mudanças na musculatura e mucosa do estômago e intestino delgado retardam o processo digestivo, promovendo uma sensação de plenitude gástrica que interfere no apetite. Somados a este fato, estão a presença de náuseas e vômitos, freqüentemente de mucosite oral, alterações do paladar relacionadas a alguns quimioterápicos específicos, e ainda alterações psicológicas como medo, ansiedade, depressão e estresse.^(4,6,10,11)

Todas estas alterações, presentes em maior ou menor grau, levam o paciente à anorexia que, quando não bem avaliada e tratada, é responsável pela debilitação nutricional chegando à caquexia. Quadros assim predispõem o paciente a diversas complicações, reduzindo a qualidade de vida e mesmo a sobrevida.^(4,6,10,11)

A diarreia freqüentemente aparece como manifestação de toxicidade gastrointestinal, porque a ação dos quimioterápicos sobre as células deste trato provoca uma descamação da mucosa sem reposição adequada, fazendo com que a irritação, inflamação e alterações funcionais levem à diarreia.^(4,6,10,11)

Quando intensa e associada aos demais efeitos colaterais dos quimioterápicos sobre o trato gastrointestinal, a diarreia pode agravar de forma significativa o estado geral do paciente predispondo-o a complicações como desidratação, desequilíbrio hidro-eletrólito, diminuição da absorção calórica, perda de peso e fraqueza.^(4,6,10,11)

Ainda a constipação intestinal pode manifestar-se como toxicidade gastro-intestinal dos quimioterápicos. Normalmente não é ligada apenas ao uso dessas drogas, mas sim à associação de todas as manifestações relacionadas. Especificamente relacionada à quimioterapia, a constipação intestinal é antes uma neurotoxicidade, em que há diminuição da motilidade gastrointestinal devida à ação das drogas sobre o sistema nervoso do aparelho digestivo, levando mesmo a quadros de íleo paraltico. Os alcalóides da vinca são os quimioterápicos envolvidos nesta manifestação.^(4,6,10,11)

A constipação intestinal freqüentemente provoca anorexia, desconforto, dor e distensão abdominal. Quando prolongado, este quadro pode ainda provocar náuseas, vômitos e desequilíbrio eletrolítico.^(4,6,10,11)

A *toxicidade cardíaca* associada ao uso de quimioterápicos é uma ocorrência infreqüente e relacionada a algumas drogas específicas, como a doxorubicina e daunorubicina. Nestes casos, está relacionada, ainda, à dose total cumulativa administrada, ao intervalo de tempo aprazado entre as drogas e à idade do paciente (acima de 70 anos).^(4,6,10,11)

Esta manifestação pode ser aguda, ocorrendo logo após as primeiras aplicações sendo, contudo, rara. Evidencia-se por alterações eletrocardiográficas transitórias facilmente tratáveis e sem complicações. Quando crônica, está associada à dose cumulativa da droga e então é irreversível. Caracteriza-se por insuficiência cardíaca congestiva e falência cardíaca.^(4,6,10,11)

A *toxicidade hepática* está associada à utilização de vários quimioterápicos, contudo em graus variados, desde elevações transitórias de enzimas hepáticas até cirrose e fibrose hepáticas. As alterações leves e moderadas revertem-se com a interrupção temporária do uso da droga; as graves, porém, podem ser irreversíveis, o que obriga à monitorização das alterações enzimáticas durante a quimioterapia, principalmente quando são utilizados o methotrexato ou a mercaptopurina, principais drogas hepatotóxicas.^(4,6,10,11)

A *toxicidade pulmonar* relacionada ao uso de quimioterápicos é de fisiopatologia desconhecida. As lesões (fibrose pulmonar intersticial, inflamação nodular, hialinização) são infreqüentes e, quando presentes, também são normalmente associadas a fatores como radioterapia torácica, doença pulmonar anterior, idade, tabagismo, metástase pulmonar, insuficiência renal e/ou hepática.^(4,6,10,11)

Esta manifestação pode ser aguda ou crônica e em ambos os casos aparecem tosse não produtiva, dispnéia, cianose, fadiga, confusão mental. É ocorrência potencialmente fatal.^(4,6,10,11)

A *toxicidade neurológica* associada à quimioterapia é observada após o uso de várias drogas; contudo, sua maior freqüência está associada ao uso de asparaginase e alcalóides da vinca. As alterações podem ocorrer em nível central e periférico e são específicas para determinadas drogas.^(4,6,10,11)

As alterações centrais decorrentes da quimioterapia são alterações mentais, ataxia cerebelar e convulsões; as periféricas são neuropatias periféricas e cranianas, aracnoidite e irritação meníngea.^(4,6,10,11)

As *disfunções reprodutivas* consequentes à quimioterapia são aquelas relacionadas à fertilidade e à função sexual e podem apresentar-se em graus diferentes dependendo das drogas utilizadas, dose, duração do tratamento, sexo, idade. Os danos decorrentes podem ainda ser temporários ou permanentes e, mesmo quando temporários, levam anos para se reverterem.^(4,6,10,11)

Estas disfunções manifestam-se através da supressão gonadal e dos efeitos teratogênicos das drogas envolvidas. A supressão gonadal, que pode ser temporária ou permanente, traduz-se por oligospermia ou azoospermia, diminuição da libido e impotência sexual, irregularidades do ciclo menstrual e amenorréia.^(4,6,10,11)

Com relação aos efeitos teratogênicos dos quimioterápicos, sabe-se que o uso dos mesmos durante a gravidez traz o risco real de abortos e malformações fetais, principalmente quando usados no primeiro trimestre de gestação. Devido a este risco, a gravidez deve ser evitada durante o tratamento quimioterápico, havendo que se considerar ainda a dificuldade de continuidade do tratamento oncológico em presença de gravidez, para a própria gestante. Mesmo após o término do tratamento quimioterápico, a possibilidade de gestação é questão delicada, havendo que se considerar o caso individualmente.^(4,6,10,11)

A *toxicidade renal e vesical* são freqüentes conseqüências da quimioterapia, podendo ser agudas, graves e irreversíveis. As lesões renais são particularmente importantes, uma vez que, os metabólitos das drogas, bem como os restos tumorais, são eliminados via aparelho urológico. Não havendo eliminação efetiva destes restos e metabólitos, a toxicidade quimioterápica fica aumentada.^(4,6,10,11)

As lesões renais mais importantes são a necrose tubular, a pielonefrite e a disfunção glomerular, que podem levar a quadros potencialmente fatais de insuficiência renal aguda, caracterizada por todos os sinais e sintomas próprios desta condição.^(4,6,10,11)

Uma segunda manifestação da toxicidade dos quimioterápicos sobre o aparelho urológico é a irritação e descamação do tecido de revestimento da bexiga urinária. Esta manifestação pode levar o paciente a quadros de cistite hemorrágica aguda.^(4,6,10,11)

Em função destas manifestações, o paciente submetido à quimioterapia antineoplásica deve ser rigorosamente monitorizado com relação à função renal e eliminação urinária, além de

receber hiperidratação preventiva e, algumas vezes, medicação uroprotetora.^(4,6,10,11)

Os quimioterápicos provocam *alterações metabólicas*, que são também, muitas vezes, associadas a outros fatores intercorrentes como vômitos, diarreia, disfunção renal e hepática ou outras situações clínicas. Essas alterações são variadas, mais ou menos específicas para o uso de determinadas drogas e com sintomatologia própria. São freqüentes a hipomagnesemia, hiponatremia, hipercalemia, hiperuricemia.^(4,6,10,11)

Também aqui se faz necessária a monitorização do paciente durante o tratamento com relação a dosagens séricas de eletrólitos, reposição dos mesmos quando necessário ou ainda adiamento de novos ciclos de quimioterápicos.^(4,6,10,11)

A *toxicidade dermatológica* causada pela quimioterapia pode ser local ou sistêmica. O efeito sistêmico deve-se ao fato de o tecido envolvido ter como característica a rápida proliferação celular, com atividade mitótica intensa.^(4,6,10,11)

A toxicidade dermatológica sistêmica pode manifestar-se por formação eritomatosa e urticária, hiperpigmentação dérmica e de leitos ungueais, fotossensibilidade, recidiva de reação cutânea pós-radioterapia, e alopecia. Estas manifestações são de baixa gravidade e reversíveis, embora sejam um fator estressante para o paciente, devendo ser abordadas adequadamente durante o tratamento.^(4,6,10,11)

A toxicidade dermatológica local relaciona-se à ação irritante ou vesicante dos quimioterápicos no vaso e tecidos vizinhos ao local de sua aplicação. Em função desta toxicidade, os quimioterápicos podem ser classificados em irritantes ou vesicantes.^(4,6,10,11)

Irritantes são as drogas que provocam uma reação cutânea local, quando extravasadas, caracterizada por dor, queimação e reação inflamatória. Mesmo quando não extravasadas, o contato destas drogas com a parede dos vasos sanguíneos utilizados para infusão pode provocar dor e reação inflamatória no local da punção e ao longo do vaso.^(4,6,10,11)

Drogas vesicantes são aquelas que quando extravasadas provocam, nos tecidos com que entram em contato, irritação severa com formação de vesículas, destruição e necrose tissular, muitas vezes com comprometimento irreversível de nervos e tendões.^(4,6,10,11)

Outras reações locais imediatas ou tardias, que podem surgir mesmo quando os quimioterápicos são adequadamente infundidos, são dor, queimação, eritema, urticária, trombose venosa, fibrose venosa.^(4,6,10,11)

Reações alérgicas e *anafilaxia* também podem ocorrer durante o tratamento quimioterápico e são desagradáveis para o paciente, quando não são graves, comportando mesmo risco de vida. Devem-se, classicamente, à combinação do antígeno (alérgeno) com um anticorpo citofílico. Em geral, não se manifestam após a primeira aplicação do quimioterápico, mas sim nas subseqüentes, quando houve hipersensibilidade.^(4,6,10,11)

As reações alérgicas podem ser locais ou sistêmicas. Quando locais caracterizam-se por eritema, urticária, queimação e prurido no local da punção e ao longo do trajeto venoso. Quando sistêmicas, caracterizam-se por urticária, agitação,

náusea, hipotensão, desconforto respiratório, edema facial, cólica abdominal, prurido, eritema cutâneo, tontura, tremores, constricção do tórax e/ou laringe, e cianose.^(4,6,10,11)

Considerações Finais

Considerando-se a abrangência, profundidade e importância da temática em estudo, procuramos trazer a esta síntese as descrições e definições daqueles autores que mais consistentemente têm estudado a questão. Assim, a presente síntese consiste na exposição das idéias destes autores publicadas em livros, ratificadas por idéias de outros autores publicadas em periódicos, em estudos mais restritos.

A partir deste estudo continuamos buscando informações relativas à temática, assim como, estamos desenvolvendo um estudo de campo, através do acompanhamento de pacientes submetidas à quimioterapia para tratamento de câncer ginecológico, com a finalidade de complementar os subsídios e melhorar a assistência de enfermagem direcionada a essas pacientes.

Com este estudo, esperamos contribuir com aqueles profissionais que atuam nesta área, aprofundando e dando consistência à prática de enfermagem em oncologia clínica.

Summary

The present study is a bibliographical research that organizes updated knowledge on antineoplastics chemotherapy and their effects in order to provide elements for nursing professionals that give care to patients submit to this treatment.

Key-words: Antineoplastic Agents/adverse effects; Genital Neoplasms Female/drug therapy; Oncologic Nursing

Resumen

El presente estudio trata de una pesquisa bibliográfica, donde están reunidos y organizados conocimientos actualizados, relativos a la quimioterapia antineoplásica y sus efectos colaterales, con vistas a proveer subsidios a los profesionales de enfermería que actúan en la asistencia a pacientes submetidos a esto tratamiento.

Unitermos: Agentes Antineoplásticos/efectos adversos; Neoplasmas de los Genitales Femeninos/quimioterapia; Enfermería Oncológica

Referências Bibliográficas

1. Salvador AD. Métodos e técnicas de pesquisa bibliográfica. 11ª ed. Porto Alegre: Sulina, 1986:254.
2. Dicionário médico Blaskiston. 2ª ed. São Paulo: Andrei, s.d.: 886.
3. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria Nacional de Assistência a Saúde. Instituto Nacional do Câncer. Controle do câncer: uma proposta de integração ensino-serviço. 2ª ed. Rio de Janeiro: Pro-Onco, 1993:239.

QUIMIOTERAPIA ANTINEOPLÁSICA: REVISÃO DA LITERATURA

4. Bonassa EMA. Enfermagem em quimioterapia. São Paulo: Atheneu, 1992:277.
5. Calabresi P, Chabner BA. Quimioterapia das doenças neoplásicas. In: Goodman Gilman A. eds. As bases farmacológicas da terapêutica. 8ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1991: 799-840.
6. Woodlock TJ, Loughner JE. Farmacologia clínica dos agentes antineoplásicos. In: Rosenthal S, Carignan JR, Smith BD. Oncologia prática: cuidados com o paciente. 2ª ed. Rio de Janeiro: Revinter, 1995: 41-64.
7. Anelli TFM. Quimioterapia. In: Brentani MM, Coelho FRG, Iyeyasu H, Kowalski LP. Bases da oncologia. São Paulo: Lemar, 1998: 457-77.
8. Skeel RT. Manual de quimioterapia. 3ª ed. Rio de Janeiro: Medsi, 1993:605.
9. Anelli TFM. Princípios gerais de quimioterapia antineoplásica. In: Coelho FRG, eds. Curso básico de oncologia do Hospital A.C. Camargo. Rio de Janeiro: Medsi, 1996: 117-131.
10. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria Nacional de Assistência à Saúde. Instituto Nacional do Câncer. Coordenação de Programas de Controle do Câncer. Ações de enfermagem para o controle do câncer. Rio de Janeiro: Pro-Onco, 1995:240.
11. Bender C. Implicações da quimioterapia para a enfermagem. In: Clark JC, McGee RF. Enfermagem oncológica: um curriculum básico. 2ª ed. Porto Alegre: Artes Médicas, 1997: 335.