

REAÇÃO ANAFILÁTICA A DOXORRUBICINA – RELATO DE CASO

LETÍCIA REGINATO MARTINS¹; BIANCA BERTOLETTI²; LUIZ FERNANDO GASPAR²; ANNE SANTOS DO AMARAL³

¹Universidade Federal de Pelotas – rm.leticia@hotmail.com

²Universidade Federal de Santa Maria – bibertoletti@yahoo.com.br

²Universidade Federal de Pelotas – ljsgaspar@ibest.com.br

³Universidade Federal de Santa Maria – anne.am@hotmail.com

1. INTRODUÇÃO

O aumento nos diagnósticos de neoplasias, associado à preocupação dos proprietários com a qualidade de vida de seus animais, tem tornado a quimioterapia antineoplásica uma prática mais difundida na clínica de pequenos animais (HAHN e RICHARDSON, 1995). Dos quimioterápicos, um dos mais indicados é a doxorubicina, um antibiótico antracíclico citostático utilizado para tratamento de linfoma, osteossarcoma, hemangiossarcoma e uma variedade de carcinomas (DALECK et al., 2008). A toxicidade mais comum é gastrointestinal, com vômito, diarreia e anorexia que ocorrem de três a cinco dias após a aplicação (WITHROW, 2007). A toxicidade miocárdica é bem conhecida e eventualmente são relatados episódios de arritmia durante a aplicação (COUTO, 2006). Tem sido demonstrado que a doxorubicina causa o aumento da liberação periférica de histamina, um efeito dose-relacionado e associado à infusão rápida (SOUZA e CAMACHO, 2006). Os sinais clínicos da liberação de histamina são prurido, agitação da cabeça, urticária, eritema e vômito. Alguns oncologistas recomendam o uso de difenidramina antes da doxorubicina, apesar da eficácia não ser comprovada (DALECK et al., 2008). No Serviço de Oncologia de Pequenos Animais do Hospital Veterinário Universitário (SOPA-HVU) o protocolo de uso da doxorubicina inclui canulação venosa, infusão de solução de NaCl 0,9% e administração de doxorubicina diluída a 0,5mg/ml pelo infusor lateral do equipo, administrada por no mínimo trinta minutos. O animal é mantido sob observação e a frequência e o ritmo cardíacos são constantemente avaliados durante a aplicação. Este trabalho tem como objetivo demonstrar a importância de um treinamento prévio para capacitar veterinários e demais profissionais da área a enfrentar situações de reação anafilática como a descrita neste caso.

2. METODOLOGIA

Foi atendido no HVU-UFSM um canino, cocker, fêmea, cinco anos de idade, com queixa principal do proprietário de aumento de volume em regiões submandibulares e pré-escapulares. Ao exame físico o animal apresentava-se em bom estado corporal, hidratação normal, mucosas rosadas, temperatura de 38,6°C, e tempo de reperfusão capilar menor que 2 segundos; a frequência cardíaca era de 120 batimentos por minuto (bpm) e a respiratória 24 movimentos por minuto (mpm). Constatou-se linfadenomegalia periférica generalizada, sem outras alterações ao exame clínico. Foi realizada citologia aspirativa com agulha fina dos linfonodos, diagnosticando-se linfoma centrolástico multicêntrico.

Como terapia utilizou-se o protocolo modificado de Madison-Wiscosin curto, como segue: 1ª e 3ª semanas: sulfato de vincristina (0,7mg/m² IV); 2ª semana: ciclofosfamida (200-250mg/m² IV); 4ª semana: doxorubicina (30mg/m² IV); 5ª semana: sem quimioterápico (descanso), repetido até o total de vinte semanas. Também foi utilizada prednisona oral diária, em doses decrescentes durante quatro semanas. Para avaliar o estado geral do paciente e

detectar mielossupressão, era realizado o hemograma semanal do animal pré-quimioterapia.

A terapia ocorreu sem intercorrências inesperadas até a 19ª semana, quando o animal começou a ficar inquieto e vocalizar durante a aplicação da quarta e última dose de doxorubicina. A administração do fármaco foi interrompida imediatamente. Logo a seguir, surgiram eritema cutâneo, urticária, placas (Figura 2), angioedema (Figura 3A), edema perivulvar (Figura 3B) taquicardia e taquipneia. Como medida terapêutica imediata foram administradas prometazina 0,4mg/kg SC e dexametasona 1mg/kg IM.



FIGURA 2 – Canino, Cocker Spaniel, fêmea, cinco anos de idade, após a quarta aplicação de Cloridrato de Doxorubicina. Destaque para o angioedema facial.

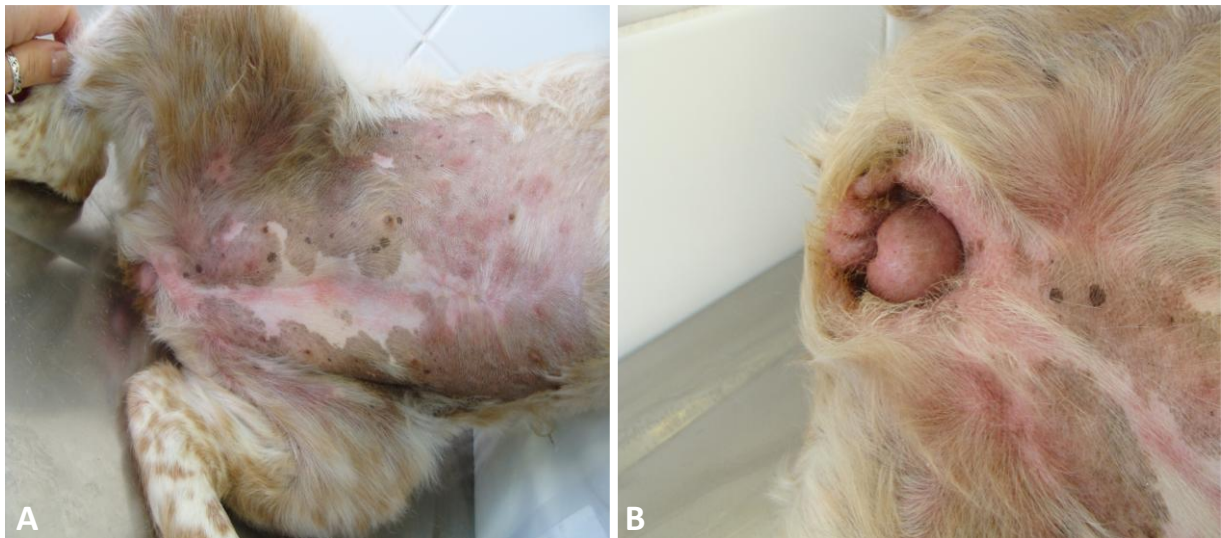


FIGURA 3 – Canino, Cocker Spaniel, fêmea, 5 anos de idade, após a quarta aplicação de cloridrato de doxorubicina. Eritema e placas abdominais (A) e edema vulvar (B) como consequência da anafilaxia.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

O sistema linfóide é composto pelos órgãos linfóides primários (timo e medula óssea) e pelos órgãos linfóides secundários: linfonodos, baço e tecidos linfóides associados à mucosa (MALT) - como as adenóides, tonsilas, placas de Peyer no intestino, dentre outros amplamente espalhados pelo organismo (JANEWAY, 2009). O linfoma ou linfossarcoma é o tumor linfóide que se origina em órgão hematopoiético sólido, como linfonodo, baço ou fígado (COUTO, 1992) e que, em cães, não tem ainda uma etiologia determinada (FIGHERA et al., 2002). Essa é a neoplasia hematopoiética mais comumente relatada em cães, perfazendo aproximadamente 90% dos casos, com prevalência anual de 24/100.000 (MOULTON, HARVEY, 1990). As células neoplásicas têm, frequentemente, características morfológicas de um dos estádios de ativação ou transformação que a célula sofre após exposição ao antígeno, ou seja, são grandes linfócitos, alguns em mitose, com núcleos duplos e nucléolos evidentes (RAPAPORT, 1990). Os linfomas caninos são, na maioria das vezes, originários de linfócitos B, ao contrário do que ocorre em felinos infectados pelo vírus da leucemia felina, nos quais os linfomas são oriundos de células T (VALLI, 1993).

O aumento da frequência de diagnósticos de neoplasias, associado à maior preocupação dos proprietários com as opções terapêuticas e a qualidade de vida de seus animais tem tornado a quimioterapia antineoplásica uma prática cada vez mais difundida na clínica de pequenos animais (HAHN, RICHARDSON, 1995). A procura por tratamento em animais com neoplasias vem aumentando e os métodos terapêuticos incluem cirurgia, radioterapia e quimioterapia. Sabe-se que a combinação dessas terapias é a maneira mais efetiva de combater os tumores malignos (MORRIS, DOBSON, 2007).

Como principal modalidade terapêutica para o câncer a ter efeitos sistêmicos, a quimioterapia é a principal abordagem para o tratamento de doenças malignas sistêmicas primárias, como o linfoma, ou metastáticas

(MOORE, FRIMBERGER, 2009). Com isso, o tratamento do câncer com quimioterápicos tem se tornado uma prática frequente na clínica de pequenos animais. Porém, devemos considerar alguns princípios básicos antes da administração de qualquer fármaco, desde a biologia do tumor até a ação e toxicidade do fármaco (HAHN, RICHARDSON, 1995). É importante estabelecer o diagnóstico definitivo, o estágio clínico da doença e a saúde geral do paciente, uma vez que a probabilidade de resultados positivos para um paciente tratado com quimioterapia depende do metabolismo do fármaco, sua eliminação e da sensibilidade do tumor ao fármaco (MOORE, FRIMBERGER, 2009).

Dos quimioterápicos utilizados, um dos mais indicados é a doxorrubicina (Figura 4), um antibiótico antracíclico citostático utilizado para tratamento de linfoma, osteossarcoma, hemangiossarcoma e uma variedade de carcinomas (DALECK et al., 2008). A toxicidade mais comum é gastrointestinal, com vômito, diarreia e anorexia que ocorrem de três a cinco dias após a aplicação (CHUN et al., 2007). A toxicidade miocárdica é bem conhecida e eventualmente são relatados episódios de arritmia durante a aplicação (COUTO, 2006; CHUN et al., 2007).



FIGURA 4 – Cloridrato de Doxorubicina liofilizado utilizado no HVU-UFSM, antes da sua diluição, mostrando a coloração laranja característica.

Tem sido demonstrado que a doxorubicina causa o aumento da liberação periférica de histamina, um efeito dose-relacionado e associado à infusão rápida (SOUZA, CAMACHO, 2006), e também um aumento secundário na liberação de catecolaminas (DOBSON et al., 2010). Os sinais clínicos da liberação de histamina são prurido, agitação da cabeça, urticária, eritema e vômito (CHUN et al., 2007; DOBSON et al., 2010). Esses efeitos parecem ser mais frequentes quando são usadas formulações genéricas do fármaco (DOBSON et al., 2010). Reações mais intensas podem levar ao desenvolvimento de hipotensão, culminando em colapso e choque (CHUN et al., 2007; NORTH, BANKS, 2009).

As reações adversas a medicamentos do tipo B não são dose-relacionadas, são difíceis de prever e, assim, difíceis de evitar. São as reações idiossincrásicas alérgicas ou por hipersensibilidade, e podem acontecer em qualquer indivíduo (MADDISON, PAGE, 2009). As reações idiossincrásicas podem ocorrer com qualquer medicamento; dentre os quimioterápicos, a L-asparaginase e a doxorubicina são os agentes mais envolvidos com o desenvolvimento de reações alérgicas (CHUN et al., 2007).

As reações alérgicas a medicamentos podem ocorrer como resultado de vários mecanismos imunológicos, incluindo a hipersensibilidade imediata (tipo I), hipersensibilidade citotóxica (tipo II), formação de complexos imunes (tipo III) e hipersensibilidade tardia (tipo IV), ou mesmo por uma combinação destes mecanismos (MADDISON, PAGE, 2008). Esses autores esclarecem que a anafilaxia aguda é associada com IgE e degranulação de mastócitos, sendo caracterizada por um ou todos os sinais clínicos seguintes: hipotensão, broncoespasmo, angioedema, urticária, eritema, prurido, edema de laringe e/ou faringe, vômito e cólica.

Alguns oncologistas recomendam o uso de difenidramina antes da doxorubicina, apesar da eficácia não ser comprovada (DALECK et al., 2008). North e Banks (2009) recomendam a utilização de clorfeniramina como medicação prévia. Entretanto, para Chun et al. (2007), somente pacientes com histórico de sinais severos de reação devem ser premedicados com difenidramina e dexametasona 20 minutos antes das próximas aplicações de doxorubicina. No Serviço de Oncologia de Pequenos Animais do Hospital Veterinário Universitário (SOPA-HVU) o protocolo de uso da doxorubicina inclui canulação venosa, infusão de solução de NaCl 0,9% e administração de doxorubicina diluída a 0,5mg/ml pelo infusor lateral do equipo, administrada por no mínimo trinta minutos. O animal é mantido sob observação e a frequência e o ritmo cardíacos são constantemente avaliados durante a aplicação. Este cuidado é importante

para evitar o extravasamento perivascular, que causa necrose acentuada, e para identificar precocemente a ocorrência de arritmias, um efeito bem conhecido no cão.

Deve-se conhecer bem os sinais clínicos da reação e agir com rapidez quando surgirem, evitando a evolução a choque anafilático. Anti-histamínicos, como a prometazina, bloqueiam os receptores de histamina teciduais, enquanto que corticoides inibem a liberação de histamina pelos mastócitos e devem ser usados inicialmente (COUTO, 2006). De acordo com Chun et al. (2007), se um paciente apresentar sinais de reação alérgica durante a aplicação de doxorubicina, esta deverá ser interrompida, seguido da aplicação de 3-4mg/kg de difenidramina intramuscular e dexametasona, 0,5-1mg/kg por via intravenosa. Outra opção terapêutica inclui a clorfeniramina, na dose de 2,5 a 10mg por via intramuscular; raramente, o uso de epinefrina pode ser necessário (NORTH, BANKS, 2009).

É importante comentar que após ocorrer a anafilaxia com o animal relatado neste caso, houve outros três pacientes que tiveram a mesma reação quando tratados com cloridrato de doxorubicina. Com essa informação podemos pensar em algum problema com o lote do medicamento, visto que em cinco anos de existência do Serviço de Oncologia de Pequenos Animais (SOPA) do HVU-UFSM nenhum caso havia sido relatado e todos os animais que tiveram essa reação usaram medicamentos do mesmo lote.

Também é importante reconhecer a diferença entre reações anafiláticas e anafilactoides (ou reações pseudoalérgicas); estas não envolvem uma base imunológica e estão geralmente associadas à aplicação intravenosa rápida de medicamentos. Como podem ser devidas à liberação inespecífica de mediadores de hipersensibilidade, também podem levar a colapso circulatório (MADDISON, PAGE, 2008).

O animal foi mantido em observação até diminuição do angioedema e dos outros sinais. A terapia instituída foi eficaz para controle da anafilaxia e o animal recebeu alta.

4. CONCLUSÕES

Reações anafiláticas (hipersensibilidade do tipo I) e anafilactoides (mediadas por complemento), apesar de incomuns em cães, podem ocorrer após o uso de material estranho ao organismo, como fármacos e vacinas. A identificação precoce dos sinais destas reações são determinantes para a adoção de medidas terapêuticas que evitem sua progressão até insuficiência respiratória, colapso circulatório e, eventualmente, óbito.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

CHUN, R.; GARRETT, L.D.; VAIL, D.M. Cancer chemotherapy. In: WITHROW, S.J.; VAIL, D.M. **Withrow and MacEwan's small animal clinical oncology**. 4.ed. Saint Louis: Saunders Elsevier, 2007. chap.11, p.163-192.

COUTO, C.G. Complicações da quimioterapia do câncer. In: NELSON, R.W.; COUTO, C.G. **Manual de medicina interna de pequenos animais**. 3.ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2006. cap.80, p.829-832.

- COUTO, C.G. Moléstias dos linfonodos e baço. In: ETTINGER, S.J. **Tratado de medicina interna veterinária**. 3.ed. São Paulo : Manole, 1992. Cap. 115, p. 2328-2348.
- DALECK C.R; DE NARDI A.B; RODASKI S. **Oncologia em cães e gatos**. São Paulo. roca, 2008 p.161-172.
- FIGHERA, R.A.; SOUZA, T.M.; BARROS, C.S.L. Linfossarcoma em cães, Revisão bibliográfica. Santa Maria: **Ciência Rural**, v. 32, n. 5, p. 895-899, 2002.
- HAHN, K.A; RICHARDSON, R.C. **Cancer chemotherapy: a veterinary handbook**. Malvern: Williams & Wilkins, 1995. p. 255.
- JANEWAY, C.A. et al. **Imunobiologia. O sistema imune na saúde e na doença**, 6.ed. Porto Alegre: Artmed, 2009. p.2-10; 304-309.
- MADDISON, J.E.; PAGE, S.W. Adverse drug reactions. In: MADDISON, J.E. **Small animal clinical pharmacology**. 2.ed. Saint Louis: Saunders Elsevier, 2008. chap.3, p.41-58.
- MOORE, A.S.; FRIMBERGER, A.E. Anticancer drugs and protocols: traditional drugs. In: BONAGURA, J.D.; TWEDT, D.C. **Kirk's current veterinary therapy XIV**. 14.ed. Saint Louis: Saunders Elsevier, 2009. chap.65, p.305-311.
- MOULTON, J.E., HARVEY, J.W. Tumors of the lymphoid and hematopoietic tissues. In: MOULTON, J.E **Tumors in domestic animals**. 3.ed. Los Angeles : University of California, 1990. chap.6, p.231-307.
- NORTH, S.; BANKS, T. Principles of chemotherapy. In: _____. **Introduction to small animal oncology**. Saint Louis: Saunders Elsevier, 2009. chap.6, p.31-43.
- RAPAPORT, S.I. Linfomas não Hodgkin. In: **Hematologia introdução**. 2.ed. São Paulo : Roca, 1990. cap.18 p.239-263.
- SOUZA, R.C.A.; CAMACHO, A.A. Neurohormonal, hemodynamic and electrocardiographic evaluations of healthy dogs receiving long-term administration of doxorubicin. **American Journal of Veterinary Research**, v.67, n.8, p.1319-1325, 2006.
- VALLI, V.E. The hematopoietic system. In: JUBB, K.V., KENNEDY, P.C., PALMER, N. **Pathology of domestic animals**. 4.ed. San Diego, 1993. v.3, cap.2. p.101-265.
- VAN ALLEN, M.I., HOYME, E., JONES K.L. Vascular pathogenesis of limb defects. Radial artery anatomy in radial aplasia. **Journal of Pediatrics**, v.101, p. 832-836. 1982.