

## **Erupção Eritematosa Supravenosa Persistente (PSEE): Uma revisão de escopo sobre um efeito adverso relacionado a infusão de Docetaxel**

**Persistent Supravenous Erythematous Eruption (PSEE): A scoping review on an adverse effect related to Docetaxel infusion**

**Erupción eritematosa supravenosa persistente (PSEE): una revisión de alcance sobre un efecto adverso relacionado con la infusión de docetaxel**

Recebido: 11/03/2022 | Revisado: 20/03/2022 | Aceito: 28/03/2022 | Publicado: 03/04/2022

**Aurilio Sergio Araujo Viana**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1869-9975>

Instituto Nacional do Câncer, Brasil

E-mail: [aurilioviana1@gmail.com](mailto:aurilioviana1@gmail.com)

**Lívia Márcia Vidal Pires**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6223-9477>

Instituto Nacional do Câncer, Brasil

E-mail: [enfaliviavidal@yahoo.com.br](mailto:enfaliviavidal@yahoo.com.br)

### **Resumo**

**Objetivos:** Identificar e sintetizar evidências científicas acerca da Erupção Eritematosa Supravenosa Persistente (PSEE), a fim de caracterizá-la e prover subsídio à prática clínica na diferenciação entre esse evento e o extravasamento por Docetaxel. **Métodos:** scoping review, conforme Joanna Briggs Institute. A estratégia PCC foi utilizada para formular a questão de pesquisa. Realizou-se pesquisa em quatro bases de dados eletrônicas: PubMed, Embase, CINAHL e BVS/IBECS. A coleta de dados ocorreu de fevereiro a maio de 2021, visando um recorte temporal dos últimos 10 anos. Os dados extraídos dos artigos selecionados foram analisados e sintetizados de forma narrativa. **Resultados:** foram recuperados um total de 474 registros e mantidos 7 estudos para a revisão. A maioria das publicações (4) eram do tipo relato de caso, sendo possível dispor as informações principais, extraídas, em forma de quadros e categorização destas em: Possíveis causas da PSEE; Fisiopatologia da PSEE; Caracterização do quadro; Medidas de prevenção; Manejo da PSEE. **Conclusões:** Evidências levantadas acerca da PSEE possibilitaram sua caracterização e diferenciação com relação ao extravasamento, com possibilidade de nortear manejo correto e cuidado mais assertivo da enfermagem e demais componentes da equipe de saúde a uma toxicidade inerente ao tratamento quimioterápico.

**Palavras-chave:** Antineoplásicos; Toxicidade; Enfermagem oncológica; Docetaxel.

### **Abstract**

**Objectives:** To identify and synthesize scientific evidence about Persistent Supravenous Erythematous Eruption (PSEE), in order to characterize it and provide support to clinical practice in differentiating this event from Docetaxel extravasation. **Methods:** scoping review, according to Joanna Briggs Institute. The PCC strategy was used to formulate the research question. Research was carried out in four electronic databases: PubMed, Embase, CINAHL and VHL/IBECS. Data collection took place from February to May 2021, aiming at a time frame of the last 10 years. The data extracted from the selected articles were analyzed and synthesized in a narrative way. **Results:** a total of 474 records were retrieved and 7 studies were kept for review. Most of the publications (4) were of the case report type, being possible to have the main information, extracted, in the form of tables and categorization of these in: Possible causes of PSEE; PSEE pathophysiology; Frame characterization; Prevention measures; Management of PSEE. **Conclusions:** Evidence raised about PSEE allowed its characterization and differentiation in relation to extravasation, with the possibility of guiding correct management and more assertive care of nursing and other components of the health team to a toxicity inherent to the chemotherapy treatment.

**Keywords:** Antineoplastics; Toxicity; Nursing oncology; Docetaxel.

### **Resumen**

**Objetivos:** Identificar y sintetizar la evidencia científica sobre la Erupción Eritematosa Supravenosa Persistente (PSEE), con el fin de caracterizarla y brindar apoyo a la práctica clínica para diferenciar este evento de la extravasación de Docetaxel. **Métodos:** revisión de alcance, según el Instituto Joanna Briggs. Se utilizó la estrategia PCC para formular la pregunta de investigación. La investigación se realizó en cuatro bases de datos electrónicas: PubMed, Embase, CINAHL y BVS/IBECS. La recolección de datos se llevó a cabo de febrero a mayo de 2021, con el objetivo de un período de tiempo de los últimos 10 años. Los datos extraídos de los artículos seleccionados fueron analizados y sintetizados de forma narrativa. **Resultados:** se recuperaron un total de 474 registros y se conservaron 7 estudios para su revisión. La

mayoría de las publicaciones (4) fueron del tipo reporte de caso, pudiendo tener la información principal, extraída, en forma de tablas y categorización de estas en: Posibles causas del PSEE; fisiopatología del PSEE; Caracterización del cuadro; Medidas de prevención; Gestión del PSEE. Conclusiones: Las evidencias surgidas sobre el PSEE permitieron su caracterización y diferenciación en relación a la extravasación, con la posibilidad de orientar un correcto manejo y cuidados más asertivos de enfermería y otros componentes del equipo de salud ante una toxicidad inherente al tratamiento quimioterápico.

**Palabras clave:** Antineoplásicos; Toxicidad; Enfermería oncológica; Docetaxel.

## 1. Introdução

Diante de inúmeras abordagens terapêuticas para os mais diversos tipos de neoplasias, a quimioterapia destaca-se como o método mais utilizado, devido à alta incidência de indução da remissão e ao aumento da sobrevida de pacientes em estágios avançados da doença, constituindo-se como um dos pilares do tratamento combinado ofertado a muitos pacientes com câncer (Faria & Fagundes, 2020).

Desde o seu desenvolvimento para fins de tratamento oncológico, nas décadas de 1950 e 1960, um dos principais obstáculos enfrentados pelos pacientes foi a toxicidade causada pelos agentes antineoplásicos (Souza, 2020).

Com o refinamento de estudos e tecnologias farmacológicas, as toxicidades sistêmicas enfrentaram uma melhora importante (Cury-Martins et al., 2020). A compreensão cada vez mais descritiva de cada etapa do ciclo celular e de seus arranjos moleculares, além do desenvolvimento de estratégias que individualizem o tratamento, pautadas na cinética e na imunologia tumoral, representam os maiores avanços atuais, no enfrentamento da toxicidade de regimes quimioterápicos clássicos. Porém, a toxicidade causada pela quimioterapia ainda se caracteriza como um grande desafio (Fuchs & Wannmacher, 2017).

Com a administração de quimioterápicos ocorrendo majoritariamente por via intravenosa (Faria & Fagundes, 2020), a rede venosa e o tecido cutâneo adjacente se tornam extremamente susceptíveis a essa toxicidade e efeitos adversos, frequentemente dermatológicos (EADs), que causam sintomas desagradáveis, podendo ser desfigurantes, gerando impacto negativo na qualidade de vida dos pacientes e muitas vezes levando a redução de dose ou até mesmo a interrupção da terapia oncológica, com impacto no prognóstico da doença (Cury-Martins et al., 2020).

Dentre os diversos agentes antineoplásicos existentes, o Docetaxel é um dos mais amplamente prescritos na terapêutica quimioterápica, pois tem sua eficácia comprovada no tratamento de diversos tipos tumorais, além de ser altamente eficaz tanto como monoterapia quanto em combinação (Elm'hadi et al., 2016).

Trata-se de um análogo semi-sintético, obtido a partir da árvore de teixo *taxus baccata* que age, promovendo a polimerização da tubulina em microtúbulos intracelulares estáveis, interrompendo assim a mitose e eventualmente induzindo a morte celular (Sibaud et al., 2016).

A administração deste agente pode desencadear diversos efeitos adversos, porém, mais comumente descreve-se neutropenia e mucosite. No entanto, a toxicidade cutânea apresenta uma alta incidência, com manifestações clínicas observadas em cerca de 65% das infusões e inclui alopecia, reações de hipersensibilidade locais, erupção eritematosa supravenosa persistente, alterações ungueais, reações de esclerodermia e outros (Fernandes & Felix, 2015).

A maioria dos pacientes tratados com Docetaxel apresentam EADs e, habitualmente, estes eventos são subnotificados e não verificados sistematicamente, o que incorre em baixa descrição e, não obstante, incipiência de estudos mais robustos acerca desse fenômeno. A maioria dos dados encontrados na literatura são derivados de relatos de casos e/ou séries de casos muito curtos (Sibaud et al., 2016).

As manifestações cutâneas no trajeto venoso ocorridas após a infusão de Docetaxel, isolado ou combinado, têm relatos escassos ou inexistentes na literatura o que pode torna-las mal compreendidas ou desconhecidas aos profissionais de saúde.

Alguns termos já são mapeados em literatura a fim de denominar estas manifestações cutâneas características ao trajeto venoso por onde se infundiu Docetaxel. São eles, em sua livre tradução: Erupção Eritematosa Supravenosa Persistente - PSEE;

Erupção Hiperpigmentada Supravenosa Serpiginosa Persistente - PSSHE/Hiperpigmentação Supravenosa Serpiginosa Persistente; Hiperpigmentação Supravenosa Serpiginosa – SSH (Ghosh et al., 2011).

A SSH foi descrita como manifestação da hiperpigmentação da pele sobrejacente à infusão de 5-Fluorouracila, enquanto a PSEE e a PSSHE foram empregadas para descrever manifestações cutâneas subjacentes ao trajeto venoso periférico para infusão de outros fármacos (Das et al., 2015).

Embora sejam condições semelhantes, a PSSHE e a PSEE parecem diferir da SSH no caráter persistente e eritematoso; sendo todas, porém, benignas e autolimitadas. Primariamente, PSSHE e PSEE se apresentam como estrias vermelhas no trajeto venoso em que o quimioterápico foi infundido, seguido por erupção cutânea e hiperpigmentação (Ghosh et al., 2011).

A etiologia desta manifestação ainda não é muito clara, porém acredita-se que o quimioterápico gere uma citotoxicidade direta no endotélio vascular, aumentando sua permeabilidade e contribuindo para a passagem, de maneira passiva, do medicamento para fora do vaso, produzindo um efeito tóxico ao longo do trajeto venoso (Fernandes & Felix, 2015) se difere do extravasamento, que, por definição, é a saída não intencional do antineoplásico do espaço vascular ou instilação, que atinge o espaço perivascular e/ou tecidos circunjacentes (Jackson-Rose et al., 2017).

Cabe ressaltar que a compreensão da diferença entre estes dois fenômenos é muito importante pois, usualmente, diante da ocorrência de PSEE, denomina-se o evento de "extravasamento tardio", contudo, essa manifestação extrapola o conceito de extravasamento.

Essa diferenciação é especialmente importante aos enfermeiros que atuam nos Serviços de Terapia Antineoplásica (STA), por operacionalizarem o cuidado a pacientes em vigência de tratamento quimioterápico, identificarem e manejarem sinais e sintomas de variadas toxicidades, associadas ao tratamento. Se determinado evento é confundido ou associado equivocadamente a uma condição já conhecida, apoiada na similaridade e através de conclusões pautadas no senso comum, há o risco de uma avaliação incorreta, com assistência ineficaz.

Mesmo sendo a PSEE uma condição benigna e autolimitada, esta manifestação, decorrente da infusão de Docetaxel pode ser extremamente desconfortável, apresentando inflamação e eritema, acompanhado por queimação e/ou prurido, além da hiperpigmentação no trajeto venoso, gerando implicações estéticas na autoimagem dos pacientes (Das et al., 2015; Sibaud et al., 2016).

Nesse sentido, este estudo tem como objetivo identificar e sintetizar evidências científicas acerca da Erupção Eritematosa Supravenosa Persistente (PSEE), a fim de caracterizá-la e prover subsídio à prática clínica na diferenciação entre esse evento e o extravasamento por Docetaxel.

## 2. Metodologia

Trata-se de uma revisão de escopo, conforme o método de revisão proposto pelo *Joanna Briggs Institute - JBI* (2020). Este tipo de revisão tem como objetivo mapear conceitos que sustentam uma determinada área do conhecimento, com diversos tipos de fontes disponíveis e com base numa abrangente cobertura da literatura, para identificar lacunas de pesquisa na literatura existente (Arksey & O'Malley, 2005). A estratégia PCC foi utilizada para formular a questão de pesquisa e orientar a busca. Nesse acrônimo, P, refere-se à População - pacientes oncológicos; C, propõe o Conceito - Erupção Eritematosa Supravenosa Persistente (PSEE) e C, fala a favor do contexto - infusão de Docetaxel. A partir do delineamento da estratégia PCC, tem-se a seguinte pergunta de pesquisa: Quais as características associadas à " Erupção Eritematosa Supravenosa Persistente" (PSEE) relacionada infusão de Docetaxel em pacientes oncológicos e a diferença entre esta e o extravasamento?

A etapa seguinte se deu pela busca bibliográfica de evidências, no período compreendido entre fevereiro a maio de 2021, através da seleção de descritores controlados e não controlados, nas seguintes bases de dados: PubMed, Embase, CINAHL e BVS/IBECS.

Foram relacionados os descritores *Docetaxel*, *Skin Manifestations*, *Phlebitis*, *Capillary Permeability* e termos livres sinônimos, com o objetivo de responder à pergunta de pesquisa proposta no presente estudo (Quadro 1). Para identificação dos descritores foram consultados os vocabulários controlados da área da saúde DeCs (Descritores em Ciências da Saúde), MeSH (*Medical Subject Headings*) e Emtree. Optou-se pela aplicação de um filtro de idiomas (português, inglês e espanhol), para excluir idiomas não considerados na leitura de texto completo, e um recorte temporal para recuperar apenas artigos publicados nos últimos 10 anos, de 2011 a maio de 2021.

A fim de aumentar o espectro de alcance das publicações que atendessem à temática, beneficiando-se dos operadores booleanos para correlacionar os respectivos descritores, emergiu o seguinte localizador bibliográfico, devidamente adaptado de acordo com a base de dados pesquisada.

#### Quadro 1 - Descritores utilizados na busca.

```
((((Docetaxel[mj] OR Docetaxel[tiab] OR Taxotere[tiab] OR RP 56976[tiab] OR N-Debenzoyl-N-tert-butoxycarbonyl-10-deacetyltaoxol[tiab] OR NSC 628503[tiab]) AND (Skin Manifestations[mj] OR Skin Manifestation*[tiab] OR Erythema*[tiab] OR Skin Reaction*[tiab] OR Cutaneous Reaction*[tiab] OR Supra venous Hyperpigmentation[tiab] OR Flagellate Hyperpigmentation[tiab] OR Phlebitis[mj] OR Phlebiti*[tiab] OR Skin Toxicit*[tiab] OR Allergic Reaction*[tiab] OR Venous Mapping[tiab] OR Osmolarity[tiab] OR Vascular Permeabilit*[tiab] OR Capillary Permeability[mj] OR Capillary Permeabilit*[tiab] OR PH[tiab])) AND (Drug Therapy[mh] OR Drug Therap*[tiab] OR Chemotherap*[tiab])) AND (English[lang] OR Portuguese[lang] OR Spanish[lang]) AND ("2011/03/17"[PDAT] : "2021/03/17"[PDAT])).
```

Fonte: Autores.

Foram considerados para esta revisão, estudos de abordagem quantitativa, qualitativa e quantiqualitativa; estudos primários; revisões sistemáticas, metanálises e/ou metasínteses; *guidelines*; relato de casos e série de casos, admitiu-se ainda estudos que não abordassem diretamente a PSEE mas que trouxessem alguma informação sobre este quadro. Excluiu-se publicações de editoriais, livros, resenhas, relatos de experiências, ensaios teóricos, teses e dissertações.

Dos artigos resultantes da estratégia de busca, procedeu-se à remoção das duplicatas. Em seguida, foi realizada a leitura dos títulos e resumos dos artigos quando disponíveis, para identificação dos potencialmente elegíveis para o estudo. Nas situações de dúvida, os artigos permaneceram para a fase seguinte, que envolveu a leitura na íntegra de cada um dos artigos selecionados visando confirmar a pertinência à pergunta de revisão e, em caso positivo, extrair os dados de interesse.

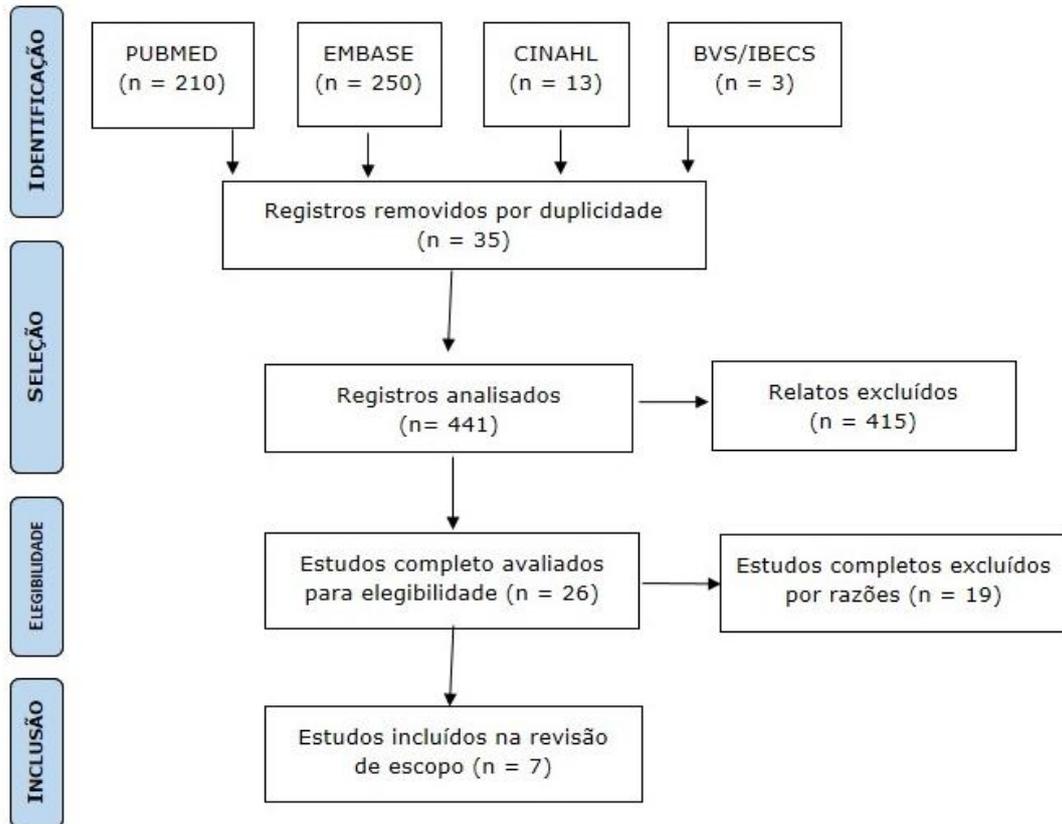
Assim, em cada publicação foram identificados e extraídos os focos principais envolvidos na conjectura do problema. Os artigos, foram analisados, voltando-se aos textos integrais, sempre que necessário.

Não houve necessidade de apreciação ética, uma vez que se trabalhou com dados de domínio público.

### 3. Resultados

Foram captados 474 estudos inicialmente; desses, 35 foram filtrados por duplicata. Na primeira triagem, após análise de título e resumo, foram selecionadas 26 publicações, as quais foram lidas na íntegra. Após essa etapa, 19 não demonstraram pertinência quanto a questão de pesquisa. Restaram, portanto, sete artigos, dos quais, quatro foram do tipo relato de caso, sendo esta a amostra final de trabalhos incluídos na análise principal (Figura 1).

**Figura 1** – Fluxograma referente ao processo de seleção dos estudos da *Scoping Review*, adaptado do PRISMA-ScR. Rio de Janeiro, RJ, Brasil, 2021.



Fonte: Autores.

Os resultados estão apresentados de forma descritiva em figuras e quadros, que trazem elementos relativos à natureza dos estudos; ao ano e a região/país dos trabalhos; periódicos responsáveis pelas publicações dos estudos, autoria, título e tipo de publicação (Quadro 2).

**Quadro 2.** Estudos encontrados conforme ano de publicação, autoria, periódico/instituição, título, país do estudo e tipo de publicação. Rio de Janeiro, RJ, Brasil, 2021.

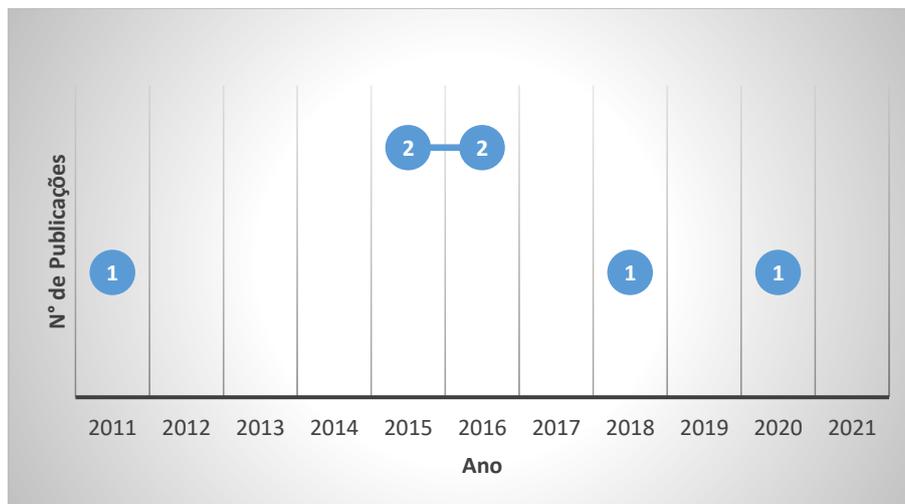
	Ano	Autoria	Periódico/ Instituição	Título	País do Estudo	Tipo de publicação
1º	2011	Ghosh SK, Bandyopadhyay D, Ghoshal L, Basu S.	Dermatology Online Journal	Docetaxel induced supravenous serpentine dermatitis	Índia	Relato de caso
2º	2015	Das A, Kumar D, Mohanty S, Mondal AK, Chowdhury SN, Bandyopadhyay D.	Indian Journal Dermatol Venereol Leprol	Serpentine supravenous hyperpigmentation induced by docetaxel	Índia	Relato de caso
3º	2015	Fernandes KAP, Felix PAO.	Anais Brasileiros de Dermatologia	Erupção eritematosa supravenosa persistente induzida por docetaxel	Brasil	Relato de caso
4º	2016	Elm'hadi C, Tanz R, Khmamouche MR, Toreis M, Mahfoud T, Slimani KA, Errihani H, Ichou M.	SpringerPlus	Toxicities of docetaxel: original drug versus generics — a comparative study about 81 cases	Marrocos	Artigo
5º	2016	SibaudV, Lebcœuf NR, Roche H, Belum VR, Gladieff L, Deslandres M, Montastruc M, Eche A, Vigaros E, Dalenc F, Lacouture ME.	European Journal of Dermatology	Dermatological adverse events with taxane chemotherapy	França	Artigo
6º	2018	Lancman G, Amir Steinberg A, Gabrielove J.	International Journal of Hematology- Oncology and Stem Cell Research	Serpentine Supravenous Hyperpigmentation in an HIV Patient Receiving R-CHOP for DLBCL	Irã	Relato de caso
7º	2020	González-Haba-Peña E, Garrido-Siles M, Martínez-Bautista M J, José AB, Aldaz-Pastor A, Manges- Bafalluy I.	Farmacia Hospitalaria	Estudio observacional de la toxicidad con diferentes formulaciones de docetaxel en pacientes con cáncer de mama	Espanha	Artigo

Fonte: Autores.

O país com maior número de trabalhos realizados foi a Índia com dois estudos, seguido pelos demais países - Brasil, Espanha, Irã, França e Marrocos - com um trabalho cada. No que tange os periódicos nos quais os estudos foram publicados, existia apenas um brasileiro, o periódico Anais Brasileiros de Dermatologia, com fator de impacto 1,896. Os demais estudos foram publicados em diferentes revistas da área da saúde pelo mundo.

A análise dos trabalhos encontrados revelou que publicações que abordam a PSEE associada à infusão de Docetaxel, foram escassas ao longo da última década. As publicações foram quase inexistentes até 2014 passando a seguir um padrão não linear na quantidade de publicações anuais a partir de 2015 (Figura 2). Em 2011, 1 artigo, 2 em 2015, 2 em 2016, 1 em 2018 e 1 em 2020.

**Figura 2** - Trabalhos publicados por ano que trazem alguma informação sobre a PSEE em pacientes com câncer que foram tratados com quimioterapia venosa. Rio de Janeiro, RJ, Brasil, 2021.



Fonte: Autores.

No que diz respeito às informações, sobre a PSEE consideradas relevantes para responder à pergunta de pesquisa e alcançar os objetivos propostos, tais achados foram extraídos, agrupados e apresentados no Quadro 3, com os seguintes itens: nome do estudo, protocolo quimioterápico utilizado, sinais e sintomas associados a PSEE, tratamento utilizado, desfecho e tempo para o desfecho.

**Quadro 3** - Estudos encontrados que trazem: protocolo quimioterápico utilizado pelos pacientes, Sinais e Sintomas associados a PSEE, tempo até o início dos sintomas, tratamento utilizado, desfecho do quadro e o tempo até o desfecho. Rio de Janeiro, RJ, 2021.

	Estudo	Protocolo utilizado	Sinais e Sintomas associados a PSEE	Tempo até o início dos sintomas	Tratamento Utilizado	Desfecho/ tempo
1º	Docetaxel induced Supravenous Serpentine Dermatitis	Docetaxel 100 mg/m <sup>2</sup> a cada 21 dias	Queimação, Prurido progressivo, Eritema progressivo ao longo do trajeto venoso, Erupção cutânea e Escoriações	1 dia	Furoato de mometasona 0,1% 1x ao dia	Melhora significativa em 01 semana
2º	Serpentine supravenous hyperpigmentation induced by docetaxel	Docetaxel 100 mg/m <sup>2</sup> + Doxorubicina + Ciclofosfamida	Dor no local da infusão, Eritema e vesículas ao longo do trajeto venoso, posteriormente substituído por hiperpigmentação	2 dias	Esteróides tópicos e emolientes	-
3º	Erupção eritematosa supravenosa persistente induzida por docetaxel (2 casos)	1. Docetaxel + Trastuzumabe e 2. Docetaxel isolado (Filgrastima associada)	1. Mácula eritematosa ao longo do trajeto venoso, Prurido 2. Mácula acastanhada eritematosa pruriginosa	1 e 2. Poucos dias após Administração de Docetaxel	1 e 2. Aceponato de metilpredisolona 1x ao dia, por 7 dias	1. Restava apenas hiperpigmentação residual após 7 dias 2. Remissão completa em 3 meses após o final da terapia
5º	Dermatological adverse events with taxane chemotherapy	Docetaxel (isolado?)	Inflamação, Eritema, Queimação e/ou Prurido	-	Não requereu tratamento	-

Fonte: Autores.

Dos sete estudos analisados como amostra final desta revisão, quatro explicitaram o protocolo quimioterápico utilizado pelo paciente. O Docetaxel foi administrado isoladamente em apenas um dos casos (1º), nos demais, ou não foi possível determinar se o Docetaxel foi administrado como agente único ou este estava associado à infusão de mais um ou dois medicamentos.

Como sinais e sintomas que foram associados a PSEE temos principalmente: Eritema, Prurido, Queimação e Erupção cutânea, que pode ser em forma de vesículas que seguem o trajeto venoso em que foi infundido o Docetaxel. Os estudos 1º e 2º relataram início dos sintomas entre 1 e 2 dias após a infusão do quimioterápico, nos estudos 3º e 5º, não traziam o tempo exato de início dos sintomas.

O tratamento principal utilizado para alívio dos sintomas foram os corticoides de uso tópico (estudo 1º, 2º e 3º). Com relação aos desfechos, estes variaram entre a remissão completa dos sintomas em um período de 3 meses à melhora significativa em 7 dias ou presença de hiperpigmentação residual no trajeto venoso, após uma semana.

De acordo com a temática dos estudos, resumiu-se os demais achados nos seguintes temas: Possíveis causas da PSEE; Fisiopatologia da PSEE; Caracterização da lesão; Medidas de prevenção; Medidas de manejo.

### **3.1 Possíveis causas da PSEE**

As possíveis causas descritas para a PSEE são diversas e podem estar associadas aos excipientes utilizados para solubilizar o Docetaxel como o Polissorbato e o Etanol, responsáveis, consecutivamente pela toxicidade vascular e toxicidade dérmica (4º e 7º) (Elm'hadI et al., 2016; Haba-Peña et al., 2020).

Efeito citotóxico direto do quimioterápico sobre o endotélio vascular e epiderme sobrejacente levando a um processo inflamatório com hipersensibilidade localizada, associada ao trajeto venoso (1º, 2º e 3º) (Ghosh et al., 2011; Das et al., 2015; Fernandes & Felix, 2015).

### **3.2 Fisiopatologia da PSEE**

A fisiopatologia da PSEE está associada a uma série de alteração celulares relacionadas a uma ação indesejada do Docetaxel. Postula-se que após gerar alteração do endotélio vascular levando a perda de integridade endotelial e ultrapassar de maneira passiva esta barreira, esse fármaco acumule-se sob pele que recobre os vasos sanguíneos levando a necrose de queratinócitos e a um processo inflamatório infiltrativo perivascular superficial, edema cutâneo e hipersensibilidade localizada (1º, 2º e 3º) (Ghosh et al., 2011; Das et al., 2015; Fernandes & Felix, 2015).

### **3.3 Caracterização do Quadro**

Os estudos trouxeram a caracterização deste quadro que, inicia-se com um processo inflamatório eritematoso acompanhado por queimação e/ou prurido, dor; que evolui com hiperpigmentação na topografia perivenosa adjacente à administração do medicamento (2º, 4º, 5º e 6º) (Das et al., 2015; Elm'hadi et al., 2016; Sibaud et al., 2016; Lancman, Steinberg, & Gabrilove, 2018).

Podem estar presentes erupções vesiculares, máculas eritematosas ou pápulas eritemato-purpúricas no local de infusão do quimioterápico ou ao longo da via venosa, que podem ou não evoluir com hiperpigmentação residual (2º e 3º) (Das et al., 2015; Fernandes & Felix, 2015).

### **3.4 Medidas de prevenção**

As medidas descritas para prevenção deste evento foram: infusão de solução fisiológica antes e após a quimioterapia, porém, sem delimitação de volume, troca do acesso venoso periférico por um central e uso de corticosteroides orais antes e após

a quimioterapia, sem especificação de dose, com o objetivo de suprimir a resposta inflamatória, além de evitar infusões muito rápidas do quimioterápico, uma vez que infusões aceleradas de Docetaxel foram associadas a maior toxicidade venosa/cutânea (2°) (Fernandes & Felix, 2015).

### 3.5 Manejo da PSEE

Como medidas de manejo desta complicação foram encontradas algumas referências à administração tópica e sistêmica de corticosteroides, considerada benéfica, porém sem especificação de dose. Outras medidas foram promover a elevação do membro afetado, aplicação de compressa fria, benéfica devido à constrição venosa e por promover degradação mais intensa de metabólitos tóxicos, além de aliviar a dor e a inflamação (1°, 2° e 3°) (Ghosh et al., 2011; Das et al., 2015; Fernandes & Felix, 2015).

Também foi encontrada como recomendação, a correta identificação e conhecimento deste efeito adverso por parte dos profissionais de saúde, incluindo como diagnóstico diferencial principalmente o extravasamento e a flebite, a fim de prover o devido cuidado a cada uma destas complicações (3° e 6°) (Fernandes & Felix, 2015; Lancman et al., 2018).

## 4. Discussão

Esta *scoping review* captou uma amostragem de sete estudos que tratam sobre a PSEE, alguns deles, inclusive de forma pontual (4° e 7°). Das publicações, 86% contemplaram estudos de caso ou estudos descritivos e apenas um estudo de revisão sistemática. Não houve evidência derivada de metanálises ou ensaios clínicos randomizados, o que propõe menor nível de evidência, porém, norteadoras da prática clínica. Ressalta-se que estudos clínicos dessa natureza, que envolvem seres humanos com lesões cutâneas não intencionais, originadas em função de um tratamento, exigem limites bioéticos, o que pode corroborar para a evidente escassez de publicações de natureza mais robusta.

É importante mencionar que, a PSEE pode estar associada também a administração de 5-fluorouracil, Bortezomibe, Vinorelbina e Dacarbazina (Fernandes & Felix, 2015). Porém, a maioria dos estudos relacionam a PSEE a infusão venosa periférica de Docetaxel, possivelmente pela sua ampla utilização e alta incidência de efeitos colaterais cutâneos. Mesmo com essa maior associação, não foi possível estimar o grau de incidência desde efeito colateral específico associado ao Docetaxel ou de forma geral.

Um dos primeiros passos para conhecer e compreender a PSEE é examinar suas possíveis causas, sendo poucas destas descritas, associadas principalmente a excipientes utilizados para solubilizar o Docetaxel como o Polissorbato e o Etanol, já conhecidos consecutivamente pela toxicidade vascular e dérmica (Elm'hadi et al., 2016; Haba-Peña et al., 2020), é importante salientar que, esta toxicidade é condicionada a concentração destes dois excipientes nas formulações do Docetaxel e que às formulações genéricas foram atribuídas maiores concentrações de excipientes (Elm'hadi et al., 2016).

Esse fato merece destaque, uma vez que, no contexto de uma possível escolha farmacológica menos onerosa pode-se incorrer, desnecessariamente, na exposição de pacientes a efeitos indesejáveis ou na maximização destes. Além disso, há uma ação citotóxica direta do quimioterápico sobre o endotélio vascular e epiderme subjacente (Ghosh et al., 2011; Das et al., 2015; Fernandes & Felix, 2015).

Quando comparamos as causas associadas à PSEE, que são pouco conhecidas, as do extravasamento que são diversas e bem documentadas, ficam claras as diferenças entre os dois quadros, sendo as causas do extravasamento relacionadas principalmente ao paciente e procedimento de punção, compreendendo veias frágeis, múltiplas punções, linfedema, doença vascular periférica, anormalidades de coagulação, déficit sensorial e de comunicação, roupas muito apertadas, profissionais inexperientes, múltiplas tentativas de punção, escolha do equipamento, alto fluxo infusional, que facilitam a fuga ou instilação do fármaco no tecido perivenoso (Fidalgo et al., 2012).

No tocante a fisiologia da PSEE, esta advém de alterações endoteliais vasculares causadas pelo Docetaxel, que levam a perda de integridade do endotélio e entrada passiva deste fármaco no espaço perivascular, levando a necrose de queratinócitos e a um processo inflamatório infiltrativo superficial, edema cutâneo e hipersensibilidade localizada (Ghosh et al., 2011; Das et al., 2015; Fernandes & Felix, 2015). Enquanto o extravasamento de Docetaxel, em modelos experimentais, tem características de maior gravidade levando a degeneração tanto epidérmica quanto dérmica, necrose de adipócitos, e inflamação de caráter mais extenso, principalmente quando em altas doses (Zhu et al., 2014).

O fato é que, quando se trata da administração de Docetaxel, a PSEE pode manifestar-se mesmo em doses usualmente administradas, como demonstrado nos estudos (1º e 2º) do quadro 2: a dose infundida de Docetaxel foi de 100 mg/m<sup>2</sup>, ou seja, nestes 2 casos específicos, a PSEE esteve associada a doses indicadas na posologia deste medicamento. As doses rotineiramente empregadas costumam estar entre 75 a 100 mg/m<sup>2</sup> sendo definidas de acordo com tipo de neoplasia tratada e seu estadiamento (Docetaxel, 2015).

Com relação aos sinais e sintomas da PSEE, estes podem ter início poucos dias após a infusão do Docetaxel, um ou dois dias, como verifica-se nos estudos (1º e 2º) do quadro 2, podendo surgir em até 15 dias após a infusão e ainda, serem atribuídos a PSEE (Fernandes & Felix, 2015), característica essa que provavelmente tenha levado a PSEE a ser usualmente denominada de "extravasamento tardio". São característicos da PSEE, inicialmente, um processo inflamatório eritematoso perivenoso, acompanhado por queimação e/ou prurido, dor; podem estar presentes erupções vesiculares, máculas eritematosas ou pápulas eritemato-purpúricas ao longo da via venosa, que podem ou não evoluir com hiperpigmentação residual (Das et al., 2015; Elm'hadi et al., 2016; Sibaud et al., 2016; Lancman et al., 2018).

Diferente da PSEE o extravasamento tem caráter agudo e dinâmico, apresentando no momento da infusão: sensações de formigamento, queimação, desconforto / dor, edema e eritema no local puncionado. Quando associado especificamente ao Docetaxel, apresenta reação irritante até 24 horas após extravasado, comprometendo uma quantidade variável do tecido subjacente, a partir do local de dispersão do fármaco, não necessariamente se limitando ao trajeto venoso (Zhu et al., 2014).

Em relação as medidas de prevenção identificadas nos resultados, cabe ressaltar que, são poucas e descritas de maneira superficial e genérica, compreendendo a infusão de solução fisiológica antes e após a quimioterapia, sem delimitação de volume, troca do acesso venoso periférico por um central, uso de corticosteroides orais antes e após a quimioterapia com o objetivo de suprimir a resposta inflamatória, porém sem especificação de dose ou medicamento mais adequado, além de evitar infusões muito rápidas do quimioterápico, uma vez que infusões aceleradas de Docetaxel foram associadas a maior toxicidade venosa/cutânea, porém não há indicação sobre qual seria o tempo de infusão mais adequado para Docetaxel (Das et al., 2015; Fernandes & Felix, 2015). Embora o tempo indicado para infusão do Docetaxel, em bula, seja de 1 hora (Docetaxel, 2015). Portanto, fica claro que não é prudente realizar sua administração em um intervalo de tempo menor que o mencionado anteriormente.

Quanto ao manejo da PSEE, foram encontradas medidas como uso tópico e sistêmico de corticosteroides (Ghosh et al., 2011; Das et al., 2015; Fernandes & Felix, 2015), com relação ao uso tópico, este foi utilizado uma vez ao dia por 7 dias, com melhora significativa do quadro após este período de tempo, como descrito nos estudos (1º e 3º) do quadro 2, no que se refere ao extravasamento, o uso tópico de corticosteroides também tem sido utilizado porém existem muitas controvérsias sobre possíveis benefícios (Jackson-Rose et al., 2017; Freitas, 2015; Fidalgo et al., 2012).

Outra medida encontrada, e de fácil implementação, foi o uso de compressa fria que, quando utilizada leva constrição venosa, degradação mais intensa de metabólitos tóxicos e alivia a dor e a inflamação (Ghosh et al., 2011; Das et al., 2015; Fernandes & Felix, 2015), medida esta que vai de encontro ao que é preconizado também para casos de extravasamento relacionado ao Docetaxel (Ho et al., 2003). Porém, enquanto que para a PSEE foi encontrado referência apenas ao uso de

compressa fria, para o extravasamento há indicação inclusive de compressa morna e administração de hialuronidase (Cifuentes et al., 2012; Ascherman et al., 2000).

Foi identificado como recomendação, que os profissionais de saúde possam estar capacitados a fazer a correta identificação da PSEE, incluindo como diagnóstico diferencial principalmente o extravasamento e vice-versa, a fim de prover o devido cuidado a cada uma destas complicações (Fernandes & Felix, 2015; Lancman et al., 2018). Fato de extrema importância já que o reconhecimento imediato do extravasamento é fator determinante no prognóstico da lesão.

Desse modo, entende-se que quanto maior for a compreensão, a identificação, a caracterização e a correta diferenciação entre os eventos cutâneos dos eventos de manifestação cutânea que podem acometer os pacientes sob tratamento quimioterápico com Docetaxel, mais diretivo será o manejo e, conseqüentemente, a resolução dos sintomas percebidos, assegurando a manutenção da continuidade do tratamento e promovendo a qualidade de vida a pacientes já tão fragilizados.

Dos sete estudos selecionados para a amostra final desta revisão, nenhum foi realizado por enfermeiros e, por conseguinte, não relatam condutas ou cuidados exclusivos de enfermagem orientados à PSEE. Constatação que advoga a favor da relevância do presente estudo para orientar práticas de enfermagem baseadas em evidências, uma vez que a infusão de agentes antineoplásicos é considerada uma atividade de alto risco que está sob responsabilidade do enfermeiro oncológico (Jackson-Rose et al., 2017). Nesse sentido, a equipe de enfermagem assume cuidados de extrema importância no acompanhamento e na minimização dos efeitos adversos relacionados a Quimioterapia (Guimarães et al., 2015).

Dessa forma, torna-se claro que as atividades contempladas pela equipe de enfermagem em terapia com agentes antineoplásicos não se limitam à administração em si, mas na instrumentalização de recursos inerentes à profissão para identificar, intervir, avaliar e monitorar tanto a PSEE quanto as demais toxicidades da Quimioterapia.

Um exemplo prático dessas ferramentas é a Consulta de enfermagem, que deve ocorrer, preferencialmente, antes do início do tratamento e, se possível, antes da realização de cada sessão de Quimioterapia. Por meio dela o paciente deve ser acolhido, devem ser prestados esclarecimentos ao paciente e familiares com relação a terapia farmacológica a ser utilizada e seus efeitos adversos, além da avaliação de possíveis toxicidades que o paciente já apresenta, situação na qual pode ser avaliada a necessidade de encaminhamento do paciente a outros profissionais, para um trabalho colaborativo (Souza et al., 2019).

Ressalta-se que o aconselhamento de pacientes e seus acompanhantes antes do início da Quimioterapia pode reduzir traumas relacionados a efeitos adversos, levar o paciente a lidar melhor com possíveis alterações, e gerar uma melhor qualidade de vida (Ghosh et al., 2011). Este é capaz de instrumentalizar o paciente e sua família para assumirem, como sujeitos o enfrentamento dos problemas decorrentes desse tratamento (Guimarães et al., 2015), além disso, melhoram a adesão e evitam a suspensão do tratamento (Donati & Castro, 2011).

Estudos demonstraram que pacientes e familiares manifestaram um parecer positivo em relação às intervenções de enfermagem e a respeito do seu acompanhamento, pontuando que através deste, seu tratamento ficou facilitado. Referiram ainda que as informações dos enfermeiros repercutiram em maior segurança para o enfrentamento da doença e possíveis efeitos adversos (Guimarães et al., 2015).

## **5. Considerações Finais**

Através dessa revisão de escopo levantou-se evidências acerca da Erupção Eritematosa Supravenosa Persistente (PSEE) associada ao Docetaxel, com achados relacionados as suas causas, associadas aos excipientes etanol e polissorbato, além de toxicidade direta do Docetaxel sobre o endotélio venoso, sua fisiopatologia que relaciona-se a perda de integridade endotelial e necrose de células superficiais da epiderme, caracterizando-se por eritema, queimação e/ou prurido, dor e erupções vesiculares que podem ter início de um a quinze dias após a infusão do quimioterápico, podendo evoluir com hiperpigmentação perivenosa.

Sobre sua prevenção, encontrou-se menção infusão de solução fisiológica antes e após a quimioterapia, troca do acesso venoso periférico por central e uso de corticosteroides orais antes e após a quimioterapia, além de evitar infusões muito rápidas do quimioterápico, tendo como ações de manejo à administração tópica e sistêmica de corticosteroides, elevação do membro afetado e aplicação de compressa fria. De posse dessas evidências foi possível estabelecer a diferença entre a PSEE e o extravasamento.

Para o profissional de enfermagem ficou claro que, como principal responsável pela operacionalização do cuidado a pacientes em vigência de tratamento quimioterápico, este deve possuir habilidades e competências para: identificar, acompanhar e mensurar as toxicidades inerentes ao tratamento quimioterápico, bem como sinalizá-las à equipe médica, para o incremento de ações que viabilizem o trabalho colaborativo, a continuidade do tratamento, a manutenção do cuidado e a mitigação de complicações.

Quanto às limitações desse estudo destaca-se a ausência de estudos originais, clínicos e até observacionais na composição da amostra analisada, número reduzido de estudos identificados assim como a característica superficial e genérica dos dados descritos nestes estudos.

Para fins de recomendações de estudos futuros, destaca-se a importância de estudos mais robustos, sustentados pela bioética, que possam apresentar o uso de fármacos tópicos com maior disponibilidade de apresentação, que mensurem a relação custo-efetividade; além do fomento de iniciativas quanto à educação permanente em unidades clínicas e hospitalares, que realizem a infusão de agentes antineoplásicos, tais quais como o Docetaxel.

## Referências

- Arksey, H. & O'Malley, L. (2005). Scoping studies: towards a methodological framework. *International Journal of Social Research Methodology: Theory and Practice*, 8(1), 19-32.
- Ascherman, J. A., Knowles, S. L., & Attkiss, K. (2000). Docetaxel (taxotere) extravasation: a report of five cases with treatment recommendations. *Annals of Plastic Surgery*, 45(4), 438-441.
- Cifuentes, L., Ring, J., & Brockow, K. (2012). Extravasation of docetaxel. *Journal of the German Society of Dermatology*, 10(9), 662-663.
- Cury-Martins, J., Eris, A. P. M., Abdalla, C. M. Z., Silva, G. de B., Moura, V. P. T. de, & Sanches, J. A. (2020). Manejo dos eventos adversos dermatológicos das terapias cológicas: de um painel de especialistas em especialistas. *Anais Brasileiros de Dermatologia*, 95(2), 221-237.
- Das, A., Kumar, D., Mohanty, S., Mondal, A. K., Chowdhury, S. N., & Bandyopadhyay, D. (2015). Serpentine supravenuous hyperpigmentation induced by docetaxel. *Indian Journal of Dermatology, Venereology and Leprology*, 81(4), 434-436.
- Docetaxel [bula]. (2015). *Solução concentrada para infusão*. Responsável técnico Cintia Delphino de Andrade. Libbs Farmacêutica. DOCE\_v.15-15.
- Donati, A. & Castro, L. G. M. (2011). Efeitos colaterais cutâneos de quimioterapia com taxanos: O ponto de vista do dermatologista. *Anais Brasileiros de Dermatologia*, 86(4), 755-758.
- Elm'hadi, C., Tanz, R., Khmamouche, M. R., Toreis, M., Mahfoud, T., Slimani, K. A., & Ichou, M. (2016). Toxicities of docetaxel: original drug versus generics—a comparative study about 81 cases. *SpringerPlus*, 5(1), 1-7.
- Faria, L. P. & Fagundes, T. R. (2020). Chemotherapeutic extravasation: the nurse's role in oncological emergency. *Research, Society and Development*, 9(10), e9719109400.
- Fernandes, K. P. & Felix, P. A. (2015). Erupção eritematosa supravenuous induzida por docetaxel persistente. *Anais Brasileiro de Dermatologia*, 90(5), 728-730.
- Freitas, K. A. B. S. (2015). *Estratégias para administração segura de antineoplásicos* (Dissertação de Mestrado). Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho, Botucatu, Brasil.
- Fuchs, F. D. & Wannmacher, L. (2017). *Farmacologia clínica e terapêutica*. Grupo Gen-Guanabara Koogan.
- Ghosh, S. K., Bandyopadhyay, D., Ghosh, L., & Basu, S. (2011). Docetaxel-induced supravenuous serpentine dermatitis. *Dermatology Online Journal*, 17(11), s.p.
- González-Haba-Peña, E., Garrido-Siles, M., Martínez-Bautista, M. J., Burgos-San-José, A., Aldaz-Pastor, A., & Manges-Bafalluy, I. (2020). Estudio observacional de la toxicidad con diferentes formulaciones de docetaxel en pacientes con cáncer de mama. *Farmacia Hospitalaria*, 44(5), 192-197.
- Guimarães, R. D. C. R., Gonçalves, R. P. F., de Almeida Lima, C., Torres, M. R., & de Oliveira, C. S. (2015). Ações de enfermagem frente às reações a quimioterápicos em pacientes oncológicos. *Revista de Pesquisa Cuidado é Fundamental online*, 7(2), 2440-2452.

- Haba-Peña, E. G., Garrido-Siles, M., Martínez-Bautista, M. J., Burgos-San-José, A., Aldaz-Pastor, A., & Manges-Bafalluy, I. (2020). Estudio observacional de la toxicidad con diferentes formulaciones de docetaxel en pacientes con cáncer de mama. *Farmacia Hospitalaria*, 44(5), 192-197.
- Ho, C. H., Yang, C. H., & Chu, C. Y. (2003). Vesicant-type reaction due to docetaxel extravasation. *Acta Dermato-venereologica*, 83(6), 467-468.
- Jackson-Rose, J., Groman, A., Dial, L. S., Atwell, L. N., Graham, J., Semler, R. O. N., ... & West, C. (2017). Chemotherapy Extravasation: establishing a national benchmark for incidence among Cancer Centers. *Clinical Journal of Oncology Nursing*, 21(4), 438-445.
- Lancman, G., Steinberg, A., & Gabrilove, J. (2018). Serpentine Supravenous Hyperpigmentation in an HIV Patient Receiving R-CHOP for DLBCL. *International Journal of Hematology-Oncology and Stem Cell Research*, 12, 1-3.
- Fidalgo, J. P., Fabregat, L. G., Cervantes, A., Margulies, A., Vidall, C., & Roila, F. (2012). Management of chemotherapy extravasation: ESMO–EONS clinical practice guidelines. *European Journal of Oncology Nursing*, 16(5), 528-534.
- Sibaud, V., Lebœuf, N. R., Roche, H., Belum, V. R., Gladieff, L., Deslandres, M., & Lacouture, M. E. (2016). Dermatological adverse events with taxane chemotherapy. *European Journal of Dermatology*, 26(5), 427–443.
- Souza, F. D. S. L., Abreu, A. C. S., Pio, D. A., Sanglard, H. M. D. P. V., & dos Santos, N. A. R. (2019). Cuidados de enfermagem ao paciente oncológico em tratamento quimioterápico ambulatorial. *Revista Eletrônica Acervo Saúde*, (31), e838.
- Souza, F. (2020). *Prevalência e manifestações clínicas de Neuropatia Periférica Induzida por Quimioterapia (NPIQ) em pacientes submetidos ao tratamento oncológico em um hospital escola de Florianópolis* (Dissertação de Mestrado). Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, Brasil.
- Zhu, J. J., Fu, J. F., Yang, J., Hu, B., Zhang, H., & Yu, J. H. (2014). Rat injury model of docetaxel extravasation. *Biomedical Reports*, 2(5), 649–652.