

Quimioterapia e Anestesia *

Chemotherapy and Anesthesia

Márcio Augusto Lacerda, TSA¹

RESUMO

Lacerda MA - Quimioterapia e Anestesia

Justificativa e Objetivos - A quimioterapia é um dos principais tipos de tratamento oferecido a pacientes com câncer, mas ainda causam importantes efeitos colaterais, reversíveis ou não. Para os anestesiológicos, conhecer estas drogas, complicações e interações medicamentosas, é de importância capital em cirurgias com pacientes em tratamento de neoplasias.

Conteúdo - Nesta revisão apresentam-se os diferentes tipos de quimioterápicos atualmente utilizados, a classificação farmacológica, repercussões orgânicas, interações com outras substâncias, e a conduta anestésica mais apropriada frente a elas, objetivando reduzir a morbi-mortalidade perioperatória nestes pacientes.

Conclusões - O conhecimento, pelo anestesiológico, das formas de tratamento, das características farmacológicas destas substâncias, seus efeitos adversos, lesões estruturais e possíveis interações medicamentosas por elas geradas e potencializadas pelas várias técnicas anestésicas hoje empregadas, pode certamente reduzir a morbi-mortalidade peri-operatória destes pacientes.

UNITERMOS - DROGAS, Interação: quimioterápicos

SUMMARY

Lacerda MA - Chemotherapy and Anesthesia

Background and Objectives - Chemotherapy is one of the main treatment available for cancer patients, but is still causing important side effects, reversible or not. Knowing such drugs, complications and interactions is critical for the anesthesiologist during surgeries in patients under cancer treatment.

Contents - This review presents the different types of chemotherapy agents currently used, their pharmacological classification, organic repercussions, interactions with other drugs and the most adequate anesthetic technique aiming at decreasing perioperative morbidity and mortality.

Conclusions - The anesthesiologist awareness of types of treatment, pharmacological properties of such substances, their adverse effects, structural lesions and possible drug interactions created by them and exacerbated by several current anesthetic techniques may certainly decrease perioperative morbidity and mortality.

KEY WORDS - DRUGS, Interaction: chemotherapeutic

INTRODUÇÃO

A quimioterapia é um dos principais tipos de tratamento oferecido a pacientes com câncer. Sua eficácia é comprovada a cada dia e novas substâncias, protocolos e associações são constantemente desenvolvidos^{1,2}. Apesar desta constante evolução, estas drogas ainda representam um dos mais tóxicos grupos farmacológicos conhecidos. A elas são implicadas lesões estruturais e modificações da fisiologia e bioquímica normal do ser humano, algumas irreversíveis, que até podem se tornar o fator limitante do próprio tratamento³⁻⁵. Para os anestesiológicos, conhecer os quimioterápicos, suas complicações e interações medicamentosas é de importância capital em cirurgias com pacientes em tratamento de neoplasias.

O objetivo deste trabalho é apresentar os diferentes tipos de drogas atualmente utilizadas, suas repercussões orgânicas, suas interações com outras substâncias e a conduta anestésica mais apropriada frente a elas.

HISTÓRIA, OBJETIVOS E FASES DA QUIMIOTERAPIA

O primeiro relato do uso de uma droga no tratamento do câncer ocorreu em 1940, de forma absolutamente acidental. Pesquisadores testavam novas substâncias voltadas ao tratamento da tuberculose, quando observaram alguns efeitos citorredutores em pacientes portadores de neoplasias linfáticas sólidas. Com os resultados obtidos, foram elaborados, ao longo dos anos, protocolos para desenvolvimento clínico, toxicidade, desempenho e tolerância à esses agentes. O resultado desta evolução pode ser exemplificado em critérios de "cura" para algumas neoplasias e, principalmente, no aumento da sobrevida para a maioria dos pacientes. Isto tudo porém, com um pesado custo: *aumento da frequência de efeitos tóxicos, reversíveis ou não, limitação do próprio tratamento por estes efeitos, presença de doenças e infecções associadas e outras complicações*³. A quimioterapia tem como objetivos:

- Destruição total de todas as células malignas, através da administração da mais alta dose de QT possível, simples ou combinada, agindo por diferentes mecanismos, sem gerar efeitos tóxicos superpostos. Procura-se assim evitar que a sobrevivência de uma única célula ma-

* Recebido do (Received from) CET/SBA do Hospital de Câncer, Instituto Nacional de Câncer, Rio de Janeiro, RJ

1. Co-responsável pelo CET/SBA do Hospital de Câncer, Instituto Nacional de Câncer - Rio de Janeiro, RJ

Apresentado (Submitted) em 06 de outubro de 2000

Aceito (Accepted) para publicação 14 de dezembro de 2000

Correspondência para (Mail to):

Dr. Márcio Augusto Lacerda

Rua Editor José Olympio, 490/402 - Botafogo

22251-030 Rio de Janeiro, RJ

E-mail: anest_hc@inca.org.br

© Sociedade Brasileira de Anestesiologia, 2001

ligna possa gerar outra linhagem progênica capaz de desenvolver novo tumor;

- b) Administração por curtos períodos de tratamento específico, denominados “ciclos”. Este princípio é baseado na observação de que células sãs recuperam-se mais rapidamente que as malignas após pulsoterapia máxima e a imunossupressão é menor ⁴.

DROGAS UTILIZADAS EM QUIMIOTERAPIA

O quadro I mostra a classificação das principais drogas utilizadas em quimioterapia ^{7,8}.

Quadro I - Classificação das Principais Drogas Quimioterápicas

CLASSIFICAÇÃO ⁶
1. Drogas Citotóxicas
• Alquilantes
Mostardas Nitrogenadas: mecloretamina, ciclofosfamida, melfalan e clorambucil
Triazenas: dacarbazina
Etilenaminas/Metilenaminas: tiotepa
Sulfonatos de Alquila: busulfan
Nitrosurêias: estreptozocina, carmustina, lomustina, semustina
• Antimetabólicos
Análogos do Ácido Fólico: metotrexato
Análogos da Purina: fluoracil e citarabina
Análogos da Pirimidina: mercaptopurina, azatioprina, tioguanina e citarabina
• Antibióticos Citotóxicos (Antraciclínicos): actinomicina D, daunorrubicina, doxorubicina (mais conhecida como adriamicina), bleomicina, mitramicina
• Alcalóides da Vinca e Etoposide: vincristina, vimblastina e paclitaxel
• Antagonistas Usados com Drogas Citotóxicas
• Enzimas: asparaginase
• Miscelânea: cisplatina, hidroxiuréia, procarbazona, mitotano
2. Drogas que alteram a Resposta Imunológica
• Citotóxicas Imunossupressoras
• Corticoesteróides e Outros Imunossupressores
• Imunoestimulantes
3. Hormônios
• Estrogênios
• Progestênios
• Androgênios e Esteróides Anabólicos
• Antagonistas Hormonais: Tamoxifeno

Alquilantes

Os alquilantes promovem rompimento do anel purínico e conseqüente quebra do DNA molecular, gerando bloqueio da mitose. Constituem o maior grupo de drogas citotóxicas em

uso. A maioria dos efeitos colaterais abaixo relacionados são compartilhados por todas as outras substâncias.

As *mostardas nitrogenadas* causam náuseas, vômitos, síndrome de secreção inapropriada de ADH, herpes zoster, tromboflebite e mielossupressão. A principal limitação ao uso clínico é o aparecimento de leucopenia e trombocitopenia.

As *etilenaminas e metilmelaminas*, desenvolvidas a partir das mostardas nitrogenadas, possuem menos efeitos colaterais que estas, embora ainda provoquem mielossupressão.

As *triazenas*, drogas desenvolvidas para o tratamento do melanoma e Doença de Hodgkin, possuem as menores taxas de mielossupressão, porém causam náuseas e vômitos em mais de 90% dos pacientes.

Os *sulfonatos de alquila* causam mielossupressão e trombocitopenia, e, em menor grau, náuseas, vômitos, diarreia e hiperuricemia.

As *nitrosurêias* têm seu uso clínico limitado pela intensa mielossupressão que causam. Podem causar lesão tubular renal e conseqüente insuficiência renal em 70% dos pacientes ⁶.

Antimetabólitos

Os antimetabólicos dividem-se em análogos do ácido fólico, da purina e da pirimidina. São estruturalmente semelhantes a estas substâncias, sendo necessários ao metabolismo celular e sua divisão. Com esta característica, atuam em determinadas enzimas, inibindo-as e provocando a síntese de compostos aberrantes e sem atividade, que bloqueiam os ciclos celulares normais. As principais células-alvos destas drogas são as da medula óssea e epiteliais do trato gastrointestinal. Conseqüentemente causam inflamações, ulcerações e são potentes imunossupressores.

Alcalóides da “Vinca”

O seu mecanismo de ação é a ruptura dos microtúbulos que participam do ciclo da mitose. A rápida ação destas drogas gera hiperuricemia, o que exige tratamento prévio com alopurinol. São potentes agentes neurotóxicos.

Antibióticos Antraciclínicos

Os antibióticos antraciclínicos são citotóxicos e formam complexos estáveis com o DNA, inibindo a sua síntese, a do RNA ou a de ambos.

Enzimas

As enzimas são drogas que atuam como catalisadores de reações enzimáticas que privam a célula maligna de seus principais substratos metabólicos.

Sintéticos

Este grupo aglutina várias drogas de mecanismos de ação diferentes, porém todas de origem sintética^{13,15}.
Hormônios

- Corticosteróides: usados no tratamento de leucemia aguda em crianças, linfomas malignos e na anemia hemolítica e trombocitopenia causada pela própria leucemia e linfoma.
- Progestinas: empregados no tratamento do carcinoma endometrial.
- Estrogênios e Androgênios: utilizados no tratamento do carcinoma avançado da mama.
- Antiestrogênios: usados no tratamento paliativo do carcinoma avançado da mama, em mulheres na menopausa.

REPERCUSSÕES SISTÊMICAS (Quadro II)

Cardiovasculares

As drogas com maior cardiotoxicidade são doxorubicina, daunorrubicina, ciclofosfamida e cisplatina.

A *cardiomiopatia*, gerada pela doxorubicina e pela daunorrubicina, ocorre em cerca de 3% dos pacientes, é dose-dependente, afeta todas as faixas etárias e é freqüentemente irreversível. A incidência não é significativa se as doses totais administradas forem menores que 200 mg.m² de superfície corporal, mas é freqüente em doses acima de 550 mg.m². Alguns fatores podem aumentar a incidência, incluindo irradiação mediastinal prévia e uso concomitante de ciclofosfamida. A apresentação histopatológica é a fibrose miocárdica. A cardiomiopatia pode aparecer sob as formas aguda e grave.

Quadro II - Principais Quimioterápicos e Efeitos Colaterais

	Imunos-supressão	Trombo-citopenia	Leucopenia	Anemia	Toxicidade Cardíaca	Toxicidade Pulmonar	Toxicidade Renal	Toxicidade Hepática	Toxicidade SNC	Esto-matite	Inibição Colinest. Plasmát.
Mecloretamina	+	+++	+++			+			++		++
Ciclofosfamida	++++	+	++	+			+	+		+	++
Melfalan	+	++	++	++		+		+	+		+
Clorambucil	+	++						+	+		+
Busulfan	+	+++	+++	+++		++	++			+	+
Carmustina		++	++	++		+	+			+	
Lomustina		+++	+++	++				+		+	
Semustina		+	+	+			+++	+++			
Estreptozocina		+	+	+			+++	+++			
Metotrexate	+++	+++	+++	+++		+	++	+		+++	
5-Fluoracil	++++	+++	+++	+++					+	+++	
Citarabina	+++	+++	+++			+		+		+	
Mercaptopurina	+++	++	++	++			++	+++		+	
Azatioprina	++++		+++					++		+	
Tioguanina	+++	+	++	++				++		+	
Vimblastina	++	+	+++	+					+	+	
Vincristina	++	+	++	+				+		++	
Paclitaxel	++	+	+++	+	+					++	
Dactinomicina	+	+++	+++	+++						+++	
Daunorrubicina	+	++	+++	++	+++					++	
Doxorrubicina		+	+++	++	+++			+		++	
Bleomicina		+	+	+	+++	+++				+++	
Plicamicina	+	++++	++++	+++			++	++	+	+++	
Mitomicina		+++	++++	++++	+	+			+		
Asparaginase	++	+	+	+			+	+++	+	+	
Cisplatina	+	++	++	++	+		++++		++		
Hidroxiureia	+	++	+++	++					+	+	
Procarbazina	+	+++	+++	++					+	+	
Mitotane											
Corticosteróides	+++		+++								

Efeitos: Mínimo: +, Baixo ++, Moderado +++, Marcante ++++

A forma *aguda* ocorre em 10% dos casos, sendo caracterizada por alterações relativamente benignas no ECG, como alterações inespecíficas do segmento ST-T e redução da voltagem do QRS, extrassistolia ventricular, taquicardia supra-ventricular, alterações da condução e desvio do eixo para esquerda. Estas alterações podem ocorrer em todas as fases do tratamento, com as mais diversas doses, mas são revertidas 1 a 2 meses após sua interrupção. O ecocardiograma, com monitorização da fração de ejeção é um bom método de acompanhamento evolutivo desta forma.

A forma *grave* é caracterizada pelo aparecimento insidioso dos sintomas, 6 a 12 meses após a interrupção da quimioterapia. Pode aparecer tosse seca, sugerindo "bronquite", seguida de insuficiência cardíaca rapidamente progressiva, em geral resistente a inotrópicos. Esta forma ocorre em 2% dos pacientes tratados, podendo levar a óbito em 3 semanas, em 60% dos casos. Não há testes específicos para prever seu aparecimento, porém acredita-se que a redução difusa da voltagem do QRS pode indicar sua evolução. As enzimas séricas específicas só aumentam tardiamente, possuindo valores limitados. Outras formas de avaliação prévia inclui a ecocardiografia e avaliação do tempo sistólico¹²⁻¹⁴.

A *isquemia miocárdica* ocorre raramente, em menos de 1%, de 3 horas a uma semana após tratamento com 5-fluorouracil. A sua etiologia é provavelmente vasoespasmos coronariano. Nos pacientes com lesões ateroscleróticas prévias, a incidência pode chegar a mais de 4,5%¹⁵.

A ciclofosfamida e a cisplatina podem causar outros efeitos como irritabilidade miocárdica, isto é, aumento da incidência de disritmias na presença de drogas cardioestimulantes.

Respiratórias

As principais formas de lesão pulmonar são:

- a) Pneumonite crônica seguida de fibrose pulmonar: a principal e mais freqüente;
- b) Lesão aguda por hipersensibilidade com presença de tosse, dispnéia e febre por várias semanas após o uso das drogas;
- c) Edema pulmonar não-cardiogênico;
- d) Complicações secundárias: atelectasias, derrame pleural e infecções.

Os principais agentes implicados são a bleomicina, busulfan, ciclofosfamida, clorambucil, metotrexate, citarabina, mitomicina e carmustina.

A toxicidade pulmonar pela bleomicina ocorre em 25% dos pacientes tratados. Estão mais predispostos aqueles que receberam radioterapia torácica prévia, os que já possuem doenças pulmonares, os idosos e os que foram expostos a doses cumulativas de citotóxicos, acima de 450 mg.m². O padrão histopatológico é pneumonite, seguida de fibrose pulmonar progressiva, que pode ser agravada por tabagismo e radicais superóxidos gerados por altas concentrações de oxigênio no ar inspirado. Os sintomas aparecem entre a quarta e oitava semanas de quimioterapia, e incluem hipoxe-

mia arterial, tosse não-produtiva e taquipnéia. Cerca de 20 a 25% dos pacientes desenvolvem a forma branda, e cerca de 1% a forma grave. O diagnóstico e a monitorização da evolução clínica são feitos preferencialmente pela capacidade de difusão do monóxido de carbono.

A *forma branda* gera uma síndrome restritiva caracterizada por dispnéia ao exercício, tosse e PaO₂ baixa ao repouso. A *forma grave* caracteriza-se por hipoxemia arterial em repouso, associada a alterações radiológicas, como pneumonite intersticial e fibrose, infiltrados peri-hilares e basilares e modificações na barreira alvéolo-capilar, com aumento da D[A-a] O₂, e redução na capacidade de difusão¹⁶⁻¹⁹.

Gastrointestinais

As complicações gastrointestinais incluem aumento da incidência de náuseas e vômitos, agravadas por alterações tróficas das mucosas e neuropatia autonômica, que reduz o tempo de esvaziamento gástrico, podendo aumentar o risco de regurgitação. Incluem também distúrbios hidroeletrólíticos, causados por diarreia seguida de hiponatremia e hipopotassemia, alterações nutricionais, gerando caquexia por aumento do catabolismo, por incapacidade física de deglutição, ou obstrução gastrointestinal; há ainda alterações do equilíbrio ácido-básico. Quase todas as drogas podem causar esses efeitos adversos, mas as principais drogas implicadas são o metotrexate e 5-fluorouracil²¹.

Hematopoiéticas

A supressão medular é o mais importante efeito tóxico, causados por quase todos os quimioterápicos, exceto a bleomicina e a vincristina. Quando intensa, pode limitar a utilização clínica e o tratamento do paciente. Ocorrem linfocitopenia, graus variáveis de plaquetopenia, eritropenia e anemia hemolítica.

Hepáticas

Podem causar hepatotoxicidade e suas implicações, como redução do metabolismo e diminuição na detoxificação hepática, indução e/ou inibição enzimática e icterícia. É acentuada com o metotrexate, ciclofosfamida, doxorubicina, mercaptopurina, asparaginase e nitrosurea, especialmente em regimes de quimioterapia oral em baixas doses e por tempo prolongado.

Renais

As drogas mais implicadas são o metotrexate, mercaptopurina, cisplatina e mitomicina.

A cisplatina produz as mais graves complicações renais, e freqüentemente limitam o próprio ciclo de quimioterapia. Em geral, o quadro inicia-se entre 3 e 5 dias após a infusão de cisplatina, com redução da taxa de filtração glomerular, seguida de necrose tubular aguda, elevação de escórias nitrogenadas, proteinúria e hiperuricemia. Quando isto ocorre, há rápi-

do desenvolvimento de insuficiência renal e dependência de diálise.

Anefrotopatia por ácido úrico ocorre devido à rápida destruição de células malignas que aumenta a concentração plasmática de derivados da purina e pirimidina, que se depositam no glomérulo renal, causando nefropatia. Reposição hídrica adequada, alcalinização da urina e administração de alopurinol antes do uso da quimioterapia reduzem a incidência desta complicação²².

Imunológicas

A depressão medular causada pela maioria dos quimioterápicos gera aumento de infecções oportunistas. Além disso, vários dispositivos invasivos, como catéteres de longa duração e uso sistemático e indiscriminado de antibióticos, aumentam este risco. Algumas drogas possuem carga antigênica própria, como a asparaginase, e causam reações anafilactóides em 20% dos casos, com ampla liberação de histamina^{2,5}.

Neurológicas

Vários tipos de complicações neurológicas são atribuídos aos quimioterápicos.

As neuropatias autonômicas e periféricas podem ocasionar hipovolemia, taquicardia, hipotensão postural e alterações da motilidade intestinal, com redução do esvaziamento gástrico, predispondo a regurgitação. As principais drogas implicadas são a vinblastina, vincristina, procarbazona e cisplatina.

Algumas drogas apresentam efeito depressor do sistema nervoso central, como a vincristina, vimblastina e o metotrexato. Outras apresentam efeito excitatório, como a procarbazona e a cloretamina, com redução do limiar de convulsões e depleção de catecolaminas, efeito semelhante aos inibidores da monoamino-oxidase.

O metotrexato, quando usado por via subaracnóidea, causa grande irritação meníngea em mais de 61% dos pacientes, gerando sintomas como cefaléia, rigidez de nuca, letargia e parestesias.

Algumas reações extrapiramidais podem aparecer após o uso de asparaginase⁴.

Metabólicas

As complicações mais importantes são a secreção inapropriada de ADH pela ciclofosfamida e vincristina e a hipercalcemia, associada a lesões ósseas, estrogênios e androgênios. A irrigação vesical do tratamento da cistite hemorrágica pós-quimioterapia, quando em paciente com secreção inapropriada de ADH, pode causar hiponatremia relativa por intoxicação hídrica. Deve-se evitar reposição de sódio nestes casos, já que pode causar edema cerebral.

A *síndrome da lise tumoral* ocorre após a quimioterapia em tumores com alta taxa de crescimento, como linfoma de Burkitt, leucemia linfocítica aguda e linfoma não-Hodgkin, sendo rara em tumores sólidos. Causa hiperuricemia, hiperpotas-

semia, hiperfosfatemia, com conseqüente hipocalcemia, e pode desencadear insuficiência renal aguda⁴.

O quadro II mostra as principais repercussões sistêmicas do uso de quimioterápicos.

AValiação PRÉ-OPERATÓRIA

É condição básica nos pacientes oncológicos o conhecimento da história clínica e de todas as fases do tratamento, incluindo prognóstico, drogas utilizadas, efeitos tóxicos gerados por quimioterápicos, dose total, tempo de uso, indicação, exames laboratoriais, provas funcionais e morbimortalidade. Além da anamnese, exame físico e exames complementares, alguns cuidados especiais devem ser tomados.

Não se deve impor limites para realização e/ou suspensão da cirurgia; cada paciente deve ser avaliado individualmente, levando-se em conta o estado físico, doenças associadas, condições hospitalares, como centro cirúrgico, monitorização, pós-operatório, necessidade de tratamento do paciente, isto é, estadiamento, evolução da doença, plano terapêutico e tempo de espera para nova cirurgia, caso haja suspensão, bem como as condições de sobrevivência após o procedimento.

A avaliação laboratorial pré-operatória deve ser orientada pelo exame clínico, características da cirurgia proposta e evolução clínica recente. Deve-se dar preferência a exames laboratoriais cujos resultados possam alterar ou até contra-indicar o plano perioperatório. Em vários centros de tratamento de câncer, a rotina de exames sempre inclui hemograma completo e coagulograma, já que a complicação mais comum dos quimioterápicos é a depressão medular. Outros exames poderão ser solicitados de acordo com o caso.

Deve-se sempre planejar a técnica anestésica visando a longos e complexos procedimentos, freqüentemente imprevisíveis, com grande perda volêmica e tecidual. As cirurgias seguem seu curso de acordo com a possibilidade de ressecção do tumor cujas margens cirúrgicas são determinadas pelo exame anatomopatológico.

Freqüentemente, o paciente que foi submetido recentemente à quimioterapia é aquele refratário ao tratamento curativo inicial, provavelmente já recebeu vários ciclos de protocolos que variam muito de acordo com a instituição ou grupo de oncologistas. A pesquisa cuidadosa do prontuário, com identificação das drogas utilizadas, doses, tempo de uso, associações, relatos de complicações e/ou limitação do seu uso é mandatória nessas situações.

Deve-se sempre realizar extensa avaliação da orofaringe e vias aéreas superiores, pesquisando lesões dentárias e alterações de mucosa causadas por drogas quimioterápicas. Durante a manipulação local, como na intubação traqueal, podem ocorrer perda de dentes, hemorragias e ulcerações.

Deve ser realizado exame neurológico sistemático, com documentação do paciente antes de qualquer cirurgia ou procedimento, seja por anestesia geral ou regional, a fim de detectar possíveis seqüelas da quimioterapia. Repeti-lo e documentá-lo após regressão do bloqueio, visando evitar imputar à anestesia a causa das possíveis lesões.

Devido à mielossupressão, freqüentemente encontram-se pacientes com intensa plaquetopenia. Nestes casos, a utilização de dispositivos invasivos deve ser avaliada quanto ao risco e benefício ao paciente.

Todo paciente com neoplasia e/ou uso de quimioterapia é considerado de alto risco para o desenvolvimento de trombose venosa profunda. Cerca de 20% destes pacientes podem desenvolvê-la, mesmo com todas as medidas profiláticas recomendadas. Conseqüentemente, o uso de anticoagulantes, como heparinas e warfarin, é freqüente. Deve-se avaliar o uso de procedimentos invasivos e/ou bloqueios regionais nestes casos e, quando imprescindível, realizar acompanhamento clínico e laboratorial até a retirada destes dispositivos²⁵.

Pacientes que receberam drogas cardiotoxicas devem ser examinados especificamente para pesquisar sinais de insuficiência cardíaca congestiva, derrame pericárdico e alterações do dromotropismo. Recomenda-se nestes casos que aqueles que receberam mais de 550 mg.m² de daunorrubicina/doxorubicina tenham a função ventricular avaliada por ecocardiografia, em repouso e principalmente no estresse, que simula a agressão cirúrgica. Deve-se ter cuidado com crianças, pacientes sintomáticos e aqueles que tiveram alterações da fração de ejeção ou redução progressiva da função ventricular ao longo do tratamento. Em caso de dúvida, indica-se a cintilografia cardíaca de repouso e de estresse.

Pacientes em uso recente de bleomicina devem ser submetidos à avaliação funcional respiratória, principalmente quanto à presença de doença pulmonar restritiva incipiente. Em caso de dúvidas, utiliza-se a capacidade de difusão do monóxido de carbono, mais sensível, especialmente se a cirurgia programada possa causar algum tipo de restrição ventilatória no pós-operatório.

Pacientes, principalmente crianças, com história recente de síndrome de lise tumoral, devem ter os distúrbios metabólicos corrigidos antes do procedimento cirúrgico³.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Em geral, os principais cuidados com os pacientes oncológicos se devem a lesões orgânicas causadas pelos quimio-

rápicos, porém existem algumas interações medicamentosas importantes (Quadro III).

O óxido nitroso nestes pacientes ainda é motivo de discussão. Alguns autores recomendam-no somente em casos de mínimas reduções da contagem celular e plaquetária, e associam seu uso a reposição pós-operatória de vitamina B₁₂ e ácido fólico. O óxido nitroso ioniza o cobalto monovalente da vitamina B₁₂ a um estado divalente inativo, sendo o provável motivo da depressão da medula óssea associada a exposições múltiplas e seguidas com óxido nitroso. Sabe-se que a exposição única e prolongada, por mais de 2 a 4 horas, pode afetar a enzima metionina-sintetase, da síntese protéica do DNA e RNA (ela participa da síntese de tiamidina a partir da deoxiuridina, ou seja, também é dependente da vitamina B₁₂). Este bloqueio na síntese protéica não afeta significativamente as células brancas em pacientes normais, porém causa depressão medular desta linhagem se o paciente estiver em uso de drogas mielossupressoras, antibióticos, na vigência de infecções, ou desnutrição. Recomenda-se que o uso de óxido nitroso deva ser evitado em procedimentos com mais de 3 horas, especialmente quando se observa granulocitopenia na avaliação pré-operatória de pacientes que utilizaram quimioterápicos. Existe ainda sinergismo entre o óxido nitroso e o metotrexate, que oxida a vitamina B₁₂ e, conseqüentemente, inibe irreversivelmente a enzima 5-metilte-tra-hidrofolato-homocisteína-metil-transferase, ativa no metabolismo do metotrexato, aumentando, portanto, seus efeitos tóxicos e terapêuticos; especialmente em relação a imunossupressão e as ulcerações do trato gastrointestinal.

Efeitos Cardiovasculares

Hipotensão no per-operatório pode ser observada em pacientes com neuropatia autonômica causada por tratamento com vincristina e vimblastina, especialmente se associado a agentes inalatórios ou vasodilatadores, podendo ser prevenida com aumento da hidratação e uso de vasopressores. A procarbazida apresenta efeito semelhante aos inibidores da monoamino oxidase (IMAO) tipo "A". A administração de drogas simpaticomiméticas, antidepressivos tricíclicos e ingestão de alimentos contendo tiramina podem gerar reações hipertensivas. Não há descrição se esta droga provoca de-

Quadro III - Principais Interações entre Quimioterápicos e Drogas Utilizadas em Anestesia

Agente Quimioterápico	Agente Anestésico	Efeito
Ciclofosfamida	Succinilcolina	Aumento do efeito da succinilcolina
Azatioprina	BNM Adespolizante	"resistência"
Procarbazina	Depressores do SNC Inibidores da MAO	Aumento dos efeitos de simpaticomiméticos
Corynebacterium Parvum	Barbitúricos	Inibição do metabolismo hepático
Bleomicina	Oxigênio	Fibrose pulmonar (FiO ₂ > 0,28)
Tiotepa	Succinilcolina	Aumento do efeito da succinilcolina
Metotrexate	Óxido Nitroso	↑ Efeito citotóxico + ↑ toxicidade do metotrexate

pleção crônica de catecolaminas, como ocorre com os IMAO.

Efeitos Neurológicos

O metotrexate, o mitotano e a procarbazida podem levar ao despertar prolongado, por prolongar o efeito sedativo de drogas como barbitúricos, opióides e especialmente o droperidol, usado com frequência na profilaxia de náuseas e vômitos.

Nos pacientes em uso de vincristina e vimblastina, metotrexato o uso de drogas que deprimem as funções do SNC deve ser evitado, devido às interações sinérgicas.

Efeitos na Junção Neuromuscular

A metocloretamina e a ciclofosfamida reduzem a concentração da pseudocolinesterase plasmática, que pode durar várias semanas após infusão, prolongando o efeito da succinilcolina.

A azatioprina e a procarbazina provocam antagonismo competitivo nos receptores pós-juncionais, com redução do efeito dos bloqueadores neuromusculares adespolarizantes. Há indicação de monitorização neuromuscular perioperatória.

A hipercalcemia gerada pelos estrogênios e androgênios exige monitorização constante do cálcio sérico, adequada hidratação e controle do débito renal. Deve-se também monitorizar o bloqueio neuromuscular³⁻⁶.

Outros Efeitos

Na presença de azatioprina, o metabolismo de anestésicos locais tipo éster pode estar reduzido.

A vincristina e a vimblastina podem causar saída exagerada do potássio intracelular. O uso de succinilcolina pode causar hiperpotassemia sintomática nestes casos, especialmente disritmias.

CUIDADOS GERAIS

Em geral, estes pacientes são desnutridos, hipovolêmicos e têm frequentemente doenças crônicas associadas; são psicologicamente abalados, já que experimentaram vários procedimentos desconfortáveis e até dolorosos. Sua cirurgia é prolongada e mutilante, com grande perda volêmica e tecidual, e pode não ser curativa. Nestas condições, devemos sempre ter cuidados especiais no perioperatório, porém sem deixar de valorizar o melhor preparo pré-operatório possível. A assepsia é essencial, já que a imunossupressão torna estes pacientes susceptíveis a infecções oportunistas. É fundamental que o anestesologista esteja atualizado quanto às recomendações da Comissão de Infecção Hospitalar da sua instituição, especialmente em relação aos procedimentos invasivos, cuidados com o material de anestesia e sistema de ventilação, bem como a profilaxia com antibióticos.

Algumas drogas citotóxicas causam grandes lesões vasculares durante a quimioterapia, como esclerose por infusão e necrose pelo extravasamento, o que pode dificultar o acesso venoso durante a anestesia. Caso haja comprometimento da circulação arterial, venosa ou linfática em algum membro, este não deve ser utilizado (como em pacientes mastectomizados com esvaziamento ganglionar). Caso haja a presença de dispositivos invasivos de demora como catéteres venosos profundos do tipo Hickman e Broviac, o anestesologista deve estar familiarizado com as condutas para manipulá-los ou solicitar a presença do profissional habilitado a fazê-lo não devendo utilizá-los sem estes requisitos. Atualmente, muitas instituições especializadas possuem uma Comissão Hospitalar de Catéteres, responsável pela manutenção e manipulação destes dispositivos²⁴.

Deve-se ter atenção especial ao posicionamento do paciente e proteção de pontos de pressão. Encontram-se frequentemente desmineralização e metástases ósseas, que aumentam o risco de fraturas patológicas; além disso, certas posições cirúrgicas podem agravar as diversas neuropatias periféricas causadas pelos quimioterápicos.

Pacientes com grave depressão medular são geralmente politransfundidos; deve-se atentar para o risco de contaminação, aloimunização e, principalmente, reações imunoalérgicas, como febre e choque, durante a reposição per-operatória destes derivados, especialmente as plaquetas.

Monitorização

Além da monitorização básica recomendada (Resolução 1363 do CFM), estes pacientes, devido à grande incidência de distúrbios hidroeletrólíticos, acido-básico, doenças pulmonares, cardiovasculares e interações medicamentosas, devem ser acompanhados com capnografia, capnometria e estimulação de nervo periférico. Todos devem ser aquecidos adequadamente, preferencialmente com manta térmica e aquecedores de fluidos; e sua temperatura controlada por termômetro esofágico.

O controle da diurese horária, como fator de avaliação da perfusão tecidual, está indicada em cirurgias prolongadas (mais de 2 horas), ou em pacientes com indicação específica, como os hipovolêmicos e aqueles a serem submetidos a grandes ressecções. Deve-se evitar a cateterização vesical sempre que possível, quando não houver indicação, devido ao maior risco de infecção.

Acateterização arterial periférica é frequentemente utilizada nas grandes ressecções. Em pacientes que utilizaram drogas cardiotóxicas (doxarrubicina e daunorrubicina), a monitorização do débito cardíaco por ecocardiografia transesofágica é mais indicada por sua menor invasibilidade. O cateter de artéria pulmonar está indicado apenas nos pacientes em que se apresentam sintomáticos no pré-operatório. Nos demais, incluindo aqueles assintomáticos que receberam doses maiores que 550 m², deve-se antes avaliar a função cardiovascular global ao repouso e, especialmente, ao exercício, e o risco de descompensação frente ao trauma cirúrgico proposto. Acateterização venosa profunda para monitori-

zação contínua da PVC está novamente sendo utilizada, principalmente quando há previsão de variações de volemia perioperatória, em pacientes sem doenças cardiovasculares sintomáticas ou insipientes.

Não há até o momento consenso sobre o uso de novos métodos, como o índice bispectral (BIS), nestes pacientes.

ANESTESIA GERAL

Deve-se sempre escolher a técnica anestésica mais simples e que cause menores alterações perioperatórias. A anestesia balanceada é a melhor escolha na maioria dos casos, em associação quando indicado, com o bloqueio peridural contínuo, com anestésico local e opióides.

A injeção subaracnóidea de metotrexato pode causar alterações neurológicas transitórias. Estes pacientes, em geral crianças, que são anestesiados para o próprio tratamento, devem ser observados cuidadosamente após a anestesia, devido ao risco de obstrução das vias aéreas, despertar prolongado, sedação, meningismo, parestesias e alterações do equilíbrio.

Nos pacientes com nefropatia causada por cisplatina, deve-se atentar para a hidratação e uso de diuréticos como furosemida e manitol que diluem o conteúdo tubular e evitam o agravamento da lesão. A hipomagnesemia deve ser compensada, já que pode predispor a disritmias e prolongamento do bloqueio neuromuscular.

Existe risco latente de regurgitação nos pacientes com retardo no esvaziamento gástrico por neuropatia autonômica, causada pela maioria dos alquilantes.

A ciclofosfamida produz acentuada e prolongada redução da pseudocolinesterase plasmática, que pode prolongar o tempo de ação da succinilcolina.

A metocloretamina utilizada para a irrigação vesical do tratamento da cistite hemorrágica pós-quimioterapia, quando em paciente com secreção inapropriada de ADH, pode causar hiponatremia relativa por intoxicação hídrica. Deve-se evitar reposição de sódio, que pode causar edema cerebral.

Em caso de alterações hepáticas prévias, o uso de halogenado (principalmente halotano) deve ser evitado, para não dificultar o diagnóstico de hepatotoxicidade.

Devido ao risco de agravamento da fibrose pulmonar causada por bleomicina, estes pacientes devem receber ar inspirado com concentração de oxigênio menor que 28%, e serem monitorizados com oximetria de pulso.

Quando há alterações estruturais e funcionais, como história prévia de nefropatia por uratos, deve-se evitar drogas de excreção predominantemente renal, redução acentuada do fluxo sanguíneo renal por hipotensão ou hipovolemia, e agentes halogenados com significativa produção de fluoretos.

ANESTESIA REGIONAL

Existem alguns problemas relacionados à escolha dos bloqueios regionais nos pacientes em uso de quimioterápicos³.

A hipotensão arterial por neuropatia autonômica ou hipovolemia pode ser grave nestes pacientes. A utilização de oxigênio de preferência sob máscara facial com balão reservatório, com fluxo maior que 15 L.min⁻¹ e emprego de vasopressores está sempre indicada.

Risco de lesões neurológicas inclusive com agravamento daquelas já pré-existent existe em todos os pacientes em uso de quimioterápicos. Deve-se realizar avaliação neurológica pré-anestésica, visando documentar alterações pré-existent, evitando imputações de culpa ao anestesiológico, em caso de uso de técnicas regionais. Em caso de lesões neurológicas pré-existent deve-se evitar técnicas regionais.

Quanto ao uso concomitante de anticoagulantes (profilaxia de trombose venosa profunda), alterações da hemostasia (plaquetopenia) e infecções, deve-se restringir os bloqueios e uso de catéteres às indicações precisas da técnica, ou quando a analgesia pós-operatória for fator importante na recuperação do paciente, como nas toracotomias.

Deve-se ter cuidado com o prolongamento do tempo de ação dos anestésicos locais do tipo éster em pacientes que foram tratados com azatioprina^{10,11}.

ANALGESIA PÓS-OPERATÓRIA

A analgesia pós-operatória é sempre desejável, já que esses paciente são psicologicamente pouco resistentes, e organicamente susceptíveis a dor.

As grandes ressecções, especialmente as cirurgias abdominais superiores, lombotomias e toracotomias, podem ter evolução pós-operatória comprometida se não for programada analgesia eficaz. Cuidado especial deve-se ter nos pacientes que fizeram uso recentemente de bleomicina e outras drogas pneumotóxicas. A sua utilização adequada pode reduzir acentuadamente o risco de insuficiência respiratória nesta fase do tratamento.

Deve-se sempre ter cuidado com o cateter peridural em pacientes em uso de anticoagulantes, especialmente porque a própria quimioterapia pode alterar a hemostasia, por gerar plaquetopenia. O uso destas drogas em si não é contra-indicação de instalação destes dispositivos, já que a própria analgesia contribui para a profilaxia da trombose venosa profunda, por facilitar a deambulação precoce. Recomenda-se:

- Punção atramática, anterior ao início da anticoagulação;
- Métodos para evitar trauma físico como trações do cateter;
- Retirada somente após o término da anticoagulação e normalização do PTTa, e no caso das heparinas de baixo peso molecular, que não alteram este exame, sugere-se a retirada do cateter 24 horas após sua suspensão;
- Avaliação constante com rastreamento de sinais e sintomas de compressão medular^{25,26}.

PÓS-OPERATÓRIO IMEDIATO

Todas as cirurgias em paciente com câncer merecem um planejamento pós-operatório mais complexo, especialmente quanto ao recursos disponíveis, e às formas de monitorização e vigilância.

A utilização de algumas drogas merecem considerações especiais. Após uso recente de mitomicina e bleomicina, com sinais clínicos de lesão pulmonar, deve-se avaliar sempre a possibilidade de assistência ventilatória no período pós-operatório imediato (dependendo do porte e da localização cirúrgica, radioterapia torácica concomitante e função respiratória prévia do paciente).

Deve-se tomar cuidado com reações fibrinolíticas no pós-operatório de cirurgias de grande porte, como as prostatectomias radicais, em que há grande liberação de uroquinase no campo operatório. Pacientes plaquetopênicos por quimioterápicos são os mais susceptíveis²⁷.

CORRELAÇÃO CIRÚRGICA

São descritos alguns casos, por especialidade cirúrgica, onde o anestesiolegista deve ficar atento a possíveis complicações causadas por uso de quimioterápicos. Observa-se que na maior parte dos casos, as interações ocorrem em cirurgias de pacientes com doença refratária a mais de uma forma de tratamento e nos tumores metastáticos (Quadro IV).

Pediatria

Raramente pacientes com tumores primários típicos da infância chegam à cirurgia curativa com história prévia de uso de quimioterapia; mais comumente encontram-se aqueles com doença disseminada, candidatos à ressecção de metástases, ou pacientes em tratamento de neoplasias não-cirúrgicas (como leucemias e linfomas), em que a presença do anestesiolegista é solicitada para exames radiológicos, tratamento radioterápicos ou colocação de dispositivos invasivos (como catéteres venosos profundos de demora). Na maior parte destes casos, o paciente está ou esteve em uso recente destas drogas; ou apresenta algumas complicações ainda manifestas (principalmente leucopenias e plaquetopenias).

Neurocirurgia

Pacientes com metástases cerebrais com "efeito de massa" (compressão pelo tumor de estruturas adjacentes), programados para ressecção destas lesões, freqüentemente já passaram por algum ciclo de quimioterapia ou radioterapia.

Cirurgia de Cabeça e Pescoço

Apesar de não ser utilizada como protocolo primário, alguns pacientes com tumores metastáticos podem ser tratados com quimioterapia e retornarem a cirurgia (cisplatina, bleomicina e 5-fluorouracil, nos carcinomas epidermóides de glândulas salivares e laringe, por exemplo).

Urologia

Em tumores testiculares, os pacientes com massa refratária à quimioterapia de primeira linha com cisplatina, bleomicina e etoposídeo são freqüentemente programados para cirurgias paliativas para ressecção da mesma. Deve-se tomar cuidado com o uso de oxigênio com FiO₂ maior que 0,28, já que a maior incidência de fibrose pulmonar associada à bleomicina e à hiperóxia ocorre nestes casos.

Cirurgia Torácica

Presença freqüente de pacientes com tratamento prévio por quimioterápicos nas ressecções de metástases torácicas, geralmente em crianças. Nestes casos, pode-se esperar insuficiência respiratória pós-operatória, já que há sinergismo de lesão pulmonar causada pela radioterapia, quimioterapia e pela própria metástase.

Cirurgia Abdomino-Pélvica

A hipertermoquimioterapia é uma técnica que consiste na cateterização da árvore vascular, pela artéria nutridora e veia coletora, de um determinado segmento orgânico, do qual faz parte o tumor-alvo, seguida de perfusão por um determinado período, com uma solução de quimioterápicos aquecida a 40-42 °C. É utilizada em alguns casos refratários de tumores de estômago e cólon, com cisplatina, mitomicina, 5-fluorouracil e folatos. Pode desencadear grave acidose metabólica, hipertermia (primária, pela técnica, ou secundária, pela lise tumoral ou hemólise), grave hipotensão com diminuição acentuada do hematócrito (por hemólise e translocação do fluido intravascular), e hipercapnia (com desenvolvimento de disritmias). Deve-se sempre manter na sala de cirurgia, sangue, plasma, plaquetas e colóides, dispositivos para resfriamento do paciente, como gelo, compressas e soluções geladas, e material de reanimação cardiopulmonar.

Tecidos Ósseos e Conjuntivos

Os sarcomas são neoplasias de tecido conjuntivo sensíveis à doxorubicina e daunorubicina. Freqüentemente estes pacientes chegam à cirurgia após intensa quimioterapia para redução do volume tumoral, portanto com grande risco de desenvolvimento de complicações cardiovasculares relacionadas a estas drogas.

Mastologia

Nas mastectomias geralmente procede-se à ressecção cirúrgica do tumor seguida de quimioterapia e radioterapia; porém, em alguns casos, indica-se quimioterapia citorrredutora prévia e cirurgia imediatamente após, com CMF (ciclofosfa-

Quadro IV - Comparação entre Neoplasias que mais Frequentemente têm Indicações Cirúrgicas, Principais Efeitos Colaterais e os Principais Problemas para o Anestesiologista

Droga	Indicações cirúrgicas	Possíveis problemas
Ciclofosfamida, Ifosfamida	Mama, ovário, pulmão, tumor de Wilms, testículo, sarcomas de partes moles	Aumenta "irritabilidade" miocárdica Diminui níveis plasmáticos de pseudocolinesterase Hiponatremia clínica e edema cerebral Nefrotoxicidade: Reduz a excreção de drogas Depressão medular (cuidado com o N ₂ O)
Hexamethylmelamina	Ovário	Mielodepressão Náuseas e vômitos
Tiotepa	Bexiga, mama, ovário	Mielodepressão Náuseas e vômitos
Carmostina, lomustina	Tumores do SNC	Mielodepressão Náuseas e vômitos
Metotrexate	Mama, cabeça e pescoço, pulmão	Sinergismo no efeito sedativo Necessário exame neurológico (uso subaracnóideo) Nefrotoxicidade: Reduz a excreção de drogas Depressão medular (cuidado com o N ₂ O)
Fluoracil	Cólon, estômago, pâncreas, cabeça e pescoço	Depressão medular (cuidado com o N ₂ O)
Vimblastina, Vincristina	Testículo, mama, neuroblastoma	Depressão medular (cuidado com o N ₂ O) Necessário exame neurológico Sinergismo no efeito sedativo Neuropatia autonômica: Pode causar hipotensão Uso de succinilcolina pode aumentar o nível de potássio
Metoposideo	Testículo, mama, neuroblastoma	
Daunorrubicina, Doxorrubicina	Neuroblastoma, sarcoma osteogênico, mama, tireóide, estômago	Depressão medular (cuidado com o N ₂ O) Aumenta "irritabilidade" miocárdica Insuficiência ventricular pode ocorrer até 3 meses após o tratamento > 550 mg.m ² = avaliação ecocardiográfica
Bleomicina	Testículo, bexiga, cabeça e pescoço, esôfago	Insuficiência respiratória se altas concentrações de O ₂ Risco de insuficiência respiratória pós-operatória
Mitomicina	Testículo, cólon, bexiga	Risco de insuficiência respiratória pós-operatória
Cisplatina	Rim, ovário, testículo, cabeça e pescoço	Depressão medular (cuidado com o N ₂ O) Necessário exame neurológico Bloqueio neuromuscular pode ser prolongado por distúrbios hidroeletrólíticos (necessária a monitorização) Aumenta "irritabilidade" miocárdica Nefrotoxicidade: Reduz a excreção de drogas
Hidroxiuréia	Melanoma	Depressão medular (cuidado com o N ₂ O)
Mitotano	Córtex adrenal	Sinergismo no efeito sedativo Necessário exame neurológico Deve-se avaliar a necessidade de reposição de corticóides
Hormônios	Mama, próstata, endométrio	Hipercalcemia (avaliar a necessidade de reposição hídrica e monitorização do bloqueio neuromuscular)

mida, metotrexate e 5-fluoruracil) e doxorrubicina. Outros pacientes podem ser operados após intensa radioterapia torácica, que podem agravar as complicações da quimioterapia.

Ginecologia

Pode encontrar-se pacientes que fizeram uso de doxorrubicina e cisplatina, especialmente em tumores endometriais avançados, quando se indica histerectomia paliativa.

Freqüentemente pacientes com tumores de ovários são programados para realizar "laparotomia a second-look", isto é, casos de tumor já ressecado onde realizam-se vários ciclos de quimioterapia no pós-operatório (os esquemas mais utilizados envolvem cisplatina, ciclofosfamida e taxol); posteriormente o cirurgião deseja fazer por visualização direta a avaliação do tratamento. Consequentemente, esses pacientes são submetidos a um procedimento anestésico logo após sua quimioterapia.

Radiologia

Necessitam da presença do anesthesiologista para a realização destes procedimentos crianças e pacientes com alteração do nível de consciência. Existe uma grande variedade de doenças que pode-se pesquisar nestes casos, mas deve-se ter cuidado principalmente quando a indicação destes exames é a avaliação da eficiência da quimioterapia, ou seja, o paciente fez uso recente destas drogas. Entre estes, vários fizeram uso de doxorubicina, que é amplamente empregada em linfomas e tumores sólidos da infância.

Outros

Na punção lombar em crianças, sob anestesia, freqüentemente associa-se à coleta de líquido, a injeção subaracnóidea de metotrexato. Este procedimento deve ser feito pelo especialista e responsável pelo paciente (oncologista ou hematologista), devido à grande incidência de sinais de irritação meníngea e outros sintomas neurológicos transitórios. Deve-se realizar minucioso exame neurológico no pré-anestésico e documentá-lo²⁸.

CONCLUSÕES

Durante o tratamento oncológico, freqüentemente depara-se com o uso de drogas quimioterápicas pelo paciente. O conhecimento, pelo anesthesiologista, das formas de tratamento, das características farmacológicas destas substâncias, seus efeitos adversos, lesões estruturais e possíveis interações medicamentosas por elas geradas e potencializadas pelas várias técnicas anestésicas hoje empregadas, pode certamente reduzir a morbi-mortalidade per-operatória destes pacientes

Chemotherapy and Anesthesia

Márcio Augusto Lacerda, M.D.

INTRODUCTION

Chemotherapy is one of the main treatment for cancer patients. Its efficacy is proven every day and new substances, protocols and associations are constantly being developed

^{1,2}. In spite of this continuous evolution, such drugs still represent one of the most toxic pharmacological groups. They are blamed of causing structural lesions and of modifying normal human physiology and biochemistry, some of them irreversible, which may even become a limiting treatment factor³⁻⁵. For the anesthesiologist, the awareness of chemotherapeutic drugs, their complications and interactions is critical for surgeries in patients under cancer treatment. This study aimed at presenting the different types of drugs currently used, their organic repercussions, their interaction with other substances and the most adequate anesthetic technique with them.

CHEMOTHERAPY HISTORY, OBJECTIVES AND STAGES

The first report on the use of a drug for cancer treatment was published in 1940 in a totally accidental way. Researchers were testing new substances for treating tuberculosis when they noticed some cytoreducing effects in patients with solid lymphatic neoplasias. With the results obtained protocols for clinical development, toxicity, performance and tolerance to those agents were developed along time. The results of such evolution may be illustrated by "cure" criteria for some neoplasias and especially by the increase in survival for most patients. But everything has a high cost: *increase in reversible or not toxic effects, treatment limitation due to those effects, presence of associated diseases and infections and other complications*³.

The objectives of chemotherapy are:

- a) Total destruction of malignant cells through the administration of the highest single or combined CT dose, acting by different mechanisms without superimposed toxic effects. This way, one tries to avoid that the survival of a single malignant cell may generate another progenic strain able to develop a new tumor.
- b) Administration of a specific treatment for short periods called "cycles". This principle is based on the observation that healthy cells recover quicker than malignant cells after maximum pulse therapy and that immunosuppression is lower⁴.

CHEMOTHERAPEUTIC DRUGS

Major chemotherapeutic drugs are shown in chart I.
Alkylating Agents

Alkylating agents break the purinic ring and, as a consequence, the molecular DNA, generating mitosis blockade. Currently, they are the largest group of cytotoxic drugs. Most below mentioned side effects are shared by all other substances.

Nitrogen mustards cause nausea, vomiting, inadequate ADH secretion syndrome, herpes zoster, thrombophlebitis and bone marrow suppression. Their major limitations are leukopenia and thrombocytopenia.

Chart I - Classification of Major Chemotherapeutic Drugs

Classification⁶

1. Cytotoxic Drugs

• Alkylating Agents

Nitrogen Mustards: mechlorethamine, cyclophosphamide, melphalan and chlorambucil

Triazines: dacarbazine

Ethylenamines/Methylenamines: tiotepa

Alkyl Sulfonates: busulfan

Nitrous ureas: streptozocin, carmustine, lomustine, semustine

• Antimetabolites:

Folic Acid Analogs: methotrexate

Purine Analogs: fluoracil and cytarabine

Pirimidine Analogs: mercaptopurine, azathioprine, thioguanine and cytarabine

• Cytotoxic Antibiotics (Antracyclic): actinomycin D, daunorubicin, doxorubicin (best known as adriamycin), bleomycin, mitramycin

• Vinca Alkaloids and Etoposide: vincristine, vinblastine and paclitaxel

• Antagonists used with Cytotoxic Drugs

• Enzymes: asparaginase

• Miscellaneous: cisplatin, hydroxyurea, procarbazine, mitotane

2. Drugs changing Immune Response

• Cytotoxic Immunosuppressant

• Steroids and Other Immunosuppressant

• Immunostimulants

3. Hormones

• Estrogens

• Progestens

• Androgens and Anabolic Steroids

• Hormone Antagonists: Tamoxifen

Ethylenamines and methylmelamines, developed as from nitrogen mustards, have fewer side effects although causing bone marrow suppression.

Triazines, drugs developed for treating melanomas and Hodgkin Disease, have the lowest bone marrow suppression rates but cause nausea and vomiting in more than 90% of patients.

Alkyl sulfonates cause bone marrow suppression and thrombocytopenia and, in a lesser degree, nausea, vomiting, diarrhea and hyperuricemia.

Nitrous ureas are limited by severe bone marrow suppression. They may also cause renal tubular lesions and a consequent renal failure in 70% of patients.

Antimetabolites

Antimetabolites are divided in folic acid, purine and pyrimidine analogs. They are structurally similar to those substances and are necessary for cellular metabolism and division. With such characteristics, they inhibit certain enzymes trig-

gering the synthesis of aberrant and non-active compounds which block normal cell cycles. Major target-cells for such drugs are bone marrow and gastrointestinal epithelial cells. As a consequence, they cause inflammations, ulcerations and are potent immunosuppressants.

Vinca Alkaloids

Their action mechanism is the rupture of microtubules participating on the mitotic cycle. Their fast action generates hyperuricemia and requires a previous treatment with allopurinol. They are potent neurotoxic agents.

Antracyclic Antibiotics

Antracyclic antibiotics are cytotoxic and form stable complexes with DNA, inhibiting its synthesis, RNA's or both.

Enzymes

Enzymes act as catalysts of enzymatic reactions which deprive malignant cells of their major metabolic substrates.

Synthetics

This group is composed of several drugs with different action mechanisms, but all with synthetic origin^{13,15}.

Hormones

- Steroids used in the treatment of pediatric acute leukemia, malignant lymphomas and hemolytic anemia and for leukemia and lymphoma-induced thrombocytopenia.
- Progestins used in the treatment of endometrial carcinoma.
- Estrogens and Androgens used in the treatment of advanced breast cancer.
- Antiestrogens used in the palliation of advanced breast cancer in menopausal women.

SYSTEMIC REPERCUSSIONS (Chart II)

Cardiovascular

The most cardiotoxic drugs are doxorubicin, daunorubicin, cyclophosphamide and cisplatin.

Doxorubicin and daunorubicin-induced *cardiomyopathy* is present in approximately 3% of patients, it is dose-dependent, affects all ages and is frequently irreversible. The incidence is not significant when total doses are lower than 200 mg.m² of body surface, but is frequent in doses above 550 mg.m². Some factors may increase the incidence, including previous mediastinum radiation and the simultaneous use of cyclophosphamide. Histopathologic presentation is myocardial fibrosis. Cardiomyopathies may be acute and severe.

The acute form is present in 10% of cases and is characterized by relatively benign ECG changes, such as nonspecific

Chart II - Major Chemotherapeutic Drugs and Side Effects

	Imunne-suppression	Thrombo-cytopenia	Leukopenia	Anemia	Cardiac Toxicity	Pulmonary Toxicity	Renal Toxicity	Liver Toxicity	CNS Toxicity	Stomatitis	Plasm. Cholin. Inhibition
Mechlorethamine	+	+++	+++			+			++		++
Cyclophosphamide	++++	+	++	+			+	+		+	++
Melphalan	+	++	++	++		+		+	+		+
Chlorambucil	+	++						+	+		+
Busulfan	+	+++	+++	+++		++	++			+	+
Carmustine		++	++	++		+	+			+	
Lomustine		+++	+++	++				+		+	
Semustine		+	+	+			+++	+++			
Streptozocine		+	+	+			+++	+++			
Methotrexate	+++	+++	+++	+++		+	++	+		+++	
5-Fluoracil	++++	+++	+++	+++					+	+++	
Cytarabine	+++	+++	+++			+		+		+	
Mercaptopurine	+++	++	++	++			++	+++		+	
Azathioprine	++++		+++					++		+	
Thioguanine	+++	+	++	++				++		+	
Vinblastine	++	+	+++	+					+	+	
Vincristine	++	+	++	+				+		++	
Paclitaxel	++	+	+++	+	+					++	
Dactinomycin	+	+++	+++	+++						+++	
Daunorubicin	+	++	+++	++	+++					++	
Doxorubicin		+	+++	++	+++			+		++	
Bleomycin		+	+	+	+++	+++				+++	
Plicamycin	+	++++	++++	+++			++	++	+	+++	
Mitomycin		+++	++++	++++	+	+			+		
Asparaginase	++	+	+	+			+	+++	+	+	
Cisplatin	+	++	++	++	+		++++		++		
Hydroxyurea	+	++	+++	++					+	+	
Procarbazine	+	+++	+++	++					+	+	
Mitotane											
Steroids	+++		+++								

Effects: Minimum: +, Low ++, Moderate +++, Severe ++++

ST-T segment changes and QRS current decrease, ventricular extrasystole, supraventricular tachycardia, conduction changes and left axis deviation. Such changes may appear during all treatment stages with the most different doses, but are reverted 1 or 2 months after withdrawal. Echocardiography with ejection fraction monitoring is a good follow up method for the evolution of such cardiomyopathy.

The severe form is characterized by the insidious appearance of symptoms 6 to 12 months after chemotherapy withdrawal. It may come with dry cough suggesting "bronchitis", follo-

wed by rapidly progressive heart failure in general resistant to inotropics. It occurs in 2% of treated patients and may lead to death in 3 weeks in 60% of cases. There are no specific tests to predict its appearance, but it is believed that diffuse QSR current decrease may indicate its evolution. Specific serum enzymes are only lately increased and have limited values. Other early evaluation methods are echocardiography and systolic time evaluation¹²⁻¹⁴.

Myocardial ischemia is rare and is present in less than 1% of patients from 3 hours to one week after treatment with 5-fluo-

ouracil. Its probable etiology is coronary vasospasm. In patients with previous atherosclerotic lesions, the incidence may reach more than 4.5%¹⁵.

Cyclophosphamide and cisplatin may cause other effects such as myocardial instability, that is, increase in dysrhythmias in the presence of cardiostimulating drugs.

Respiratory

Major pulmonary lesions are:

- a) Chronic pneumonitis followed by lung fibrosis is the major and more frequent lesion;
- b) Hypersensitivity-induced acute lesions with cough, dyspnea and fever for several weeks after the use of the drugs;
- c) Non-cardiogenic pulmonary edema;
- d) Secondary complications: atelectasis, pleural effusion and infections.

Major agents involved are bleomycin, busulfan, cyclophosphamide, chlorambucil, methotrexate, cytarabine, mitomycin and carmustine.

Bleomycin-induced pulmonary toxicity is present in 25% of treated patients. Those receiving previous radiation therapy, or those with pulmonary diseases, elderly patients and those exposed to cumulative cytotoxic doses above 450 mg.m² are more predisposed to such complication. Histopathologic pattern is pneumonitis followed by progressive pulmonary fibrosis which may be worsened by smoking and superoxide radicals generated by high oxygen inspired air concentrations. Symptoms appear between the 4th and 8th chemotherapy week and include arterial hypoxemia, non-productive cough and tachypnea. Approximately 20% to 25% of patients develop its mild form and approximately 1% its severe form. Diagnosis and clinical evolution monitoring are preferably performed by carbon monoxide diffusion capacity.

The mild form generates a restrictive syndrome characterized by dyspnea when exercising, cough and low PaO₂ at rest. The severe form is characterized by arterial hypoxemia at rest, associated to radiological changes such as interstitial pneumonitis and fibrosis, peri-hilar and basilar infiltrates and changes in the alveolar-capillary barrier with the increase in D[A-a]O₂ and decrease in diffusion capacity¹⁶⁻¹⁹.

Gastrointestinal

Gastrointestinal complications include the increase in nausea and vomiting, worsened by trophic mucosal changes and autonomic neuropathy which reduces gastric emptying time and may increase the risk for regurgitation. It also includes hydroelectrolytic changes caused by diarrhea followed by hyponatremia and hypopotassemia, nutritional changes generating cachexia by increased catabolism, physical swallowing incapacity or gastrointestinal obstruction; and changes in the acid-base balance. Almost all drugs may cause such

adverse effects, but major drugs involved are methotrexate and 5-fluorouracil²¹.

Hematopoietic

Medullar suppression is the most important toxic effect caused by almost all chemotherapeutic drugs, except bleomycin and vincristine. When severe, it may limit clinical use and patient's treatment. There are lymphocytopenia, variable thrombocytopenia degrees, erythropenia and hemophilic anemia.

Hepatic

They may cause liver toxicity and its implications such as metabolism and liver detoxification decrease, enzyme induction and/or inhibition and jaundice. It is exacerbated with methotrexate, cyclophosphamide, doxorubicin, mercaptopurine, asparaginase and nitrous urea, especially in oral chemotherapy regimens in low doses for a long period of time.

Renal

Major drugs are methotrexate, mercaptopurine, cisplatin and mitomycin.

Cisplatin produces the most severe renal complications which often limit chemotherapy cycles. In general, symptoms starts 3 to 5 days after cisplatin infusion with glomerular filtration rate decrease followed by acute tubular necrosis, increase in nitrogen waste, proteinuria and hyperuricemia. When this happens, there is a fast development of renal failure with the need for dialysis.

Uric acid-induced nephropathy is caused by the fast destruction of malignant cells increasing purine and pyrimidine-derived plasma concentrations, which are deposited in the renal glomerulus causing nephropathy. Adequate fluid replacement, urine alkalinization and administration of purinol before chemotherapy reduce the incidence of such complication²².

Immune

Bone marrow depression caused by most chemotherapeutic drugs triggers an increase in opportunistic infections. In addition, several invasive devices, such as indwelling catheters and the systematic and indiscriminate use of antibiotics also increase this risk. Some drugs have their own antigenic load, such as asparaginase, and cause anaphylactoid reactions in 20% of cases, with a large histamine release^{2,5}.

Neurological

Several neurological complications are attributed to chemotherapeutic drugs.

Autonomic and peripheral neuropathies may cause hypovolemia, tachycardia, postural hypotension and changes in intestinal motility with gastric emptying decrease, predispo-

sing to regurgitation. Major drugs implied are vinblastine, vincristine, procarbazine and cisplatin.

Some drugs have a central nervous system depressing effect, such as vincristine, vinblastine and methotrexate. Others have an excitatory effect, such as procarbazine and chloretamine, decrease in seizures threshold and catecholamine depletion, this effect being similar to the monoamine oxidase inhibitors effect.

Spinal methotrexate causes major meningeal irritation in more than 61% of patients, generating symptoms such as headache, neck stiffness, lethargy and paresthesia. Some extrapyramidal reactions may appear after the use of asparaginase⁴.

Metabolic

Most important complications are inadequate ADH secretion by cyclophosphamide and vincristine, and the hypercalcemia associated to bone lesions, estrogens and androgens. Vesical irritation for treating post-chemotherapy hemorrhagic cystitis in a patient with inadequate ADH secretion may cause fluid intoxication-induced relative hyponatremia. In those cases, sodium replacement must be avoided, since it may cause brain edema.

Tumor lysis syndrome occurs after chemotherapy in fast growing tumors, such as Burkitt lymphoma, acute lymphocytic leukemia and non-Hodgkin lymphoma, being rare in solid tumors. It causes hyperuricemia, hypernatremia and hyperphosphatemia with a consequent hypocalcemia, and may trigger acute renal failure⁴.

Chart II illustrates major systemic repercussions of chemotherapeutic drugs.

PREOPERATIVE EVALUATION

In oncologic patients it is critical to know their clinical history as well as all stages of treatment, including prognosis, drugs, chemotherapy toxic effects, total dose, duration, indication, lab tests, functional tests and morbidity-mortality. Some special care must be taken in addition to history, physical evaluation and supplementary tests.

There should be no limits for performing and/or postponing surgery; each patient must be individually evaluated taking into account physical status, associated diseases, hospital conditions, such as the operating center, monitoring, postoperative period, need for patient's treatment, that is, staging, disease evolution, therapeutic plan and time for the new surgery in case of postponement, as well as survival conditions after the procedure.

Preoperative lab evaluation must be oriented by clinical evaluation, characteristics of the proposed surgery and recent clinical evolution. Lab tests, the results of which may change or even counterindicate perioperative plan should be preferred. In several cancer treatment centers, tests routine always include blood count and coagulogram, since the most com-

mon chemotherapeutic complication is medullar depression. Other tests may be requested depending on the case.

Anesthesia should always be planned aiming at long and complex procedures, frequently unpredictable with large volume and tissue loss. Surgeries have their plan modified according to the possibility of tumor resection, the surgical borders of which are determined by pathologic exam.

Frequently, patients recently submitted to chemotherapy are those who were refractory to the initial healing treatment, probably having already received several protocol cycles which vary a lot depending on the institution or the oncology group. A careful patient's record survey, with the identification of drugs, doses, duration, associations, complications and/or limitations, is mandatory in such situations.

Pharynx and upper airways should always be thoroughly evaluated, looking for dental lesions and mucosal changes caused by chemotherapeutic drugs. During local manipulation, such as tracheal intubation, teeth may be lost and hemorrhages and ulcerations may appear.

A systematic and documented neurological exam should be performed before any surgery or procedure, both under general or regional anesthesia, to detect possible chemotherapeutic sequelae. This exam should be repeated and documented after blockade reversion to prevent anesthesia to be blamed of possible lesions.

Due to bone marrow suppression, there are often patients with intense thrombocytopenia. In these cases, the risk/benefit ratio of invasive devices should be assessed.

All patients with neoplasia and/or under chemotherapy are at high risk for developing deep vein thrombosis. Approximately 20% of those patients may develop it regardless of all recommended prophylactic measures. As a consequence, the use of anticoagulants, such as heparin and warfarin, is frequent. Invasive procedures and/or regional blocks should be evaluated for those cases and, when mandatory, a clinical and lab follow up must be performed until such devices are removed²⁵.

Patients receiving cardiotoxic drugs shall be specifically evaluated for signs of congestive heart failure, pericardial effusion and changes in dromotropism. In these cases, for those receiving more than 550 mg.m² of daunorubicin/doxorubicin it is recommended a ventricular function echocardiography evaluation, at rest an especially under stress, which mimics surgical aggression. Care is needed with children, symptomatic patients and those with ejection fraction changes or progressive ventricular function decrease along treatment. In doubt, at rest and at stress cardiac scintigraphy is recommended.

Patients in recent bleomycin use should be submitted to functional respiratory evaluation, especially for the presence of early restrictive pulmonary disease. In doubt, carbon monoxide diffusion capacity is used for being more sensitive, especially if the scheduled surgery may cause any type of postoperative ventilatory restriction.

Patients, mainly children, with a recent history of tumor lysis syndrome, must have their metabolic changes corrected before surgery³.

Chart III - Major Interactions Between Chemotherapeutic Drugs and Anesthetic Drugs

Chemotherapeutic Agent	Anesthetic Agent	Effect
Cyclophosphamide	Succinylcholine	Increase in succinylcholine effect
Azathioprine	Nondepolarizing NMB	"resistance"
Procarbazine	CNS Depressants * MAO inhibitors	Increase in sympathicomimetic effects
Corynebacterium Parvum	Barbiturates	Liver metabolism inhibition
Bleomycin	Oxygen	Pulmonary fibrosis (FI _O ₂ > 0.28)
Tiotepa	Succinylcholine	Increase in succinylcholine effect
Methotrexate	Nitrous Oxide	↑ Cytotoxic effect + ↑ methotrexate toxicity

DRUG INTERACTIONS

In general, special care dedicated to cancer patients is due to organic lesions caused by chemotherapeutic drugs, but there are some important drug interactions (Chart III).

Nitrous oxide for those patients is still arguable. Some authors recommend it only in cases of minimum cell and platelet count decrease and associate its use to postoperative vitamin B₁₂ and folic acid replacement. Nitrous oxide ionizes vitamin B₁₂ monovalent cobalt to an inactive bivalent state being the possible reason for bone marrow depression associated to multiple and continuous exposure to nitrous oxide. It is known that a single and prolonged exposure for more than 2 to 4 hours may affect the methionine-synthetase enzyme of the DNA and RNA protein synthesis (it participates on the thiamidine synthesis as from deoxyuridine, that is, it is also vitamin B₁₂ dependent). Such protein synthesis blockade does not significantly affect white blood cells in normal patients, but causes bone marrow depression of such strain if the patient is using bone marrow suppressing drugs or antibiotics, is suffering of infection or malnutrition. It is recommended that nitrous oxide be avoided in procedures lasting more than 3 hours, especially when preoperative granulocytes depletion is seen in patients who used chemotherapeutic drugs. There is still synergy between nitrous oxide and methotrexate, which oxidizes vitamin B₁₂ and, as a consequence, irreversibly inhibits 5-methyltetra-hydrofolate-homocystein-methyltransferase, active in methotrexate's metabolism, thus increasing its toxic and therapeutic effects especially as to immunosuppression and GI tract ulcerations.

Cardiovascular Effects

Perioperative hypotension can be observed in patients with autonomic neuropathy caused by vincristine and vinblastine, especially if associated to inhalational agents or vasodilators and can be prevented with increased hydration and vasopressants.

Procarbazine has an effect similar to monoamine oxidase inhibitors (MAOI) type A. Sympathomimetic drugs, tricyclic antidepressants and tiramine-containing food may cause hypertensive reactions. There is no description whether such drug causes chronic catecholamine depletion as it is the case with MAOIs.

Neurological Effects

Methotrexate, myotane and procarbazine may lead to a late emergence for prolonging the sedative effect of drugs such as barbiturates, opioids and especially droperidol, frequently used to prevent nausea and vomiting.

In patients using vincristine and vinblastine, drugs which depress CNS functions should be avoided due to synergic interactions.

Neuromuscular Junction Effects

Methochloretamine and cyclophosphamide reduce plasma pseudocholinesterase concentrations which may last for several weeks after infusion, prolonging the effect of succinylcholine. Azathioprine and procarbazine cause post-junctional receptors competitive antagonism, reducing depolarizing neuromuscular blockers effect. Perioperative neuromuscular monitoring is recommended.

Hypercalcemia generated by estrogens and androgens requires a constant serum calcium monitoring, adequate hydration and renal output control. Neuromuscular block should also be monitored³⁻⁶.

Other Effects

Ester-type local anesthetics metabolism may be decreased in the presence of azathioprine and vinblastine. Vincristine and vinblastine may trigger an exaggerated loss of intracellular potassium. Succinylcholine may cause symptomatic hyperpotassemia in those cases, especially dysrhythmias.

GENERAL CARE

In general, those patients are malnourished, hypovolemic and frequently have associated chronic diseases; they are psychologically affected since they have gone through several distressing and even painful procedures. The surgery is long and mutilating with large volume and tissue loss and may not be curative. In such conditions, special perioperative care must be taken, however without neglecting the best possible preoperative preparation.

The antiseptic standards are essential since immunosuppression makes those patients susceptible to opportunistic infections. It is fundamental that the anesthesiologist be aware of his/hers institution's Nosocomial Infection Committee recommendations, especially with regard to invasive procedures, care with anesthetic material and ventilation system in addition to prophylactic antibiotics.

Some cytotoxic drugs cause major vascular lesions during chemotherapy, such as infusion-induced sclerosis and leakage-induced necrosis, which may difficult the venous access during anesthesia. When arterial, venous or lymphatic circulation in a certain limb are involved it should not be used (as in patients with mastectomy and axillar lifonodes removal). In the presence of indwelling invasive devices, such as deep venous catheters or Hickman and Broviac catheters, the anesthesiologist must be familiar with their manipulation techniques or ask for the help of a qualified professional; without such requirements the device should not be used. Currently, several specialized institutions have a Hospital Catheter Committee, responsible for the maintenance and manipulation of such devices²⁴.

Special care must be taken with patients positioning and pressure points protection. Demineralization and bone metastasis are frequent and increase the risk for pathological fractures; in addition, some surgical positions may worsen several chemotherapy-induced peripheral neuropathies.

Patients with severe bone marrow depression are in general politransfused; care must be taken to avoid contamination, aloimmunization and especially immunoallergic reactions, such as fever and shock during perioperative replacement of such products, especially platelets.

Monitoring

In addition to the basic recommended monitoring (CFM Resolution 1363), those patients, due to the high incidence of hydroelectrolytic and acid-base problems, pulmonary and cardiovascular diseases and drug interactions, should be followed up with capnography, capnometry and peripheral nerve stimulation. All should be adequately warmed, preferably with a thermal blanket and fluid heaters; and their temperature should be controlled with an esophageal thermometer. Hourly diuresis control to evaluate tissue perfusion is indicated for long surgeries (more than 2 hours), or for patients with specific indication, such as hypovolemic patients or those to be submitted to large resections. Whenever possible, vesical catheterization should be avoided in the absence of indication due to a higher risk for infections.

Peripheral artery catheterization is often used for large resections. In patients who used cardiotoxic drugs (doxorubicin and daunorubicin), cardiac output monitoring with transeosophagic echocardiography is the best for being less invasive. Pulmonary artery catheter is only indicated in patients who are preoperatively symptomatic. For the others, including asymptomatic patients who received less than 550 mg.m², global cardiovascular function at rest and especially

at stress and the decompensation risk of the surgical trauma should be evaluated. Deep vein catheterization for continuous CVP control is once more being used, especially when perioperative volume variations are expected, in patients without symptomatic or early cardiovascular diseases.

To date there is no consensus about the use of new methods, such as bispectral index (BIS), in those patients.

GENERAL ANESTHESIA

The simplest anesthetic technique causing less perioperative changes should be used. Balanced anesthesia is the best choice in most cases, in association when indicated, with continuous epidural block, using the association local anesthetics and opioids. Spinal methotrexate injection may cause transient neurological changes. Those patients, in general children, anesthetized for the treatment itself, should be carefully observed after anesthesia due to the risk of airway obstruction, late emergence, sedation, meningism, paresthesias and balance alterations.

In patients with cisplatin-induced nephropathy, care must be taken with hydration and the use of diuretics such as furosemide and mannitol, which decrease tubular content and prevent lesion bleeding. Hypomagnesemia should be compensated since it may predispose to dysrhythmias and longer neuromuscular block.

There is a potential risk for regurgitation in patients with autonomic neuropathy-induced late gastric emptying caused by most alkylating agents.

Cyclophosphamide produces a marked and prolonged plasma pseudocholinesterase decrease which may prolong the action of succinylcholine.

Methochloretamine used for vesical irrigation in the treatment of post-chemotherapy hemorrhagic cystitis, when used in patients with inadequate ADH secretion, may cause relative hyponatremia by fluid intoxication. Sodium replacement should be avoided because it may cause brain edema.

In the case of previous liver involvement, halogenates (especially halothane) should be avoided because it may hinder the diagnosis of hepatotoxicity.

Due to the risk of worsening bleomycin-induced pulmonary fibrosis, patients should receive inspired air with oxygen concentration below 28% and should be monitored with pulse oximetry.

In the presence of structural and functional changes, such as previous history of nephropathy by urates, predominantly renal excretion drugs, marked renal blood flow decrease by hypotension or hypovolemia, and halogenated agents with significant fluoride production should be avoided.

REGIONAL ANESTHESIA

There are some problems related to the choice of regional techniques in patients submitted to chemotherapy³.

Hypotension by autonomic neuropathy or hypovolemia may be severe on those patients. Oxygen, preferably under facial

mask with a reservoir and flow above $1.5 \text{ L}\cdot\text{min}^{-1}$ and vaso-pressants are always indicated ¹.

The risk of neurological lesions, including the worsening of preexisting ones, is present in all patients submitted to chemotherapy. A preanesthetic neurological evaluation should be performed aiming at documenting preexisting changes and prevent the anesthesiologist to be blamed when using regional techniques, which should be avoided in the presence of preexisting neurological lesions.

As to the simultaneous use of anticoagulants (deep vein thrombosis prophylaxis), hemostatic changes (thrombocytopenia) and infections, blockades and catheters should be limited to precise indications or when postoperative analgesia is an important factor for patients' recovery, such as in thoracotomies.

Care must be taken with the prolonged action of ester-type local anesthetics in patients treated with azathioprine ^{10,11}.

POSTOPERATIVE ANALGESIA

Postoperative analgesia is always desirable since those patients are psychologically less resistant and organically susceptible to pain.

Large resections, especially upper abdominal surgeries, lombotomies and thoracotomies may have their postoperative evolution impaired if an effective analgesia is not planned. Special care must be taken with patients who have recently used bleomycin and other pneumotoxic drugs. Its adequate use may markedly decrease the risk of respiratory failure during this stage of treatment.

Care must be taken with the epidural catheter in patients under anticoagulants, especially because chemotherapy itself may change hemostasis by generating thrombocytopenia. Those drugs, per se, are not a counterindication for such devices since analgesia itself contributes for the prevention of deep vein thrombosis for making easier an early ambulation. It is recommended:

- Non-traumatic puncture before anticoagulation;
- Methods to avoid physical trauma by catheter movement;
- Removal only after the end of anticoagulation and PTTa normalization and, in the case of low molecular weight heparins which do not change such exam, catheter removal is recommended 24 hours after withdrawal;
- Continuous evaluation and tracking of spinal compression signs and symptoms ^{25,26}.

IMMEDIATE POSTOPERATIVE PERIOD

All cancer patients' surgeries deserve a more complex postoperative planning, especially as to available resources, monitoring and surveillance methods.

Some drugs deserve special attention. After a recent use of mitomycin and bleomycin, with clinical signs of pulmonary lesion, the possibility of postoperative ventilatory assistance

(depending on surgery size and location, simultaneous thoracic radiograph and patient's previous respiratory function) must be always evaluated.

Care must be taken with postoperative fibrinolytic reactions in major surgeries, such as radical prostatectomies where there is a major release of urokinase in the operating field. Chemotherapy-induced thrombocytopenic patients are the most susceptible ²⁷.

SURGICAL CORRELATION

Some cases are described, by surgical specialty, where the anesthesiologist must be aware of possible complications caused by chemotherapeutic drugs. In most cases, interactions occur in surgeries in patients with diseases refractory to more than one type of treatment and in metastatic tumors (Chart IV).

Pediatrics

Very seldom patients with primary tumors of the infancy arrive to a healing surgery with a previous history of chemotherapy; more often one may see those with disseminated disease, candidates to metastasis resections or patients being treated of non-surgical neoplasias (such as leukemias and lymphomas) where the anesthesiologist is called for radiological exams, radiation therapy or placement of invasive devices (such as deep or indwelling venous catheters). In most cases, patients are using or have recently used those drugs, or present with some complication (especially leukopenia and thrombocytopenia).

Neurosurgery

Patients with brain metastasis and "mass effect" (adjacent structures compression by the tumor) scheduled for resection, very often have already gone through some cycle of chemotherapy or radiation therapy.

Head and Neck Surgery

Although not being used as a primary protocol, some patients with metastatic tumors may be treated with chemotherapy and return to surgery (cisplatin, bleomycin and 5-fluorouracil in epidermoid carcinomas of salivary glands and larynx, for example).

Urology

In testis tumors, patients with masses refractory to first line chemotherapy, such as cisplatin, bleomycin and etoposides, are frequently scheduled for palliation surgeries for mass resection. Care must be taken with oxygen with FiO_2 above 0.28% since it is responsible for the highest incidence of bleomycin-induced pulmonary fibrosis and hyperoxia.

Chart IV - Comparison of Neoplasias with Most Frequent Surgical Indications, Major Side Effects and Major Problems for the Anesthesiologist

Drug	Surgical Indications	Potential problems
Cyclophosphamide, Iphosphamide	Breast, ovary, lungs, Willms tumor, testis, soft tissue sarcomas	Increased myocardial "irritability" Decreased pseudocholinesterase plasma levels Clinical hyponatremia and brain edema Nephrotoxicity: Reduced drug excretion Bone marrow depression (attention to N ₂ O)
Hexamethylmelamine	Ovary	Bone marrow depression Nausea and vomiting
Tiotepa	Bladder, breast, ovary	Bone marrow depression Nausea and vomiting
Carmustine, lomustine	CNS tumors	Bone marrow depression Nausea and vomiting
Methotrexate	Breast, head and neck, lungs	Sedative effect synergy Neurological exam needed (spinal use) Nephrotoxicity: Reduced drug excretion Bone marrow depression (attention to N ₂ O)
Fluoracil	Colon, stomach, pancreas, head and neck	Bone marrow depression (attention to N ₂ O)
Vinblastine, Vincristine	Testis, breast, neuroblastomas	Bone marrow depression (attention to N ₂ O) Neurological exam needed Sedative effect synergy Autonomic neuropathy: May cause hypotension Succinylcholine may increase potassium levels
Metoposide	Testis, breast, neuroblastomas	
Daunorubicin, Doxorubicin	Neuroblastoma, osteogenic sarcoma, breast, thyroid, stomach	Bone marrow depression (attention to N ₂ O) Increased myocardial "irritability" "Ventricular failure may occur up to 3 months after treatment > 550 mg.m ² = Echocardiographic evaluation
Bleomycin	Testis, bladder, head and neck, esophagus	Respiratory failure if high O ₂ concentrations Risk for postoperative respiratory failure
Mitomycin	Testis, colon, bladder	Risk for postoperative respiratory failure
Cisplatin	Kidney, ovary, testis, head and neck	Bone marrow depression (attention to N ₂ O) Neurological exam needed Neuromuscular block may be prolonged by Hydroelectrolytic changes (monitoring needed) Increased myocardial "irritability" Nephrotoxicity: Decreased drug excretion
Hydroxyurea	Melanoma	Bone marrow depression (attention to N ₂ O)
Mitotane	Adrenal Cortex	Sedative effect synergy Neurological exam needed Steroid replacement should be evaluated
Hormones	Breast, prostate, endometrium	Hypercalcemia (fluid replacement and neuromuscular block monitoring should be evaluated)

Chest Surgery

Patients with previous chemotherapeutic treatment, in general children are often candidates to chest metastasis resection surgeries. In those cases, postoperative respiratory failure may be expected because there is synergy of pulmonary lesion caused by radiation therapy, chemotherapy and the metastasis itself.

Abdominal-Pelvic Surgery

Hyperthermochemotherapy is a technique consisting of the catheterization of the vascular tree by the nutrient and collecting artery of a certain organic segment where the target tumor is located, followed by perfusion for a certain period with a chemotherapeutic solution heated at 40-42 °C. It is used in some refractory cases of stomach and colon tumors with cis-

platin, mitomycin, 5-fluorouracil and folates. It may trigger severe metabolic acidosis, hyperthermia (primary, caused by the technique or secondary, caused by tumor lysis or hemolysis), severe hypotension with marked decrease in hematocrit (by hemolysis and intravascular fluid translocation), and hypercapnia (with the development of dysrhythmias). Blood, plasma, platelets and colloids, patients' cooling devices, such as ice, compresses and chilled solutions, and cardiopulmonary resuscitation material should always be available in the operating room.

Bone and Connective Tissue

Sarcomas are connective tissue neoplasias sensitive to doxorubicin and daunorubicin. Those patients often arrive at the operating room after intensive chemotherapy to decrease tumor volume, hence at a high risk for developing drug-related cardiovascular complications.

Mastology

Mastectomy, in general, consists on surgical tumor resection followed by chemotherapy and radiation therapy; however, in some cases previous cytoreducing chemotherapy with CMF (cyclophosphamide, methotrexate and 5-fluorouracil) and doxorubicin immediately followed by surgery is recommended. Other patients may be operated after intensive chest radiation therapy which may worsen chemotherapeutic complications.

Gynecology

Patients having used doxorubicin and cisplatin, especially in advanced endometrial tumors may be seen when palliation hysterectomy is indicated.

In general, patients with ovary tumors are scheduled for a second look laparotomy, that is, in cases of already resected tumors where several postoperative chemotherapy cycles are performed (most frequent regimens involve cisplatin, cyclophosphamide and taxol); afterwards the surgeon wants to evaluate the treatment by direct visualization. As a consequence, such patients are submitted to anesthesia soon after chemotherapy.

Radiology

The presence of the anesthesiologist is needed for such procedures in children and patients with consciousness level changes. There are a wide variety of diseases to be looked for in those cases, but care must be taken especially when the indication of those tests is for chemotherapy efficacy evaluation, that is, patients in recent use of such drugs. Among them, many may have used doxorubicin, which is widely used in lymphomas and solid tumors of the infancy.

Other

For lumbar puncture in children under anesthesia, frequently spinal methotrexate injection is associated to CSF collection. This procedure must be undertaken by the specialist oncologist or hematologist in charge of the patient due to the high incidence of meningeal irritation signs and other transient neurological symptoms. A thorough preanesthetic neurological evaluation must be performed and recorded²⁸.

CONCLUSIONS

During oncologic treatment, it is common to see patients under chemotherapeutic drugs. The anesthesiologist's awareness of types of treatments, pharmacological characteristics of the drugs, their adverse effects, structural lesions and possible drug interactions exacerbated by current anesthetic techniques may certainly decrease perioperative morbidity and mortality.

REFERÊNCIAS - REFERENCES

01. Brasil. Ministério da Saúde Secretaria Nacional de Assistência à Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Coordenação de Programas de Controle do Câncer. Câncer no Brasil - Dados dos Registros de Câncer de Base Populacional. Volume I. Rio de Janeiro, MS/INCA, 1991.
02. Brasil. Ministério da Saúde Secretaria Nacional de Assistência à Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Coordenação de Programas de Controle do Câncer. Câncer no Brasil - Dados dos Registros de Câncer de Base Populacional. Volume II. Rio de Janeiro, MS/INCA, 1995.
03. Robinson PN - Chemotherapy and Anaesthesia, em: Filshie J, Robbie DS - Anaesthesia and Malignant Disease, 1st Ed, London, Edward-Arnold, 1996;19-22.
04. Weiss GR - Chemotherapy, em: Weiss GR - Clinical Oncology, 1st Ed, Lange Medical Books, 1995;97-109.
05. DeVita VT - Principles of Chemotherapy in Cancer, em: DeVita VT, Hellman S, Rosemberg SA - Principles and Practices of Oncology, 4rd Ed, Lippincott-Raven, 1995;257-286.
06. Stoelting RK - Chemotherapeutic Drugs, em: Stoelting RK - Pharmacology and Physiology in Anesthetic Practice, 3rd Ed, Philadelphia, Lippincott-Raven, 1998;490-505.
07. Chabner BA, Myers CE - Clinical Pharmacology of Cancer Chemotherapy in Cancer, em DeVita VT, Hellman S, Rosemberg SA - Principles and Practices of Oncology, 4rd Ed, Lippincott-Raven, 1995;287-328.
08. Chabner BA, Allegra CJ, Curt GA et al - Antineoplastic Agents, em: Goodman and Gilman - The Pharmacological Basis of Therapeutics, 9rd Ed, New York, Mc Graw-Hill, 1996;1233-1288.
09. Chabner BA, Donehower RC, Schilsky RL - Clinical pharmacology of methotrexate. Cancer Treat Rep, 1981;65:51-54.
10. Chung F - Cancer, chemotherapy and anaesthesia. Can Anaesth Soc J, 1982;29:364-371.
11. Selvin BF - Cancer chemotherapy: implications for the anesthesiologist. Anesth Analg, 1981;60:425-434.
12. Borgeat A, Chiolerio R, Baylon P et al - Perioperative cardiovascular collapse in a patient previously treated with doxorubicin. Anesth Analg, 1988;67:1189-1191.
13. Doroshov JH - Doxorubicin-induced cardiac toxicity. N Engl J Med, 1991;324:843-845.

14. Gottdiener JS, Appelbaum FR, Ferrans VJ et al - Cardiotoxicity associated with high-dose cyclophosphamide therapy. Arch Intern Med, 1981;141:758-763.
15. Talcott JA, Herman TJ - Acute ischemic vascular events and cisplatin. Ann Intern Med, 1987;107:121-122.
16. Blom-Muilwijk MC, Vriesendorp R, Veninga TS et al - Pulmonary toxicity after treatment with bleomycin along or in combination with hyperoxia. Studies in the rat. Br J Anaesth, 1988;60:91-97.
17. Goldiner PL, Carlon G, Cvitkovic E et al - Factors influencing postoperative morbidity and mortality in patients treated with bleomycin. BMJ, 1978;1:1664-1667.
18. Hulbert JC, Grossman JE, Cummings KB - Risk factors of anesthesia and surgery in bleomycin-treated patients. J Urol, 1983;130:163-164.
19. Mathes DD - Bleomycin and hyperoxia exposure in the operating room. Anesth Analg, 1995;81:624-629.
20. Jackson SH, Barker SJ - Methemoglobinemia in a patient receiving flutamide. Anesthesiology, 1995;82:1065-1067.
21. Redding SW - Oral Considerations of Cancer Chemotherapy, em: Rose L, Kaye D - Internal Medicine for Dentistry, 2nd Ed, Mosby Year Book, 1989.
22. Narins RG, Carley M, Bloom EJ et al - The nephrotoxicity of chemotherapeutic agents. Semin Nephrol, 1990;10:556-564.
23. Zsigmond EK, Robins G - The effect of a series of anticancer drugs on plasma cholinesterase activity. Can Anaesth Soc J, 1972;19:75-82.
24. Freitas LC, Raposo LCM, Finoquio RA - Instalação, manutenção e manuseio de cateteres venosos centrais de inserção periférica em pacientes submetidos a tratamento quimioterápico. Rev Bras Cancerol, 1999;45:1.
25. Sociedade Brasileira de Angiologia e Cirurgia Vascul. Consenso sobre tratamento e profilaxia de trombose venosa profunda. Rio de Janeiro, 1998;105-109.
26. American Society of Regional Anesthesia. Recommendations for neuroaxial anesthesia and anticoagulation. 1999 (published on ASRA website www.asra.com).
27. Malkowicz SB, Wein A - Prostate Cancer, em: Kerley et al (editors). Internal Medicine, 3rd Ed, Lippincott-Raven, 1998;1220-1229.
28. Brasil. Ministério da Saúde Secretaria Nacional de Assistência à Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Coordenação de Programas de Controle do Câncer. Câncer no Brasil. Protocolos de Tratamento: Quimioterapia 01/2000. Rio de Janeiro, MS/INCA, 2000.
29. Mihalo RM, Cagle CK, Cronau LH et al - Preanesthetic evaluation of the cancer patient. Cancer Bull, 1995;4:8-12.

RESUMEN

Lacerda MA - Quimioterapia y Anestesia

Justificativa y Objetivos - La quimioterapia es uno de los principales tipos de tratamiento ofrecido a pacientes con cáncer, mas aun causan importantes efectos colaterales, reversibles o no. Para los anestesiistas, conocer estas drogas, complicaciones e interacciones medicamentosas, es de importancia capital en cirugias con pacientes en tratamiento de neoplasias.

Contenido - En esta revisión se presentan los diferentes tipos de quimioterápicos actualmente utilizados, la clasificación farmacológica, repercusiones orgánicas, interacciones con otras substancias, y la conducta anestésica mas apropiada frente a ellas, objetivando reducirse la morbi-mortalidad perioperatoria en estos pacientes.

Conclusiones - El conocimiento, por el anestesiista, de las formas de tratamiento, de las características farmacológicas de estas substancias, sus efectos adversos, lesiones estructurales y posibles interacciones medicamentosas por ellas generadas y potencialidades por varias técnicas anestésicas hoy utilizadas, puede ciertamente reducir la morbi-mortalidad perioperatoria de estos pacientes.