



Extravasamento de Fármacos Citotóxicos

Maria Rui, Sara Machado, Carla Carlos, Ana Castro, Rede de Oncologia APFH



O extravasamento de um agente citotóxico deve ser considerado uma emergência médica, devendo-se atuar rapidamente para evitar complicações, que podem variar desde um edema simples (grau 1) e inchaço até necrose grave (grau 3), com impacto na segurança, qualidade de vida e eficácia, devido a atrasos na administração de tratamentos.

O tipo e a magnitude do efeito tóxico local resultante do extravasamento vão depender da natureza do fármaco (capacidade de dano tecidular), da quantidade (volume) e da concentração do fármaco extravasado, do tempo de exposição, do local onde ocorreu; e também de factores como excipientes, o pH e a osmolaridade do fármaco.

Classificação dos agentes citotóxicos de acordo com o potencial de causar dano tecidular numa situação de extravasamento:

- Vesicantes:** fármacos que causam dor, inflamação e formação de bolhas na zona da pele afetada e nas estruturas subjacentes, originando morte tecidular e necrose.
- Esfoliantes:** fármacos que causam inflamação e descamação da pele e menos frequentemente morte tecidular.
- Irritantes:** fármacos capazes de causar inflamação, irritação e dor no local de extravasamento e raramente degradação tecidular.
- Inflamatórios:** fármacos que provocam inflamação ligeira a moderada com eritema e prurido.
- Neutros:** fármacos inertes que não causam inflamação ou dano tecidular.

No caso de se verificar a ocorrência suspeita ou confirmada de extravasamento de fármaco citotóxico, devem adotar-se medidas gerais e específicas:

Medidas Gerais

- 1 • Parar a perfusão imediatamente e NÃO remover o cateter;
- 2 • Desconectar a perfusão (NÃO o cateter/agulha);
- 3 • Tentar aspirar a maior quantidade possível de fármaco do cateter com uma seringa de 10 ml;
- 4 • Evitar fazer pressão manual no local suspeito de extravasamento;
- 5 • Marcar a área afetada e fazer registo fotográfico do local;
- 6 • Remover cateter/agulha;
- 7 • Notificar médico assistente;
- 8 • Iniciar medidas específicas de acordo com a classificação do citotóxico extravasado;
- 9 • Manter elevado o membro afetado para melhorar o retorno venoso e diminuir o edema (se acesso periférico);
- 10 • Administrar tratamento analgésico prescrito ao doente, se necessário;
- 11 • Informar e instruir o doente/cuidador sobre os cuidados a ter em casa;
- 12 • Efetuar registo informático do incidente e preenchimento de evento adverso de extravasamento de citostáticos;
- 13 • Programar o acompanhamento do doente para avaliar a evolução de sintomas e identificar a necessidade de encaminhar para consultas de especialidade para evitar danos permanentes.

Medidas Específicas

Frio

Proteger a área com gaze ou pano de algodão.
Aplicar termocumulador ou compressas frias durante 15–20 min a cada 6h durante 48h.
Evitar exercer pressão sobre a área e não molhar a pele, para não macerar.

Mecanismo de Ação: A vasoconstrição local diminui a absorção de fluidos, reduz edema e desconforto.

Calor

Proteger a área com gaze ou pano de algodão.
Aplicar compressa/saco de água quente durante 15–20 min a cada 6h durante 48h.
Não aplicar calor húmido, pois poderá macerar a área.
Mecanismo de Ação: A vasodilatação aumenta a distribuição do fármaco com consequente diminuição da absorção e concentração local do fármaco. Reduz desconforto e irritação tecidular.

Hidrocortisona 1% creme

Aplicar em camada fina na zona afetada 2 vezes ao dia até desaparecimento de rubor.
Não realizar aplicação se desenvolvimento de bolhas cutâneas.
Mecanismo de Ação: Diminuir edema e inflamação.

Hialuronidase

Administrar dentro da primeira hora da ocorrência de extravasamento.
Diluir a apresentação de 150 UI e 1500 UI em 1 mL.
Administrar por via subcutânea ao redor da área afetada recorrendo a anestesia local, de acordo com a concentração:

- Concentração 1500 UI/mL: administrações de 0,1–0,2 mL;
- Concentração 150 UI/mL: administrações de 0,2–0,5 mL.

Dose máxima 1500 UI, Dose habitual: 150–450 UI.
Geralmente 5–6 administrações.
Mecanismo de Ação: Permitir a difusão e solubilização do fármaco nos tecidos subcutâneos de modo a minimizar a sua concentração local.

Dimetilsulfóxido (DMSO) 99% tópico

Aplicar topicamente em pele seca (4 gotas/10cm²) utilizando um conta-gotas, cotonete ou gaze esterilizada, sem exercer pressão, nos 10–25 minutos após ocorrência do extravasamento da área afetada.
Deixar secar ao ar. Aplicar de 6/6 horas ou 8/8 horas, no mínimo 7 dias, ou até sintomas desaparecerem.
Ao ser aplicado pode surgir sensação de queimadura, eritema e dor agravados se oclusão.
Mecanismo de Ação: Diminuir o dano tecidular aumenta a remoção de fármaco do tecido e inativa radicais livres.

Dexrazoxano (Exigências na sua manipulação/ Unidades abertas 7 dias)

Administrar como perfusão intravenosa (1–2 horas), nas primeiras 6 horas após o extravasamento, durante 3 dias consecutivos:
Dia 1 e 2: 1000mg/m² (D máx. 2000mg). Dia 3: 500 mg/m² (D máx. 1000mg). Tratamento de extravasamento de antraciclínas.
Mecanismo de Ação: Agente quelante de iões metálicos e inibidor catalítico da topoisomerase II.

KIT de Extravasamento

O Kit de extravasamento deve estar disponível nos locais de administração de quimioterapia e deve ter a seguinte constituição:

Seringas descartáveis 1mL	3
Seringas descartáveis 2mL	3
Seringas descartáveis 3mL	3
Agulhas descartáveis EV	5
Agulhas descartáveis EV	5
Bolsas térmicas de gel quente e frio	1
e arrefecimento	1
Penso hipóalérgicos	5
Luvas esterilizadas 7; 7,5	1 par de cada
Luvas para citotóxicos M	1 par
Compressas esterilizadas 10X10 cm	1 pacote de 5 unidades
Pomada de Hidrocortisona 1%	1
Hialuronidase (Hyalase®)	1 frasco 250 UI
Dimetilsulfóxido (DMSO) 99%	1 frasco 10mL
Documentação	Procedimento de atuação em situações de extravasamento com agentes citotóxicos

Procedimento de Atuação – Extravasamento de Citotóxicos

Estas medidas devem ser aplicadas pela ordem indicada na tabela, espaçando-as 30 minutos.

Fármaco	Medidas Específicas
Alcalóides da Vinca (Vincristina, Vinblastina, Vinorelbina)	Hialuronidase 1500 Unidades Internacionais/mL Sub-cutâneo (SC) + Calor
Anticorpos Monoclonais	Nenhuma
Alemtuzumab Atezolizumab Avelumab Bevacizumab Blinatumomab Carfilzomib Cetuximab Daratumumab Dinutuximab Durvalumab	
Ipilimumab Nivolumab Obinutuzumab Ofatumumab Panitumumab Pembrolizumab Pertuzumab Ramucirumab Rituximab Trastuzumab	
Antraciclínas (Dactinomicina, Danorubicina, Doxorubicina, Idarubicina)	DMSO 99% tópico + Frio (Alternativa – dexrazoxano)
Bendamustina	Frio
Bleomicina	Nenhuma
Bortezomib	Frio
Brentuximab vedotina	Frio
Cabazitaxel	Frio
Carboplatina	Frio
Carmustina	Frio
Ciclofosfamida	Nenhuma
Citarabina	Nenhuma
Cisplatina	Frio + Evitar fotoexposição da área afetada
Cladribina	Nenhuma
Dacarbazina	DMSO 99% tópico Frio
Docetaxel	Hialuronidase 1500 Unidades Internacionais/mL Sub-cutâneo (SC) ou Calor
Doxorubicina lipossómica	Frio
Eribulina	Nenhuma
Estreptozocina	Frio
Etoposido	Calor
5-Fluoracilo	Hidrocortisona tópica + Frio + Evitar fotoexposição da área afetada
Fludarabina	Nenhuma
Gemcitabina	Frio
Ifosfamida	Frio
Irinotecano	Frio
Melfalano	Frio
Metotrexato	Nenhuma
Mitomicina	DMSO 99% tópico + Frio + Evitar fotoexposição da área afetada
Mitoxantrona	DMSO 99% tópico + Frio
Nab-Paclitaxel	Hidrocortisona tópica + Frio
Nelarabina	Nenhuma
Oxaliplatina	Calor
Paclitaxel	Hialuronidase 1500 Unidades Internacionais/mL Sub-cutâneo (SC) ou Calor
Pegaspagase	Nenhuma
Pemetrexedo	Nenhuma
Pentostatina	Nenhuma
Polatuzumab vedotina	Frio
Raltitrexedo	Hidrocortisona tópica + Frio
Sacituzumab govitecano	Frio
Temsirolimus	Nenhuma
Tiotepa	Nenhuma
Topotecano	Hidrocortisona tópica + Frio
Trabectadina	Frio
Tríóxido de Arsénio	Frio
Trastuzumab deruxtecano	Frio*
Trastuzumab emtansina	Frio
Em caso de extravasamento de um fármaco que não conste no quadro anterior, contactar o Serviço Farmacêutico	
Vesicante	Esfoliante
Irritante	Inflamatório
Neutro	

*Informação de acordo com um case report onde foi referida necrose tecidular após o extravasamento (J OncPract vol 13 Issue 8 August 2017 pp555–557). As guidelines UK categorizam como neutro ou irritante.

Diagnóstico diferencial – Extravasamento e outras reações locais

O extravasamento não deve ser confundido com reações locais de hipersensibilidade, situações de irritação ou espasmo venoso ou ainda com situações de tromboflebite.

Características	Reação “Flare”	Irritação venosa	Espasmo venoso	Extravasamento
Sintomas presentes	Manchas pruriginosas ou urticária; dor e ardor incomum	Desconforto e sensação de aperto	Parede muscular do vaso sanguíneo em espasmo	Dor e sensação de ardor são comuns no local de punção; sensação de picada pode ocorrer
Coloração	Faixa vermelha, manchas ou eritema ao longo da veia	Eritema ou descoloração escura ao longo da veia		Eritema à volta da área do cateter ou à volta do local da punção
Tempo	Habitualmente aparece subitamente e desaparece em 30–90 minutos	Habitualmente aparece em alguns minutos depois da injeção	Habitualmente aparece logo depois da injeção	Sintomas começam a aparecer depois da injeção
Edema	Improvável	Improvável		Ocorre frequentemente; não desaparece durante vários dias
Retorno venoso	Presente, mas nem sempre intacto	Presente, mas nem sempre intacto	Muitas vezes ausente	Ausente ou lento