

Reações tegumentares adversas relacionadas aos agentes antineoplásicos – Parte II

Adverse mucocutaneous reactions related to chemotherapeutic agents – Part II

Paulo Ricardo Criado¹
Emanuella Rosyane Duarte Moure³
Jose Antonio Sanches Júnior⁵

Hebert Roberto Clivati Brandt²
Guilherme Luiz Stelko Pereira⁴

Resumo: Os eventos e reações envolvendo quimioterapia são frequentes na prática oncológica. Agentes quimioterápicos são uma modalidade de tratamento amplamente utilizada. Efeitos colaterais podem variar de frequência e também ser confundidos com outras manifestações tegumentares do tratamento oncológico. Este artigo objetiva expor as informações sobre reações cutâneas à quimioterapia, em especial, aqueles para os quais o dermatologista é requisitado a emitir parecer e a comentar sobre a segurança e a viabilidade da readministração de uma droga específica. Os autores descrevem os aspectos associados a esses eventos, fazendo uma análise detalhada de cada um deles.

Palavras-chave: Anormalidades da pele; Quimioterapia; Quimioterapia adjuvante; Quimioterapia combinada; Pele

Abstract: Events and reactions involving chemotherapy are common in clinical oncology. Chemotherapeutic agents are widely used in therapy. Side effects range from the common to the rare and may be confused with other mucocutaneous manifestations resulting from the oncological treatment. The objective of this paper was to present data on skin reactions to chemotherapy, particularly those cases in which the dermatologist is requested to issue a report and asked to comment on the safety and viability of readministration of a specific drug. The authors describe aspects associated with these events, presenting a detailed analysis of each one of them.

Keywords: Chemotherapy, adjuvant ; Drug therapy; Drug therapy, combination; Skin; Skin abnormalities; Skin pigmentation

INTRODUÇÃO

A avaliação do paciente oncológico requer conhecimento da doença de base, assim como dos efeitos esperados e colaterais dos medicamentos utilizados. A variedade de medicamentos, imunossuppressores, quimioterápicos e a saúde geral, que, muitas vezes, se encontra debilitada, fazem parte da avaliação

rotineira desse grupo de pacientes. A pele interage com esses medicamentos de várias maneiras, e muitos agentes quimioterápicos têm sido associados a apresentações clínicas especiais. A familiarização com essas manifestações é essencial para a correta avaliação do paciente que faz uso dessas medicações. É

Aprovado pelo Conselho Editorial e aceito para publicação em 19.03.2010.

* Trabalho realizado no Ambulatório de Oncologia Cutânea da Divisão de Clínica Dermatológica do Hospital das Clínicas e na Divisão de Oncologia Clínica do Instituto do Câncer de São Paulo "Octávio Frias de Oliveira" – São Paulo, Brasil.

Conflito de interesse: Nenhum / *Conflict of interest: None*

Suporte financeiro: Nenhum / *Financial funding: None*

¹ Doutor em Ciências pelo Departamento de Dermatologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (Fmusp) - São Paulo; médico assistente da Divisão de Clínica Dermatológica e pesquisador do Laboratório de Investigação Médica, LIM 53, do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (Fmusp) – São Paulo (SP), Brasil.

² Médico preceptor do Departamento de Dermatologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (Fmusp) – São Paulo (SP), Brasil.

³ Mestranda pelo Departamento de Dermatologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (Fmusp) - São Paulo; médica colaboradora do Departamento de Dermatologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (Fmusp) – São Paulo (SP), Brasil.

⁴ Médico preceptor da Divisão de Oncologia Clínica do Instituto do Câncer de São Paulo da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (Fmusp) – São Paulo (SP), Brasil.

⁵ Doutor em Medicina e livre-docente pelo Departamento de Dermatologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (Fmusp) - São Paulo; professor associado do Departamento de Dermatologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (Fmusp) - São Paulo (SP), Brasil.

importante fazer um diagnóstico preciso para se realizar o tratamento mais apropriado, assim como uma avaliação para descontinuação ou troca do medicamento em questão. Neste artigo, será apresentada a segunda parte da revisão referente às reações adversas tegumentares relacionadas aos agentes antineoplásicos (Quadro 1).

1. ALTERAÇÕES EPIDÉRMICAS, DÉRMICAS E DO COLÁGENO

Intertrigo-símile

Também denominada dismaturação epidérmica, esta alteração é caracterizada por eritema e maceração de áreas intertriginosas (Figura 1), frequentemente complicada por candidose ou infecção bacteriana, e pode surgir como efeito adverso do uso de doxorrubicina lipossomal (8%) e dactinomicina.¹ O tratamento das lesões é com o uso de compressas secativas e de corticosteroides tópicos associados a antibióticos e antifúngicos.²

1.2. Hiperpigmentação

Este é um efeito adverso comum dos quimioterápicos. A pele, o cabelo, as unhas e as membranas mucosas podem ser acometidos.³ O envolvimento pode ser localizado ou difuso.⁴ A pigmentação pode apresentar um padrão específico, que se correlaciona com a distribuição anatômica e com o tipo de droga, ou pode corresponder ao local de contato com materiais externos, como curativos oclusivos. É possível que a hiperpigmentação na pele seja secundária ao aumento da quantidade da melanina, do caroteno ou da hemoglobina.⁵ No caso da hiperpigmentação induzida por quimioterápicos, os mecanismos ainda são desconhecidos. A fisiopatologia exata varia, provavelmente, de acordo com a droga em questão. Os quadros 2 e 3 apresentam as drogas envolvidas e o curso da reação adversa.⁶ Não há tratamento específico para as hiperpigmentações. Habitualmente, desaparecem após meses ou anos da descontinuidade da droga desencadeante.⁷

QUADRO 1: Reações tegumentares adversas relacionadas aos agentes antineoplásicos

1. Alterações dos fâneros e anexos cutâneos	1.1. Alopecia 1.2. Tricomegalia e anelamento dos cabelos 1.3. Alterações ungueais, subungueais e periungueais 1.4. Hidradenite écrina neutrofílica 1.5. Siringometaplasia escamosa écrina 1.6. Eritema acral ou síndrome eritrodisestésica palmo plantar 1.7. Erupção acneiforme
2. Alterações das mucosas	2.1. Estomatite
3. Alterações epidérmicas, dérmicas e do colágeno	3.1. Intertrigo 3.2. Hiperpigmentação 3.3. Reações autoimunes 3.4. Inflamação de queratoses preexistentes 3.5. Úlcera de perna
4. Alterações vasculares	4.1. Alterações vasomotoras 4.2. Flushing
5. Interações com as radiações	5.1. Interação com luz UV 5.2. Memória de radiação 5.3. Exacerbação de radiação
6. Reações de hipersensibilidade	6.1. Reações de hipersensibilidade
7. Reações locais	7.1. Toxicidade local 7.2. Extravasamento de medicação
8. Reações diversas	8.1. Edema periorbitário 8.2. Erupção cutânea de recuperação linfocitária 8.3. Toxicidades cutâneas associadas aos antirreceptores do EGF/TKi 8.4. Outras reações cutâneas adversas observadas com quimioterápicos



FIGURA 1:
Eritema e maceração nas áreas flexurais após uso de doxorubicina. Intertrigo-símile

1.3. Reações autoimunes

Quadros clínicos como lúpus eritematoso subagudo e reações esclerodermoides podem ser associados ao uso de 5-fluorouracil (5-FU), bleomicina, hidroxiureia e taxanos, bem como lesões dermatomiosite-símiles pela hidroxiureia.^{8,9,10}

1.4. Inflamação de queratoses preexistentes

A inflamação seletiva de queratoses actínicas e queratoses seborreicas, mesmo que subclínicas ou inaparentes, pode ocorrer com o uso de determinados agentes quimioterápicos.¹¹ A droga mais frequentemente implicada na inflamação de queratoses actínicas é o 5-FU sob uso sistêmico. O mecanismo fisiopatogênico é desconhecido, porém postula-se que queratinócitos displásicos ficariam mais sensíveis aos agentes citotóxicos pelo aumento da quantidade de DNA lesado em decorrência de radiação ultravioleta (no interior e em torno da queratose actínica). Outra possibilidade é que represente uma *reação do tipo recaída por radiação*. A inflamação de queratoses seborreicas pode ocorrer após a administração da citarabina e pode ocasionar o surgimento de carcinoma espinocelular após o uso de fludarabina. A capecitabina é outro agente responsável pela inflamação das queratoses actínicas.¹¹

Clinicamente, as lesões de queratose actínica e seborreica tornam-se inflamadas, eritematosas e pruriginosas (Figura 2). A reação sempre ocorre nas áreas fotoexpostas da pele, geralmente, na primeira semana após a quimioterapia. A inflamação regride entre a primeira e a quarta semana após a retirada da droga. Alívio sintomático pode ser obtido com o uso de cor-

ticosteroides tópicos de baixa a moderada potência. Descontinuação da quimioterapia não é indicado, uma vez que a reação pode ser autolimitada e ter até efeito terapêutico benéfico. As drogas associadas com inflamação de queratoses actínicas são: docetaxel, doxorubicina, 5-FU, pentostatina, dactinomicina, vincristina, dacarbazina, citarabina, 6-tioguanina, sorafetinib e cisplatina. As associadas às queratoses seborreicas são a citarabina e a gencitabina.^{12,13}

1.5. Úlcera da perna

Lesões ulceradas nos membros inferiores são passíveis de surgir com o uso de hidroxiureia, metotrexate, cisplatina, gencitabina e rituximab.^{14,15}

2. ALTERAÇÕES VASCULARES

2.1. Alterações vasomotoras

Diversas alterações vasculares têm sido descritas, provavelmente, em decorrência de ação direta sobre as fibras musculares lisas arteriolas ou sobre o sistema nervoso autônomo.³ É possível haver manifestação de vasoespasm com livedo, fenômeno de Raynaud e necroses distais, os quais podem ser desencadeados por bleomicina e cisplatina.¹⁶ Vasodilatação, com eritema e *flushing*, pode decorrer do uso de bleomicina, cisplatina, asparaginase, dacarbazina, taxanos, 5-FU, doxorubicina, ciclofosfamida, gefitinib e carmustina.^{17,18}

2.2. Flushing

Essa alteração consiste no eritema temporário da face, do pescoço, do tórax superior, das orelhas ou do abdômen superior. O mecanismo responsável é uma vasodilatação transitória mediada pelo sistema nervoso autônomo ou pela ação direta de substâncias circulantes que atuam na musculatura da parede vascular. Os nervos do sistema nervoso autônomo controlam também as glândulas sudoríparas, de forma que o *flushing* mediado pelos nervos é conhecido como *flushing* "úmido", enquanto aquele em que a substância atua diretamente na musculatura da parede vascular é dito *flushing* "seco".¹⁹ Os derivados de agentes biológicos como L-asparaginase e bleomicina são notórios por causar *flushing* que ocorre próximo ao período da infusão.²⁰ O irinotecano, um inibidor da topoisomerase I, é causador de síndrome disautônoma, que é reconhecida por diarreia, bradicardia e *flushing*.²¹ Os agentes hormonais, como antiestrogênicos (tamoxifeno, anastrozol), análogos de LHRH (leuprolide) e antiandrogênicos (flutamida e dietilestilbestrol), podem levar à ocorrência do *flushing*, assim como outros agentes: 5-FU, carboplatina, cisplatina, ciclofosfamida, dacarbazina, doxorubicina, etoposídeo e metotrexate.^{22,23}

QUADRO 2: Agentes quimioterápicos e hiperpigmentação cutânea

Classe do medicamento	Medicamento	Descrição / Localização	Características
AGENTES ALQUILANTES	Bussulfan	Pigmentação castanha difusa, bronzada ou pulverulenta na face, no pescoço, no tórax, nos antebraços, nos sulcos palmares e no abdome	Pode persistir ou regredir com a retirada da droga
	Mecloretamina tópica (mostarda nitrogenada)	Geralmente localizada nas áreas tratadas	Pigmentação diminui após seis a oito semanas, mesmo com persistência do tratamento
	Ciclofosfamida	Envolvimento regional das áreas palmar, plantar, unhas ou dentes, ou pigmentação generalizada	Surge após quatro ou mais semanas de tratamento e desaparece em seis a 12 meses após a suspensão do uso
	Ifosfamida	Áreas flexurais, superfície dorsal e ventral dos pés e mãos, superfície extensora dos dedos, escroto e tronco	Início variado. Precoce ou até após dez meses do princípio do tratamento
	Carmustina tópica (BCNU)	Hiperpigmentação da pele sob curativos oclusivos	Após oito dias de tratamento e clareamento gradual
	Cisplatina	Em cerca de 70% dos doentes, pigmentação localizada ou em manchas, incluindo a superfície dorsal das extremidades, unhas, cotovelos, joelhos e locais de trauma e pressão	Ocorre após o 2º ou 3º curso de tratamento
	Tiotepa	Hiperpigmentação circunscrita em forma exata do contato com curativos. Pode haver leucodermia	Não há eritema precedente e surge em torno do 4º dia de tratamento
ANTIMETABÓLICOS	Fluorouracil	Padrões variados: (a) bronzeamento difuso em áreas expostas ao sol; (b) hiperpigmentação linear serpiginosa supravenosa, da mão ao ombro; (c) pigmentação reticulada disseminada; (d) máculas lineares acastanhadas serpiginosas no dorso e nas nádegas; (e) padrões localizados: faixas transversais sobre pequenas articulações, hiperchromia palmar difusa, máculas pigmentadas nas palmas, plantas e tronco	Reações variadas: (a) reação imediata 30 minutos após exposição solar ou tardia após semanas ou meses; (b) em torno da 18ª semana do tratamento; (c) um dia após o tratamento; (d) após 48 horas do tratamento
	Fluorouracil intralesional	Hiperpigmentação no local da injeção	Ocorre após uma ou duas doses

Continua

Classe do medicamento	Medicamento	Descrição / Localização	Características
	Tegafur/Capecitabina	Em cerca de 1/3 dos doentes: limita-se às palmas, às plantas, às unhas e à glândula, sob a forma de máculas não confluentes de 2mm a 5mm	Entre o 2º e o 6º mês de tratamento
	Metotrexate	(a) No corpo: pigmentação acastanhada. (b) Nos anexos pilosos: linhas hiperpigmentadas horizontais alternando com a cor normal dos cabelos, das sobrancelhas e dos cílios do doente, conhecidas como "sinal da bandeira" da quimioterapia	(a) É raro; (b) corresponde aos ciclos semanais de uso do metotrexate
AGENTES ANTIBIÓTICOS	Bleomicina	(a) Pigmentação em máculas áreas de pressão; (b) pigmentação linear em faixas, conhecida como dermatite flagelada, distribuída em locais de trauma do tronco e porção proximal das extremidades; (c) localizada ou próxima a estrias	(a) Reversível com a descontinuidade da droga; (b) ocorre em cerca de 8% a 20% dos doentes que recebem doses acumulativas de 100mg, ou mesmo menos. Inicia-se, aproximadamente, um mês após o início do tratamento
	Dactinomicina	Melanose difusa	
	Doxorrubicina	(a) Hiperpigmentação generalizada, inclusive sulcos palmares e plantares; (b) pigmentação azul-acinzentada na face, no pescoço e nos ombros	Regride espontaneamente após a retirada da droga
	Daunorrubicina	(a) Pigmentação generalizada nas áreas fotoexpostas; (b) pigmentação policíclica no couro cabeludo	
	Mitoxantrona	Pigmentação na face, no dorso das mãos e nas unhas	Início após um mês de tratamento
OUTROS	Hidroxiureia	Hiperpigmentação generalizada da face, do pescoço e dos braços, com acentuação nas áreas de pressão	Após terapia prolongada
	Docetaxel	Eritema e posterior pigmentação na área da aplicação de adesivo de marcapasso	

3. INTERAÇÕES COM AS RADIAÇÕES

3.1. Interação com luz ultravioleta (UV)

As erupções por fotossensibilidade decorrem de variados agentes (principalmente, quando da exposição à radiação ultravioleta [UVR] (Quadro 4). A fototo-

xicidade causada por dacarbazina, fluoropirimidinas (5-FU sistêmico, 5-FU tópico, tegafur e capecitabina) e vimblastina é bem documentada.²⁴ Não é frequente a fototoxicidade provocada por dactinomicina, doxorrubicina, hidroxiureia, procarbazona, brequinar sódio,

QUADRO 3: Agentes quimioterápicos envolvidos com pigmentação das mucosas

Droga	Descrição
Bussulfan	Deposição linear de pigmento na gengiva
Fluorouracil	Acometimento da conjuntiva e da língua com manchas acastanhadas
Tegafur	Máculas pigmentadas no lábio inferior e na glânde
Doxorrubicina	Pigmentação enegrecida na língua e máculas pigmentadas na mucosa oral
Hidroxiureia	Máculas pigmentadas na língua e na mucosa bucal
Cisplatina	Hiperpigmentação oral
Ciclofosfamida	Faixas pigmentares na margem gengival



FIGURA 2: Múltiplas queratoses actínicas inflamadas nas áreas fotoexpostas após uso de 5-Fluorouracil. Inflamação das queratoses actínicas preexistentes

mitomicina, 6-tioguanina, flutamida e compostos de porfirinas usados na terapia fotodinâmica.^{25,26}

A reativação do eritema solar é um efeito adverso bem documentado com o uso do metotrexate (MTX). Ocorre quando a droga é administrada um a três dias após exposição à radiação UV, durante o desaparecimento do eritema da exposição prévia.²⁷ O leucovorin não previne essa reação. As reações fototóxicas apresentam comportamento de queimaduras solares intensas nas áreas cutâneas expostas à luz, com eritema, edema, dor ou prurido. Pode ocorrer formação de bolhas e descamação nos casos intensos. Hiperpigmentação residual pode persistir por meses. O diagnóstico é dado pela distribuição das lesões e pela relação temporal entre a quimioterapia e a exposição à luz. O tratamento inclui a descontinuidade do agente e proteção solar por, pelo menos, duas sema-

nas. Os filtros solares físicos são os mais indicados. Compressas frias, anti-histamínicos sistêmicos e corticosteroides tópicos ou orais atuam como tratamento sintomático associado.²⁸

3.2. Memória de radiação

Este é um fenômeno em que o agente quimioterápico induz uma reação inflamatória em uma área previamente irradiada. Tais reações são de natureza predominantemente cutânea, porém podem acometer órgãos internos, como pulmões, coração, mucosa da bexiga, esôfago, mucosa oral e do intestino e laringe supraglótica. Ocorrem mais frequentemente com o uso de doxorrubicina, dactinomicina e gencitabina, sendo menos comuns com bleomicina, etoposide, hidroxiureia, metotrexate, trimetrexate, vimblastina, 5-fluorouracil, lomustine, daunorrubicina, melphalan, ciclofosfamida, citarabina, docetaxel, edatrexate, idarrubicina, paclitaxel, tamoxifeno e vimblastina.^{29,30,31}

Embora o mecanismo da memória à radiação seja desconhecido, está, provavelmente, relacionado ao reparo do DNA. A dermatite por recaída ou memória de radiação pode ocorrer entre oito e 15 dias após a radioterapia e surge, em geral, em algumas horas ou alguns dias após a administração do agente quimioterápico. Clinicamente, o doente apresenta eritema doloroso ou não, com ou sem vesiculação, edema, descamação e prurido. As margens da lesão são bem definidas e correspondem ao local exato da radiação aplicada. Nos casos graves, pode haver necrose e ulceração. A gravidade parece refletir diretamente a brevidade entre a radiação e a quimioterapia, bem como as doses tanto de uma quanto da outra. A reação melhora espontaneamente dentro de horas ou semanas após a parada do quimioterápico, sendo o tratamento sintomático. O uso

QUADRO 4: Interação entre quimioterápicos e radiação ultravioleta

Efeito colateral	Medicamento utilizado
Fototoxicidade	Dacarbazina Dactinomicina Doxorrubicina Fluorouracil Hidroxiureia Metotrexate Mitomicina-C Porfirinas Procarbazina Tegafur Tioguanina Vimblastina
Fotoalergia	Flutamida Tegafur
Foto-onicólise	Mercaptopurina
Recaída de UV	Etoposide / ciclofosfamida Metotrexate Metotrexate / ciclofosfamida / fluorouracil

de corticosteroide sistêmico associado à descontinuação do quimioterápico determina excepcional melhora e pode permitir a reintrodução do tratamento.³²

3.3. Exacerbação de radiação

Esse fenômeno ocorre quando um agente quimioterápico aumenta a toxicidade da radioterapia. Pode afetar, virtualmente, todos os órgãos, incluindo pele, mucosas, esôfago, pulmões, coração, trato digestivo, rins, fígado, cérebro, bexiga e olhos. Os agentes que mais cursam com exacerbação de radiação são bleomicina, gencitabina, dactinomicina, doxorrubicina, fluorouracil, hidroxiureia, 6-mercaptopurina, oxiplatina e metotrexate.^{33,34} Clinicamente, a reação se apresenta como um remanescente da dermatite aguda por radiação com eritema, edema, vesiculação, bolhas ou erosões. A reação, em geral, é no local da radiação, porém pode ser estendida. Pode ocorrer grave mucosite. A reação é relacionada à dose, ao tipo de droga usada e à sequência de tempo entre a radiação e o uso do quimioterápico.³⁵ A toxicidade pode ser aditiva ou supra-aditiva (sinérgica). Na toxicidade supra-aditiva, a reação é maior do que a soma de todos os tipos de tratamento isolados. O tratamento é sintomático, realizando-se aplicação de compressas frias, dispensando-se cuidados locais para prevenção de infecção, evitando-se trauma, calor e luz UV. Pode haver sequelas como fibrose, atrofia cutânea e alterações telangiectásicas.³⁶

4. REAÇÕES DE HIPERSENSIBILIDADE

Em teoria, todos os quimioterápicos podem originar erupções de hipersensibilidade. Certos agentes derivados dos agentes biológicos, como L-asparaginase, mitomicina-C e bleomicina, paclitaxel, em decorrência do seu diluente, óleo de castor cremophor EL, apresentam alta incidência de reações de hipersensibilidade.³⁷ Do ponto de vista da classificação de Gel & Coombs, a maioria das reações adversas de hipersensibilidade é do tipo I, ou seja, IgE-mediada. Apresentam-se sob a forma de urticária, prurido, angioedema e anafilaxia. Ocorrem, em geral, dentro da primeira hora que se segue ao uso da droga, mas pode aparecer tardiamente, em até 24 horas após o uso da droga.³⁸ Reações do tipo III acontecem pela formação de imunocomplexos circulantes e determinam erupções tipo eritema polimorfo e vasculite. No entanto, a L-asparaginase e a procarbazina determinam reações urticariformes via reação do tipo III. Dermatite de contato alérgica, reação tipo IV, pode ocorrer, particularmente, pela mostarda nitrogenada (mecloretamina) tópica.³⁹

Outras possíveis reações graves são a síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) e a necrólise epidérmica tóxica (NET), além de erupções exantemáticas, todas, atualmente, imputadas como reações do tipo IV de Gel & Coombs expandida, a saber, respectivamente, SSJ e NET (Tipo IVc, mediada pelo Fas, granzimas e perforinas) e erupções exantemáticas (Tipo IVb, mediadas por células T com produção de IL-5, com

quimiotaxia de eosinófilos).^{40,41} O quadro 5 apresenta as diferentes erupções de hipersensibilidade, sua imunopatogenia e os agentes mais implicados.

5. REAÇÕES LOCAIS

5.1. Toxicidade local

As drogas antineoplásicas são classificadas de acordo com o potencial agressivo aos vasos sanguí-

neos e tecidos adjacentes. Podem ser *não irritantes*, *irritantes* ou *vesicantes*, causando desde apenas desconforto local até necrose tissular. As drogas *não irritantes* (tioguanina, asparaginase, bleomicina, ciclofosfamida, clorambucil, metotrexate, hidroxiureia) provocam edema, indicando o local do extravasamento; entretanto, não causam necrose ou irritação tecidual. As drogas *irritantes* (fluorouracil, carmustina, doceta-

QUADRO 5: Reações de hipersensibilidade a agentes quimioterápicos

Morfologia	Tipo de reação de Gel & Coombs e mecanismo imunopatogênico	Drogas
Urticária, angioedema, prurido, broncoespasmo e anafilaxia	Tipo I (IgE-mediada) Gradação segundo os critérios do <i>National Cancer Institute</i> Grau I Flushing transitório ou erupção eritematosa; febre $\geq 38^{\circ}\text{C}$ Grau II Eritema extenso; flushing; urticária; dispnéia; febre $\geq 38^{\circ}\text{C}$ Grau III Broncoespasmo sintomático com ou sem urticária; indicação de medicamento parenteral para o tratamento; angioedema ou edema; hipotensão Grau IV Anafilaxia Grau V Morte	L-asparaginase, bleomicina, bussulfan, carboplatina, clorambucil, cisplatina, ciclofosfamida, citarabina, daunorrubicina, dietilestilbestrol, docetaxel, doxorubicina, epirubicina, etoposídeo, 5-fluorouracil, mecloretamina, melphalan, metotrexate, mitomicina-C, mitotane, mitoxantrona, paclitaxel, pentostatina, procarbazona, tenoposide, tiotepa, trimetrexate, vincristina
Urticária localizada (reações de exacerbação)	Ainda totalmente não esclarecido: Tipo I (IgE-mediada) ou anafilactoide ou liberação direta de mediadores mastocitários	Doxorrubicina, epirubicina, idarrubicina
Anemia hemolítica	Tipo II (anticorpos IgM ou IgG citolíticos)	Oxaliplatina
Vasculite	Tipo III (complexo antígeno-anticorpo)	Bussulfan, ciclofosfamida, citarabina, hexametileno, hidroxiureia, levamisol, 6-mercaptopurina, metotrexate, mitoxantrona, tamoxifeno
Dermatite de contato alérgica	Tipo IVa (linfócito T sensibilizado)	Mecloretamina tópica, cisplatina tópica, daunorrubicina tópica, doxorubicina tópica, 5-fluorouracil tópico, 5-fluorouracil EV, mitomicina-C intravesical
Exantema	Tipo IVb (linfócito T sensibilizado)	Bleomicina, carboplatina, cis-dicloro-trans-dihidroxi-bis-isopropilamina de platina, clorambucil, citarabina em alta dose, docetaxel, dietilestilbestrol, doxorubicina intravesical, etoposídeo, 5-fluorouracil, hidroxiureia em alta dose, metotrexate, mitomicina-C, mitotane, mitoxantrona, paclitaxel, pentostatina, procarbazona
Necrólise epidérmica tóxica / síndrome de Stevens-Johnson	Tipo IVc (linfócito T CD8+, granzimas, perforinas, Fas)	Asparaginase, bleomicina, clorambucil, cladribina, citarabina, doxorubicina, 5-fluorouracil, metotrexate, procarbazona
Pustulose exantemática generalizada aguda	Tipo IVd (linfócito T e monócitos produtores de IL-8, GM-CSF)	Pemetrexed (droga antifolato), imatinib e azatioprina

xel e etoposídeo) causam dano tecidual que não evolui para necrose. Desencadeiam eritema, dor, inflamação no local da punção e no trajeto venoso, queimação e edema local sem formação de vesículas. As drogas *vesicantes* (dactinomicina, doxorubicina, melphalan, vincristina, vimblastina e dacarbazina) produzem irritação grave da pele, com dor, eritema, edema, vesículas, necrose com dano funcional e estético.^{42,43,44}

5.2. Extravasamento de medicação

Essa reação é definida como a saída de um medicamento quimioterápico do leito vascular aos tecidos circunjacentes, tanto por ruptura vascular como por infiltração direta. A frequência desse evento em adultos é estimada entre 0,1% e 6%, sendo maior entre crianças. Sequelas graves são incomuns. A gravidade do dano tecidual é relacionada ao tipo de agente quimioterápico empregado, bem como à quantidade e à concentração da droga administrada.

Os agentes citotóxicos são classificados como *irritantes* ou *vesicantes*, dado o seu potencial de toxicidade local. Um *agente irritante* é definido como o que causa uma reação inflamatória, parestesia, dor ou flebite no local da punção ou ao longo do trajeto venoso. Os sinais clínicos incluem esclerose e hiperemia ao longo do trajeto, bem como queimação, aumento da temperatura local, desconforto, eritema e dor na região do extravasamento. A necrose não ocorre nessa condição. Os sintomas, em geral, têm curta duração e não deixam sequelas. As drogas mais relacionadas com essa complicação são: 5-FU, carboplatina, cisplatina, bleomicina, mitomicina, dactinomicina, idarrubicina, daunorubicina, dacarbazina, ifosfamida, ciclofosfamida, mecloretamina, carmustina, mitoxantrona, paclitaxel, docetaxel, estreptozocina, vimblastina, vinorelbina e etoposídeo.^{45,46}

Os *agentes vesicantes* (melphalan, bleomicina, mecloretamina, carmustina, mitomicina, mitoxantrona, cisplatina, paclitaxel, dacarbazina, dactinomicina, daunorubicina, estreptozocina, doxorubicina, epirubicina, vimblastina, vincristina, etoposídeo, vindesina e vinorelbina) têm o potencial de causar dano tecidual mais grave e duradouro, incluindo necrose da região acometida. As manifestações iniciais, frequentemente, são subclínicas e podem aparecer imediatamente após o extravasamento ou após vários dias ou semanas. Os sinais iniciais incluem queimação local ou parestesia no ponto da infusão, eritema leve, prurido e edema. Uma mudança na velocidade de infusão ou a ausência de retorno venoso na aspiração pode indicar a ocorrência do extravasamento. Após dois a três dias, ocorre aumento do eritema, dor, descoloração acastanhada, induração, descamação seca ou aparecimento de bolhas. Se a quantidade extravasada for pequena, os sinais e sintomas poderão desa-

parecer nas semanas subsequentes. Caso tenha havido extravasamento significativo, poderá aparecer, nas semanas seguintes: necrose, formação de escara e ulceração de bordas elevadas, eritematosas, com base amarelada e necrótica, dolorosas. Essas ulcerações, geralmente, não apresentam tecido de granulação. Podem apresentar resolução lenta ou persistir, com gradual expansão. Envolvimento dos tendões, nervos e vasos poderá ocorrer, se não houver tratamento adequado, determinando sequelas graves, como síndromes de compressão nervosa, diminuição da mobilidade articular, contraturas, déficits neurais e distrofia simpática reflexa. Celulite e formação de abscessos são eventos raros.^{47,48}

O intervalo entre a detecção e as medidas adotadas deve ser o mais breve possível. A equipe de enfermagem precisa ser treinada. Adotar medidas preventivas, como evitar punção de membros edemaciados, de membros inferiores, de membros com múltiplas punções, com flebites ou irradiados, de membros ipsilaterais à mastectomia, na síndrome da veia cava e em veias que protegem articulações, nervos e tendões. É importante avaliar as condições venosas do paciente e, se necessário, introduzir cateter de longa permanência. Evitar o uso de acesso venoso com agulha comum. Fazer fixação adequada, testar o refluxo sanguíneo e infundir soro fisiológico 0,9% ou soro glicosado 5% a cada 2ml do agente quimioterápico. Após administração de todas as drogas, infundir 20ml de soro fisiológico ou glicosado com a finalidade de diminuir resíduos possivelmente tóxicos. Iniciar sempre com as drogas vesicantes. Nas quimioterapias prolongadas (com duração superior a uma hora) com drogas vesicantes, utilizar acesso venoso central. Sempre valorizar a queixa do paciente. No caso de ocorrer extravasamento, interromper imediatamente a infusão, remover o dispositivo de punção e elevar o membro acometido. No extravasamento de drogas como etoposídeo, paclitaxel, vimblastina, vincristina e vinorelbina, aplicar calor local (que leva à vasodilatação e diluição da droga) por 30 minutos e gelo (que provoca vasoconstrição venosa e maior degradação dos metabólitos tóxicos, além de aliviar a dor e a inflamação) a cada 30 minutos, seis vezes ao dia, nas 48 horas iniciais. Para as demais drogas, aplicar gelo a cada 30 minutos, também seis vezes ao dia. Quando indicado, utilizar o antídoto específico para a droga em questão.^{49,50}

O uso de corticosteroide intralesional e de bicarbonato de sódio deve ser evitado. Úlceras que não cicatrizam podem necessitar desbridamento e enxertia. Em caso de edema e eritema persistente e dor sem ulceração, os quais persistem apesar da terapia conservadora ou na presença de áreas extensas de tecido necrótico ou ulceração cutânea, pode ser indicado procedimento cirúrgico.⁵¹

6. OUTRAS REAÇÕES

6.1. Edema periorbitário

Edema das pálpebras tem sido descrito com o uso da gencitabina.

6.2. Erupção cutânea de recuperação linfocitária

A erupção cutânea de recuperação linfocitária (ECRL) é observada em doentes com leucemia que receberam terapia ablativa da medula óssea. Em geral, aparece entre o sexto e o 21º dia após o início da quimioterapia. Esse ponto corresponde ao início da recuperação dos linfócitos periféricos subsequente ao nadir de contagem leucocitária induzido pelo quimioterápico. Embora o mecanismo exato não tenha sido elucidado, acredita-se que a erupção seja causada pelo retorno de linfócitos imunocompetentes à circulação periférica com citotoxicidade cutânea. São encontrados linfócitos T e células de Langerhans nos exames histopatológicos dessas reações.^{53,54}

O quadro clínico consiste em máculas eritematosas pruriginosas, pápulas ou placas papulosas que se tornam confluentes. Pode ocorrer eritrodermia. Além disso, associa-se elevação da temperatura corporal com o aparecimento da erupção. A temperatura diminui nos próximos dois a três dias e a erupção cutânea tende a diminuir após vários dias, evoluindo com descamação e leve hiperpigmentação residual. As drogas mais associadas a essas reações são: citarabina, daunorrubicina, ansacrina, etoposide, ciclofosfamida e vincristina. A diagnose diferencial deve ser feita com sepse, exantemas virais, reação enxerto-versus-hospedeiro (GVHD), leucemia ou linfoma cútis e hipersensibilidade ou toxicidade medicamentosa.⁵⁵

O exame histopatológico é inespecífico. Achados mais característicos são infiltrado mononuclear perivascular superficial, alterações epidérmicas leves, como espongióse, alteração vacuolar da camada basal e perda de maturação de queratinócitos secundária ao quimioterápico. Há raros queratinócitos disqueratóticos e não são observados eosinófilos. Em ocasiões em que o doente foi tratado com fator de crescimento de granulócitos e macrófagos associados a IL-3, observaram-se linfócitos atípicos, com grandes núcleos pleomórficos e hiperpigmentados, no exame histopatológico. Pode ser difícil a diferenciação entre ECRL e GVHD.⁵⁶

6.3. Toxicidades cutâneas associadas aos antirreceptores do fator de crescimento epidérmico/inibidor da tirosina quinase (EGFR/TKi)

Os agentes antirreceptores do fator de crescimento epidérmico (anti-EGFR) são representados, atualmente, pelo panitumumab, cetuximab, erlotinibe e gefitinibe. A toxicidade cutânea dos anti-EGFR é, em verdade, mais um efeito farmacológico do que uma reação de hipersensibilidade, sendo um marca-

dor clínico da ação inibidora efetiva dessas drogas sobre o tumor, com a gravidade da erupção correspondendo à resposta tumoral.⁵⁷ Os efeitos cutâneos observados com os anti-EGFR são alterações do crescimento capilar e da textura do cabelo, paroníquia com ou sem infecção secundária ou formação de granuloma piogênico, asteatose difusa, descamação cutânea e blefarite. A manifestação mais característica e intensa é uma erupção papulopustulosa folicular comedoniana ou não comedoniana (erupção acneiforme), que ocorre na cabeça, no pescoço, na porção central do tórax e no dorso, a qual, posteriormente, se dissemina (Figura 3A). Pode haver prurido, o que diferencia essa reação das erupções acneiformes por corticosteroides, anti-epilépticos, vitaminas B6 e B12. Erupções acneiformes ocorrem em mais de 50% dos doentes em uso de cetuximab, podendo chegar a 75% e até mesmo a 100%. Geralmente, as manifestações aparecem nas primeiras semanas (dois dias até seis semanas) do início (cetuximab e panitumumab). A erupção é dose-dependente, porém a duração não se correlaciona com a extensão temporal do tratamento. As erupções acneiformes com anticorpos monoclonais são mais graves e extensas do que as com inibidores da tirosina quinase. A blefarite por antirreceptores do EGF pode variar de leve a intensa (Figura 3B). O quadro 6 apresenta a classificação dessas erupções de acordo com o *National Cancer Institute*.^{57,58}

O estudo histopatológico das lesões papulopustulosas não demonstra aumento da atividade das glândulas sebáceas, lesões comedonianas ou ruptura folicular que

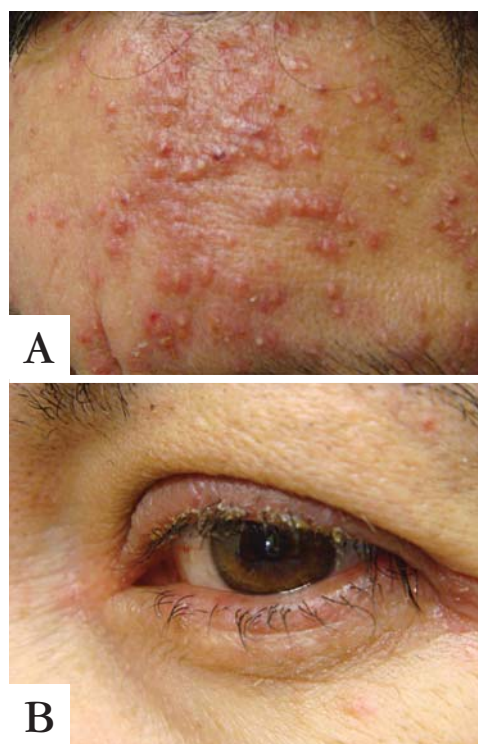


FIGURA 3:
A. Pápulas e pústulas na frente;
B. Eritema e crostas nas margens palpebrais. Erupção acneiforme (A) e blefarite (B) por erlotinib – agente antirreceptor do fator de crescimento epidérmico (anti-EGFR)

QUADRO 6: Agentes antirreceptores do fator de crescimento epidérmico, classificação das reações e tratamento

Toxicidade cutânea		NCI CTC v 4.0	Tratamento
Descamação	Grau I	Acometimento de <10% da área corpórea total, sem associação com eritema ou prurido	Sem intervenção recomendada
	Grau II	Acometimento de 10%-30% da área corpórea total, associação com eritema ou prurido	Sem intervenção recomendada
	Grau III	Acometimento de >30% da área corpórea total, associação com prurido	Sem intervenção recomendada
	Grau IV	–	
Erupção acneiforme	Grau I	Pápulas e/ou pústulas acometendo <10% da área corpórea total, podendo ou não estar associadas com sintomas de prurido ou dor	Sem intervenção recomendada Intervenção não indicada
	Grau II	Pápulas e/ou pústulas acometendo 10%-30% da área corpórea total, podendo ou não estar associadas com sintomas de prurido ou dor; problemas psicossociais associados	Tópicos: peróxido de benzoíla, metronidazol, eritromicina, clindamicina ± retinoides tópicos Tetraciclina oral ± retinoides tópicos
	Grau III	Pápulas e/ou pústulas acometendo >30% da área corpórea total, podendo ou não estar associadas com sintomas de prurido ou dor; problemas psicossociais associados; superinfecção local associada com indicação de antibioticoterapia oral	Não usar tetraciclina oral se houver paroníquia, pois pode exacerbar a condição Anti-histamínico oral se houver prurido Modificar a dose ou o esquema terapêutico com anti-EGFR
	Grau IV	Pápulas e/ou pústulas acometendo qualquer área corpórea total, podendo ou não estar associadas com sintomas de prurido ou dor; superinfecção extensa associada com indicação de antibioticoterapia intravenosa; risco de morte	Alta dose de tetraciclina oral para reduzir a inflamação aguda Isotretinoína oral (pode agravar a paroníquia. Não usar concomitantemente com a tetraciclina) Espaçar o tratamento com anti-EGFR Descontinuação do tratamento com anti-EGFR Possível manejo em unidade de terapia intensiva

explique a inflamação, diferenciando-a da acne vulgar. Os folículos encontram-se alargados e às vezes obstruídos por excesso de queratinócitos. Na derme pode ser observado infiltrado neutrofilico, envolvendo, particularmente, o infundíbulo folicular. Pode haver acantólise intraepidérmica em associação com os ductos de glândulas écrinas. Nas lesões de doentes em uso de gefitinibe

há expressivo afinamento da camada córnea, com perda do arranjo em cesta de basquete.⁵⁹ Paroníquia ocorre em torno de 10% a 15% dos doentes em uso de cetuximab e gefitinibe, surgindo entre seis a oito semanas de tratamento ou, por vezes, após seis meses. Acomete múltiplos dedos das mãos e primeiros artelhos dos pés. O tratamento é realizado com corticosteroide tópico potente.

Em caso de onicocriptose, pode-se interromper temporariamente o anti-EGFR e realizar cirurgia de cantotomia. Asteatose ocorre em 35% dos doentes, particularmente, pelo uso de gefinitibe. Há predileção por áreas de acometimento prévio ou simultâneo da erupção acneiforme. Alguns doentes têm xerose da mucosa vaginal, com desconforto para micção. A xerose pode progredir para eczema asteatósico crônico, com maior susceptibilidade à infecção por *Staphylococcus aureus* ou herpes vírus

humano tipo 1. Emolientes e corticosteroides tópicos devem ser utilizados no eczema. Fissuras podem ser tratadas com propilenoglicol a 50% em solução sob oclusão ou curativo hidrocoloide.^{57,58}

6.4. Outras reações cutâneas adversas observadas com quimioterápicos

Vários padrões de lesões cutâneas têm sido relatados. Os principais estão descritos no quadro 7.

QUADRO 7: Outras reações cutâneas adversas aos quimioterápicos

Reação adversa	Drogas associadas
Acne	Agentes antirreceptores do fator de crescimento epidérmico, dactinomicina, fluoximesterona, medroxiprogesterona, vimblastina
Acantose nigricante	Dietilestilbestrol
Eritrodermia	Clorambucil/bussulfan, cisplatina, metotrexate, mitomicina-C intravesical
Erupção fixa à droga	Dacarbazina, hidroxiureia, paclitaxel, procarbazona
Erupção líquen plano atrófico-símile	Hidroxiureia
Erupção liquenoide	Hidroxiureia, tegafur
Erupção tipo dermatomiosite	Hidroxiureia, tamoxifeno, tegafur
Eritema nodoso	Bussulfan, dietilestilbestrol
Exacerbação de dermatite herpetiforme	Ciclofosfamida/doxorubicina/vincristina
Foliculite	Dactinomicina, daunorrubicina lipossomal, fluorouracil, metotrexate
Fenômeno de Raynaud	Bleomicina, bleomicina/vimblastina, bleomicina/ vimblastina/cisplatina, bleomicina/etoposide/ cisplatina, bleomicina/cisplatina/velban, bleomicina/vincristina, bleomicina/vincristina/ cisplatina, bleomicina/vincristina/doxorubicina, bleomicina/doxorubicina/dacarbazina/ vimblastina, mostarda nitrogenada/vincristina/procarbazona/ prednisona, vincristina
Lúpus induzido por droga	Aminoglutetimida, dietilestilbestrol, hidroxiureia, leuprolide, tegafur
Hirsutismo	Dietilestilbestrol, fluoximesterona, tamoxifeno
Penfigoide bolhoso	Dactinomicina/metotrexate
Porfíria cutânea tarda	Bussulfan, ciclofosfamida, dietilestilbestrol, metotrexate
Pseudolinfoma cutâneo	Tamoxifeno
Psoríase pustulosa	Aminoglutetimida
Reação esclerodermia-símile	Bleomicina, docetaxel
Telangiectasia	Carmustina, hidroxiureia
Úlceras da perna	Hidroxiureia, metotrexate

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Todos os agentes antineoplásicos podem causar graus variados de reações adversas tegumentares. Esses agentes diferem das demais drogas usadas na Medicina em dois pontos básicos: (i) seu objetivo é a destruição das células neoplásicas e (ii) seu índice terapêutico e tóxico, geralmente, é muito estreito ou inexistente, o que determina reações adversas tegumentares frequentes. Dessa forma, o dermatologista deve estar apto a reconhecer o variado espectro das reações adversas dos antineoplásicos, que, muitas vezes, pode ser mimetizado por outras drogas utilizadas dentro desse cenário clínico, como antibióticos,

antieméticos e analgésicos. Além disso, doentes imunossuprimidos apresentam, com frequência, uma variedade de eventos infecciosos, neoplásicos e paraneoplásicos tegumentares. Infelizmente, apenas alguns poucos agentes antineoplásicos demonstram reações tegumentares "características" daquele grupo de agentes. O dermatologista pode ser solicitado a identificar essas reações adversas e opinar na tomada de decisões quanto à interrupção do seu uso ou manutenção, o que pode ser orientado segundo o quadro 8⁶⁰. O conhecimento da morfologia e da fisiopatogenia torna-se, assim, fundamental ao diagnóstico e ao manejo de tais reações adversas. □

QUADRO 8: Procedimentos a serem adotados diante de reações adversas graves aos quimioterápicos

Medicamento	Manejo após reações adversas graves
Antraciclinas (doxorubicina, daunorubicina, epirubicina e idarrubicina)	Diminuir a taxa de infusão, dessensibilização
Ciclofosfamida e ifosfamida	Descontinuar
Citarabina	Descontinuar
Compostos <i>Platinum</i> [(Platina): oxaliplatina, carboplatina, cisplatina]	Dessensibilizar
Epipodofilotoxinas (teniposídeo, etoposídeo)	Pré-medicação com anti-histamínicos e diminuir a taxa de infusão
L-Asparaginase	Substituir por diferentes preparações, pré-medicação com corticosteroides ou anti-histamínicos, dessensibilizar
6-Mercaptopurina e azatioprina	Dessensibilizar
Metotrexato (MTX)	Pré-medicação com corticosteroides ou anti-histamínicos, dessensibilizar
Procarbazina	Descontinuar
Taxanos (plactaxel e docetaxel)	Pré-medicação com corticosteroides e anti-histamínicos

Fonte Adaptada: Pagani M⁶⁰

REFERÊNCIAS

1. Sánchez Henarejos P, Ros Martínez S, Marín Zafra GR, Alonso Romero JL, Navarrete Montoya A. Intertrigo-like eruption caused by pegylated liposomal doxorubicin (PLD). *Clin Transl Oncol*. 2009;11:486-7.
2. Webber KA, Kos L, Holland KE, Margolis DA, Drolet BA. Intertriginous eruption associated with chemotherapy in pediatric patients. *Arch Dermatol*. 2007;143:67-71.
3. Koppel RA, Boh EE. Cutaneous reactions to chemotherapeutic agents. *Am J Med Sci*. 2001;321:327-35.
4. Al-Lamki Z, Pearson P, Jaffe N. Localized cisplatin hyperpigmentation induced by pressure. A case report. *Cancer*. 1996;77:1578.
5. Susser WS, Whitaker-Worth DL, Grant-Kels JM. Mucocutaneous reactions to chemotherapy. *J Am Acad Dermatol*. 1999;40:367-98.
6. Singal R, Tunnessen WW Jr, Wiley JM, Hood AF. Discrete pigmentation after chemotherapy. *Pediatr Dermatol*. 1991;8:231-5.
7. Sanborn RE, Sauer DA. Cutaneous reactions to chemotherapy: commonly seen, less described, little understood. *Dermatol Clin*. 2008;26:103-19.
8. Chen M, Crowson AN, Woofter M, Luca MB, Magro CM. Docetaxel (taxotere) induced subacute cutaneous lupus erythematosus: report of 4 cases. *J Rheumatol*. 2004;31:818-20.
9. Alexandrescu DT, Bhagwati NS, Wiernik PH. Chemotherapy-induced scleroderma: a pleiomorphic syndrome. *Clin Exp Dermatol*. 2005;30:141-5.
10. Elliott R, Davies M, Harmse D. Dermatomyositis-like eruption with long-term hydroxyurea. *J Dermatolog Treat*. 2006;17:59-60.
11. Serrão VV, Feio AB. Inflammation of actinic keratoses with capecitabine therapy for colon cancer. *Eur J Dermatol*. 2008;18:200.
12. Dubauskas Z, Kunishige J, Prieto VG, Jonasch E, Hwu P, Tannir NM. Cutaneous squamous cell carcinoma and inflammation of actinic keratoses associated with sorafenib. *Clin Genitourin Cancer*. 2009;7:20-3.
13. Siqueira CRS, Miot HA. Inflamação de queratoses seborreicas múltiplas induzida por quimioterapia com gencitabina. *An Bras Dermatol*. 2009;84:410-3.
14. Best PJ, Daoud MS, Pittelkow MR, Pettitt RM. Hydroxyurea-induced leg ulceration in 14 patients. *Ann Intern Med*. 1998;128:29-32.
15. Del Pozo J, Martínez W, García-Silva J, Almagro M, Peña-Penabad C, Fonseca E. Cutaneous ulceration as a sign of methotrexate toxicity. *Eur J Dermatol*. 2001;11:450-2.
16. Berger CC, Bokemeyer C, Schneider M, Kuczyk MA, Schmoll HJ. Secondary Raynaud's phenomenon and other late vascular complications following chemotherapy for testicular cancer. *Eur J Cancer*. 1995;31A:2229-38.
17. Blume JE, Miller CC. Livedo reticularis with retiform purpura associated with gefitinib (Iressa). *Int J Dermatol*. 2007;46:1307-8.
18. Gorgulu S, Celik S, Tezel T. A case of coronary spasm induced by 5-fluorouracil. *Acta Cardiol*. 2002;57:381-3.
19. El Tal AK, Tannous Z. Cutaneous vascular disorders associated with internal malignancy. *Dermatol Clin*. 2008;26:45-57.
20. Chiewchanvit S, Noppakun K, Kanchanarattanakorn K. Mucocutaneous complications of chemotherapy in 74 patients from Maharaj Nakorn Chiang Mai Hospital. *J Med Assoc Thai*. 2004;87:508-14.
21. Slichenmyer WJ, Rowinsky EK, Grochow LB, Kaufmann SH, Donehower RC. Camptothecin analogues: studies from the Johns Hopkins Oncology Center. *Cancer Chemother Pharmacol*. 1994;34:S53-7.
22. Winkeljohn D, Polovich M. Carboplatin hypersensitivity reactions. *Clin J Oncol Nurs*. 2006;10:595-8.
23. Syrigou E, Syrigos K, Saif MW. Hypersensitivity reactions to oxaliplatin and other antineoplastic agents. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2008;8:56-62.
24. Payne, AS, James, WD, Weiss, RB. Dermatologic toxicity of chemotherapeutic agents. *Semin Oncol*. 2006;33:86-97.
25. Weiss RB, Baker Jr JR. Hypersensitivity reactions from antineoplastic agents. *Cancer Metastasis Rev*. 1987;6:413-32.
26. Spiegel RJ. The acute toxicities of chemotherapy. *Cancer Treat Rev*. 1981;8:197-207.
27. Guzzo C, Kaidby K. Recurrent recall of sunburn by methotrexate. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 1995;11:55-6.
28. Smoller BR, Horn TD. Chemotherapy-induced drug eruptions. *Dermatopathology in systemic disease*. New York : Oxford University Press; 2001. p. 298.
29. Camidge R, Price A. Characterizing the phenomenon of radiation recall dermatitis. *Radiother Oncol*. 2001;59:237-45.
30. Borgia F, Guarneri C, Guarneri F, Vaccaro M. Radiation recall dermatitis after docetaxel administration: absolute indication to replace the drug? *Br J Dermatol*. 2005;153:674-5.
31. Giesel BU, Kutz GG, Thiel HJ. Recall dermatitis caused by re-exposure to docetaxel following irradiation of the brain. Case report and review of the literature. *Strahlenther Onkol*. 2001;177:487-93.
32. Bolderston A, Lloyd NS, Wong RK, Holden L, Robb-Blenderman L, Supportive Care Guidelines Group of Cancer Care Ontario Program in Evidence-Based. The prevention and management of acute skin reactions related to radiation therapy: a systematic review and practice guideline. *Support Care Cancer*. 2006;14:802-17.
33. Jimeno A, Ciruelos EM, Castellano D, Caballero B, Rodriguez-Peralto JL, Cortés-Funes H. Radiation recall dermatitis induced by pegylated liposomal doxorubicin. *Anticancer Drugs*. 2003;14:575-6.
34. Clavère P, Bonnafoux-Clavère A, Bonnetblanc JM. Radiation induced skin reactions. *Ann Dermatol Venerol*. 2008;1:1-4.
35. Caloglu M, Yurut-Caloglu V, Cosar-Alas R, Saynak M, Karagol H, Uzal C. An ambiguous phenomenon of radiation and drugs: recall reactions. *Onkologie*. 2007;30:209-14.
36. Azria D, Magné N, Zouhair A, Castadot P, Culine S, Ychou M, et al. Radiation recall: a well recognized but neglected phenomenon. *Cancer Treat Rev*. 2005;31:555-70.
37. Lee C, Gianos M, Klaustermeyer WB. Diagnosis and management of hypersensitivity reactions related to common cancer chemotherapy agents. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2009;102:179-87.
38. Gobel BH. Chemotherapy-induced hypersensitivity reactions. *Oncol Nurs Forum*. 2005;32:1027-35.
39. Zanotti KM, Markman M. Prevention and management of antineoplastic-induced hypersensitivity reactions. *Drug Saf*. 2001;24:767-79.
40. Lerch M, Pichler WJ. The immunological and clinical spectrum of delayed drug-induced exanthems. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2004;4:411-9.
41. Posadas SJ, Pichler WJ. Delayed drug hypersensitivity

- reactions - new concepts. *Clin Exp Allergy*. 2007; 37:989-99.
42. Chung CH, O'Neil BH. Infusion reactions to monoclonal antibodies for solid tumors: immunologic mechanisms and risk factors. *Oncology*. 2009;23:14-7.
 43. Chung CH. Managing premedications and the risk for reactions to infusional monoclonal antibody therapy. *Oncologist*. 2008;13:725-32.
 44. Cmelak AJ, Lordick F, Borner M, Goldberg RM, Saif MW. Management of infusion reactions in clinical trials and beyond: the US and EU perspectives. *Oncology*. 2009;23:18-25.
 45. Sauerland C, Engelking C, Wickham R, Corbi D. Vesicant extravasation part I: mechanisms, pathogenesis, and nursing care to reduce risk. *Oncol Nurs Forum*. 2006;27:1134-41.
 46. Maslovsky I. Extravasation injury as a result of VAD chemotherapy. *J Wound Ostomy Continence Nurs*. 2007;34:297-8.
 47. Wickham R, Engelking C, Sauerland C, Corbi D. Vesicant extravasation part II: evidence-based management and continuing controversies. *Oncol Nurs Forum*. 2006;33:1143-50.
 48. Schulmeister L, Camp-Sorrell D. Chemotherapy extravasation from implanted ports. *Oncol Nurs Forum*. 2000;27:531-8.
 49. Hadaway L. Infiltration and extravasation. *Am J Nurs*. 2007;107:64-72.
 50. Parran L. Reader looking for guidelines/policies on continuous infusion vesicants for assessments. *Oncol Nurs Forum*. 2000;27:1201-2.
 51. Froiland K. Extravasation injuries: implications for WOC nursing. *J Wound Ostomy Continence Nurs*. 2007;34:299-302.
 52. Bessis D, Guillot B, Legouffe E, Guilhou JJ. Gemcitabine associated scleroderma-like changes of the lower extremities. *J Am Acad Dermatol*. 2004;51:S73-6.
 53. Horn TD, Redd JV, Karp JE, Beschorner WE, Burke PJ, Hood AF. Cutaneous eruptions of lymphocyte recovery. *Arch Dermatol*. 1989;125:1512-7.
 54. Suzuki HI, Asai T, Tamaki Z, Hangaishi A, Chiba S, Kurokawa M. Drug-induced hypersensitivity syndrome with rapid hematopoietic reconstitution during treatment for acute myeloid leukemia. *Haematologica*. 2008;93:469-70.
 55. Nellen RG, van Marion AM, Frank J, Poblete-Gutiérrez P, Steijlen PM. Eruption of lymphocyte recovery or auto-logous graft-versus-host disease? *Int J Dermatol*. 2008;47:32-4.
 56. Horn TD. Acute cutaneous eruptions after marrow ablation: roses by other names? *J Cutan Pathol*. 1994;21:385-92.
 57. Heidary N, Naik H, Burgin S. Chemotherapeutic agents and the skin: An update. *J Am Acad Dermatol*. 2008;58:545-70.
 58. Robert C, Soria JC, Spatz A, Cesne AL, Malka D, Pautier P, et al. Cutaneous side-effects of kinase inhibitors and blocking antibodies. *Lancet Oncol*. 2005;6:491-500.
 59. Busam KJ, Capodiecì P, Motzer R, Kiehn T, Phelan D, Halpern AC. Cutaneous side-effects in cancer patients treated with the anti-epidermal growth factor receptor antibody C225. *Br J Dermatol*. 2001;144:1169-76.
 60. Pagani M. The complex clinical picture of presumably allergic side effects to cytostatic drugs: symptoms, pathomechanism, reexposure, and desensitization. *Med Clin N Am*. 2010;94:835-52.

ENDEREÇO PARA CORRESPONDÊNCIA / MAILING ADDRESS:

Hebert Roberto Clivati Brandt
 Av. Doutor Enéas Carvalho de Aguiar, 255 - 3º andar
 Divisão de Clínica Dermatológica - ICHC
 05403 000 São Paulo - SP, Brasil
 Tel./Fax: +55 11 3069 8002 +55 11 3088 9145
 E-mail: hebertbrandt@gmail.com

Como citar este artigo/How to cite this article: Criado PR, Brandt HRC, Moure ERD, Pereira GLS, Sanches JA Jr. Reações tegumentares adversas relacionadas aos agentes antineoplásicos – Parte II. *An Bras Dermatol*. 2010;85(5):591-608.