

# ANESTESIA E QUIMIOTERAPIA NO PACIENTE COM CÂNCER

*Anesthesia and chemotherapy in cancer patients*

GERALDO ROLIM RODRIGUES JÚNIOR<sup>1</sup> FRANCISCO JUAREZ FILHO<sup>1</sup>

*Cresce o número de pacientes em uso de quimioterápicos, que são submetidos a variadas cirurgias, eletivas ou de emergência.*

*O anestesiológista deve ser capaz de compreender o mecanismo de ação destas drogas, por causa da multiplicidade de seus efeitos colaterais e interações com anestésicos, que podem causar um aumento no potencial de morbidade e mortalidade dos procedimentos anestésico-cirúrgicos.*

*As diversas classes de drogas comumente usadas na quimioterapia exibem efeitos tóxicos em vários sistemas orgânicos, principalmente cardiovascular, pulmonar e renal. Dentre as mais tóxicas, destacam-se os antibióticos. Por conseguinte, um manuseio pré, intra e pós-operatório cuidadoso, deve prover um elevado nível de segurança para esta categoria especial de pacientes.*

**Unitermos:** Anestesia - quimioterapia - complicações.

Quimioterapia - câncer - anestesia.

**Keywords:** Anesthesia - chemotherapy - complications.

Chemotherapy - cancer - anesthesia.

Departamento de Anestesiologia - Hospital A. C. Camargo -  
Fundação Antonio Prudente - São Paulo.

1- Médico Titular do Departamento.

## Introdução

Em 1865 foi introduzida uma das primeiras drogas efetivas para tratamento de doenças malignas e leucemias, o arsenato de potássio (20). Desde então, o arsenal terapêutico em oncologia teve um crescimento significativo, principalmente nos últimos 30 anos.

Após a introdução dos agentes alquilantes em 1940, surgiram os primeiros antineoplásicos da era moderna da quimioterapia. Vários outros agentes se somaram, tornando-os um tratamento primário em alguns tipos de câncer ou terapia adjuvante a cirurgia e radioterapia (6).

Com a elaboração de esquemas terapêuticos cada vez mais efetivos, houve um aumento na sobrevivência dos enfermos. Isto fez crescer o número de pacientes em uso de quimioterápicos, que são submetidos a diversas cirurgias, eletivas ou de emergência. Portanto, o anestesiológista deve estar familiarizado com o mecanismo de ação destas drogas, suas interações com anestésicos e toxicidade. Este conhecimento torna o anestesiológista capaz de mensurar pos-

Endereço para correspondência: Hospital A. C. Camargo  
Depto de Anestesiologia - R. Professor Antonio Prudente, 211 -  
CEP 01509-010 - São Paulo - SP.

síveis danos orgânicos causados pelos diversos fármacos e suas associações.

### **Interação entre anestésicos e antineoplásicos**

As drogas amiúde usadas para tratamento de pacientes com tumores malignos são classificadas de acordo com seus mecanismos de ação. Estes quimioterápicos incluem agentes alquilantes, alcalóides da vinca, antimetabólicos, anti-bióticos, produtos sintéticos e outros.

### **Agentes alquilantes**

Neste grupo estão incluídos algumas das primeiras drogas usadas com sucesso no tratamento do câncer, empregadas por suas atividades antineoplásicas e imunossupressoras (1). Estes agentes provocam depressão da medula óssea, trombocitopenia, alopecia, cistite hemorrágica, náuseas e vômitos. As mais freqüentemente utilizadas são bussulfan, ciclofosfamida, melfalan, clorambucil, mecloretamina e tiotepa. Têm espectro de ação para linfoma, carcinoma do ovário e da mama, melanoma e mieloma múltiplo. Suas propriedades terapêuticas e seus efeitos tóxicos estão relacionados às suas ações de interferência, por ligações covalentes com o DNA, durante a mitose em células que proliferam rapidamente.

Os variados efeitos colaterais debilitam sobremaneira o paciente, aumentando o risco de ato anestésico-cirúrgico. A retenção de água provocada pela ciclofosfamida nos túbulos renais pode levar a hiponatremia e até ao coma se detectada tardiamente. Cistite hemorrágica grave leva à anemia, tornando necessárias transfusões sangüíneas. Bussulfan, clorambucil, melfalan, estão associados a toxicidade pulmonar, mas felizmente pneumonite e fibrose pulmonar são complicações raras (13, 17, 18, 19).

Outra complicação potencialmente grave está ligada à rápida destruição tumoral, em tumores sensíveis, causando um aumento na produção de purina e pirimidina, levando a nefropatia por ácido úrico. Sua prevenção se faz por meio de fluidos intravenosos, alcalinização da urina e alopurinol (20).

A atenção do anestesiológista deve estar voltada àqueles que receberam mecloretamina, ciclofosfamida e tiotepa, pois estes agentes têm o potencial de inibir a síntese da colinesterase plasmática, resultando em prolongamento da resposta a succinilcolina em alguns pacientes. Alguns autores recomendam o uso do estimulador de nervos antes da administração de agentes adespolarizantes (11, 25).

### **Alcalóides da vinca**

Primeiramente estudados como hipoglicemiantes, os pro-

dutores naturais derivados da vinca rósea mostraram-se citotóxicos e depressores da medula óssea. Vincristina e Vinblastina, sob a forma de sulfato, são os representantes desta classe de quimioterápicos. Suas atividades citotóxicas ocorrem devido à habilidade de ligarem-se em proteínas críticas dos microtúbulos, interrompendo a mitose na fase de metáfase (3). Têm utilidade clínica no tratamento em algumas leucemias, linfomas, sarcomas e carcinoma do testículo.

Os alcalóides da vinca são associados a efeitos tóxicos para o sistema nervoso e mielossupressão. Toxicidade neurológica aparece como encefalopatia progressiva, especialmente em pacientes idosos ou com problemas neuromusculares pré-existent. Neuropatia motora periférica e sensorial são as mais comuns. Tais pacientes desenvolvem parestesias, perdas dos reflexos profundos, ataxia, pé caído e disfunção do SNA (20).

Os anestesiológistas devem estar atentos ao aumento do potássio sérico após administração de succinilcolina, pois ocorre perda muscular severa nestes pacientes. Existe também a possibilidade de ocorrer a síndrome da secreção inadequada de ADH causada pela vincristina, causando diminuição da diurese e hiponatremia dilucional (15).

### **Antimetabólicos**

Estes quimioterápicos, em geral, têm estruturas semelhantes aos metabólicos normais necessários para função e duplicação celular. Portanto, interferem com o processo celular habitual, inibindo enzimas e provocando a síntese de moléculas deformadas e não-funcionais (6).

Metotrexate, fluoracil (5-FU) e citarabina (ARA-C) têm como alvo a proliferação celular da medula óssea e células epiteliais gastrintestinais, sendo utilizadas em sarcomas, alguns tipos de leucemias, carcinomas pulmonares e gastrintestinais.

As complicações principais estão associadas a supressão medular, além de severa diarreia, náuseas e vômitos. ARA-C e 5-FU provocam ulcerações superficiais, enterite hemorrágica e perfurações intestinais (20). Metotrexate, antagonista do ácido fólico, causa necrose tubular renal, manifestada por elevação da creatinina e queda no débito urinário (24). Quando no início do tratamento com altas doses de metotrexate, deve-se alcalinizar a urina e ficar atento à hidratação.

Estes agentes estão associados a hepatotoxicidade manifestada por aumentos das enzimas, que retornam ao normal após o tratamento e aumento da pressão intracraniana (PICC), quando seu uso é intratecal (6). Portanto, é prudente que o anestesiológista considere estas complicações ao avaliar tais pacientes, particularmente se a terapêutica está em andamento ou recém-terminada.

### Antibióticos

Os agentes utilizados na prática clínica são derivados de certos fungos (*Streptomyces*) presentes no solo e estão entre os mais potentes e tóxicos quimioterápicos existentes. Representados por bleomicina, mitomicina, mitramicina e as antraciclina (adriamicina e daunorrubicina), devem sua atividade à formação de complexos relativamente estáveis com DNA, paralisando sua atividade ou inibindo a síntese de RNA (8, 20, 23).

Adriamicina e daunorrubicina são semelhantes e altamente tóxicas. São metabolizadas no fígado em cerca de 40%, deste modo qualquer comprometimento da função hepática aumenta a toxicidade (20). Linfomas e tumores sólidos como os de mama, pulmão, tireóide e ovário são seus alvos terapêuticos.

Depressão da medula óssea e cardiotoxicidade são fatores limitantes (6, 20). A forma aguda de cardiotoxicidade não está relacionada com a dose e ocorre após horas ou dias do início do tratamento. Dois tipos de efeitos cardíacos são relatados no uso da adriamicina, falência da bomba devido redução da contratilidade e anormalidades transitórias e inespecíficas no eletrocardiograma (6, 20) com aumento na incidência de taquiarritmias supraventriculares, bloqueios e arritmias ventriculares (10). Alguns pacientes apresentam diminuição aguda da fração de ejeção 24 a 48 horas após administração da droga, antecedendo a insuficiência cardíaca congestiva. A forma crônica é uma cardiomiopatia dose-dependente, que leva de 2% a 10% dos pacientes à insuficiência cardíaca, sendo irreversível em cerca de 59% dos pacientes e pode ser diagnosticada por biópsia endocárdica (6).

Acreditava-se que a mitomicina tinha na mielossupressão o único efeito colateral importante, entretanto vários relatos mostraram a incidência de pneumonia intersticial semelhante à causada pela bleomicina (5, 6), podendo progredir rapidamente para fibrose letal por falência respiratória. Porém, a fibrose responde à terapêutica com altas doses de esteróides se diagnosticada e tratada no início (4).

Diátese hemorrágica fatal ocorre em 1% a 5% dos pacientes tratados com mitramicina (20), droga extremamente tóxica ao trato gastrointestinal e medula óssea. O anestesista deve observar os níveis séricos de cálcio e potássio que podem estar diminuídos durante o tratamento com a mitramicina (6, 20). Esta droga também pode causar disfunção hepatorenal (11).

A bleomicina tem mecanismo de ação relacionado a sua habilidade de fragmentar o DNA. Reações dermatológicas são os efeitos colaterais mais freqüentes, ocorrendo em 45% dos pacientes (20). Entretanto, sua complicação mais importante está ligada ao aparecimento da síndrome do des-

conforto respiratório do adulto (SDRA), em pacientes que se submetem a anestesia geral (9, 10), que está implicada no uso de altas concentrações de oxigênio durante a cirurgia e no período pós-operatório imediato. Chegou-se a questionar a prudência em anestesiá-los tais pacientes (16).

Um trabalho retrospectivo (10) relatou morte pós-operatória, por insuficiência respiratória, em cinco pacientes consecutivos tratados com bleomicina. Os mesmos autores, utilizando a mesma técnica anestésica, limitando a concentração de oxigênio de 22% a 25% no pré-operatório e repondo sangue (mais colóides e menos cristalóides), não observaram nenhum óbito em 12 pacientes (10). Foi postulado que a bleomicina causa lesões alveolares e formação da membrana hialina, semelhante à que ocorre decorrente da toxicidade de oxigênio, indicando possível relação sinérgica entre bleomicina e oxigênio (9, 21).

No entanto, um estudo retrospectivo mais atual, observou que 13 de um total de 16 pacientes receberam concentrações inspiradas entre 37% a 45% e não desenvolveram insuficiência respiratória no pós-operatório (12).

De acordo com tais dados, faz-se prudente manter a concentração inspirada de oxigênio no menor nível possível, que forneça oxigenação tecidual adequada e, no caso de dúvidas, consultar um especialista antes de realizar o ato anestésico (16).

### Produtos sintéticos e nitrosuréis

O efeito citostático da cisplatina, um produto sintético, pode causar toxicidade em cerca de 30% dos pacientes (6, 20). Complicações conhecidas são neuropatias periféricas, mielossupressão e lesão tubular renal.

Hidratação vigorosa e uso de manitol horas antes do uso de cisplatina são indicados. A diminuição da função tubular é relacionada com a dose ocorrendo na segunda semana de tratamento (6). Náuseas e vômitos estão presentes em quase todos os pacientes. O uso de aminoglicosídeos concomitante aumenta o risco de desenvolver lesão renal. As lesões nos túbulos distais e ductos coletores causam redução no fluxo sanguíneo e na velocidade de filtração glomerular, provocando perda de potássio e magnésio. A perda de magnésio pode levar a tetania sintomática (6). Na evolução pré-operatória e intraoperatória desses pacientes, o balanço hidroeletrólítico merece especial atenção, bem como a perfusão renal.

Manitol é o fármaco de escolha para manter adequada a diurese e estabilizar o volume intravascular. Agentes anestésicos que têm potencial nefrotóxico devem ser evitados, como enflurano e desflurano.

As nitrosuréis devem sua atividade da alcalinização e

carboxilação de ácidos nucleicos. Estreptozocina é uma droga deste grupo que causa toxicidade renal e hepática em 67% dos casos (20). Falência renal foi a causa de pelo menos cinco mortes, em pacientes fazendo uso desta droga, segundo um relato (2). Esta droga pode causar hipoinsulinismo, devido a destruição seletiva das células beta-pancreáticas (20). Toxicidade pulmonar e fibrose devem estar relacionadas com este mecanismo de alcalinização (7, 14, 22).

### Conclusão

Devido à sua toxicidade para os diversos sistemas orgâ-

nicos, a quimioterapia antineoplásica permanece como um fator de risco importante para a realização de anestésias em pacientes que recebem tais drogas.

Portanto, faz-se necessário extrema cautela na escolha da técnica anestésica e principalmente no preparo pré-operatório. A avaliação pré-operatória deve incluir meticulosa investigação do impacto dos quimioterápicos sobre órgãos e sistemas, com especial referência à mensuração das reservas cardíaca e pulmonar.

O diagnóstico precoce de possíveis danos orgânicos garantirá uma anestesia segura e um pós-operatório sem complicações graves.

### Summary

*There is a increased number of cancer chemotherapy patients who undergo elective and emergency surgery. The anesthesiologist must be able to understand the mechanism of action of these drugs, because of the multiplicity of side effects and anesthetic interactions they can cause an increase on the morbidity and mortality rates in patients submitted to cancer surgery.*

*Several classes of drugs currently used in chemotherapy cause toxic effects in several organic systems, especially on cardiovascular, pulmonary and renal. Antibiotics are one of the more toxic chemotherapeutic agents. Therefore a careful preoperative, intraoperative and postoperative management should provide maximum level of safety for this category of patients.*

### Referências bibliográficas

- 1- ADAMSON, R. H. - *Metabolism of anticancer agents in man*. Ann NY Acad Sci, 179:432-41, 1971.
- 2- BRODER, L. E. & CARTER, S. K. - *Pancreatic islet cell carcinoma. II. Results of therapy with streptozotocin in 52 patients*. Ann Intern Med, 79:108-18, 1973.
- 3- BUCHER, N. L. R. - *Microtubules*. N Engl J Med, 287:195, 1972.
- 4- CHANG, A. Y. C.; KUEBLER, J. P. & PANDYA, K. J. - *Pulmonary toxicity induced by mitomycin is highly responsive to glucocorticoids*. Cancer, 57:2285-90, 1986.
- 5- CHUNG, F. - *Cancer, chemotherapy and anaesthesia*. Can Anaesth Soc J, 29:364-71, 1982.
- 6- DESIDERIO, D. P. - *Anesthetic-antineoplastic drug interactions*. Seminars in Anesthesia, 12:68-73, 1993.
- 7- DURANT, J. R.; NONGARD, M. J. & MURAD, T. M. - *Pulmonary toxicity associated with bischloroethyl-nitrosourea*. Ann Intern Med, 90:191-94, 1979.
- 8- GINSBERG, S. J. & COMIS, R. L. - *The pulmonary toxicity of antineoplastic agents*. Sem Oncol, 9:34-51, 1982.
- 9- GOLDINER, P. L. & SHAMSI, A. - *Bleomycin-oxygen interaction*. Seminars in Anesthesia, 12:79-82, 1993.
- 10- GOLDINER, P. L.; CARLON, G. C. & CVITKOVIC, E. - *Factors influencing postoperative morbidity and mortality in patients treated with bleomycin*. Br Med J, 1:1664, 1978.
- 11- GRUMAN, G. M. - *Prolonged apnea after succinylcholine in a case treated with cytostatics for cancer*. Anesth Analg, 51:761-5, 1972.
- 12- LAMANTIA, K. R.; GLICK, J. H. & MARSHALL, B. E. - *Supplemental oxygen does not cause respiratory failure in bleomycin-treated surgical patients*. Anesthesiology, 60:65, 1984.
- 13- MARK, G. J.; LEHIMGMAR-ZADEH, A. & RASGSDALE, B. D. - *Cyclophosphamide pneumonitis*. Thorax, 33:89-93, 1978.
- 14- PATTEN, G. A.; BILLI, J. E. & ROTMAN, H. H. - *Rapidly progressive, fatal pulmonary fibrosis induced by carmustine*. JAMA, 244:687-8, 1980.
- 15- ROBERTSON, G. L.; BHOOPALAM, N. & ZELKOWITZ, L. - *Vincristine neurotoxicity and abnormal secretion of antidiuretic hormone*. Arch Intern Med, 132:717-20, 1973.
- 16- ROIZEN, M. F. - *Implicações anestésicas das doenças concomitantes*. In: Miller, R. D. - *Anesthesia*. 3. ed. São Paulo, Artes Médicas, 1993, p. 793-893.
- 17- ROSENOW, E. C. III - *The spectrum of drug induced pulmonary disease*. Ann Intern Med, 77:977-91, 1972.
- 18- SCHEIN, P. S. & WINOKUR, S. H. - *Immunosuppressive and cytotoxic chemotherapy: long term complications*. Ann Intern Med, 82:84-95, 1975.
- 19- SCULLY, R. E.; GALBADINI, J. J. & McNEELY, B. U. - *Case records of the Massachusetts General Hospital: weekly clinicopathological exercises, case*. N Engl J Med, 298:1014-21, 1978.
- 20- SELVIN, B. L. - *Cancer chemotherapy: Implications for the anesthesiologist*. Anesth Analg, 60:425-33, 1981.
- 21- SINGER, M. M.; WRIGHT, R. & STANLEY, L. K. - *Oxygen toxicity in man: a prospective study in patients after open-heart surgery*. N Engl J Med, 283:1473, 1970.
- 22- SWEET, D. L. - *Pulmonary effects of carmustine (BNCU)*. Ann Intern Med, 91:132, 1979.
- 23- VON HOFF, D. D.; ROSENCWEIG, M. & PICCAT, M. - *The cardiotoxicity of anticancer agents*. Sem Oncol, 9:23-33, 1982.
- 24- WEISS, R. B. & MUGGIA, F. M. - *Cytotoxic drug-induced pulmonary disease: update 1980*. Am J Med, 68:259-66, 1980.
- 25- ZIGMOND, E. K. & ROBINS, G. - *The effects of a series of anticancer drugs on plasma cholinesterase activity*. Can Anaesth Soc J, 9:75-82, 1972.