



**UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS  
FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS**

**JULIANA COUTINHO DE PAULA SUGUIMOTO**

**EXTRAVASAMENTO DE AGENTES ANTINEOPLÁSICOS VESICANTES:  
ATUALIZAÇÃO DE PROTOCOLO CLÍNICO BASEADO EM REVISÃO  
SISTEMÁTICA**

***EXTRAVASATION OF VESICANT ANTINEOPLASTIC AGENTS: CLINICAL  
PROTOCOL UPDATE BASED ON SYSTEMATIC REVIEW***

**CAMPINAS**

**2019**

JULIANA COUTINHO DE PAULA SUGUIMOTO

EXTRAVASAMENTO DE AGENTES ANTINEOPLÁSICOS VESICANTES:  
ATUALIZAÇÃO DE PROTOCOLO CLÍNICO BASEADO EM REVISÃO  
SISTEMÁTICA

*EXTRAVASATION OF VESICANT ANTINEOPLASTIC AGENTS: CLINICAL  
PROTOCOL UPDATE BASED ON SYSTEMATIC REVIEW*

Dissertação apresentada à Faculdade de Ciências Médicas da  
Universidade Estadual de Campinas como parte dos requisitos  
exigidos para a obtenção do título de Mestra em Ciências na Área de  
Oncologia.

*Dissertation presented to the School of Medical Sciences of the  
University of Campinas in partial fulfillment of the requirements for the  
degree of Master of Sciences in Oncology Area.*

ORIENTADOR: CARMEN SILVIA PASSOS LIMA

COORIENTADOR: DANIELA FERNANDA DOS SANTOS ALVES

ESTE TRABALHO CORRESPONDE À VERSÃO  
FINAL DA DISSERTAÇÃO/TESE DEFENDIDA PELO  
ALUNO JULIANA COUTINHO DE PAULA SUGUIMOTO, E ORIENTADA PELA  
PROF<sup>a</sup>. DR<sup>a</sup>. CARMEN SILVIA PASSOS LIMA.

CAMPINAS

2019

Ficha catalográfica  
Universidade Estadual de Campinas  
Biblioteca da Faculdade de Ciências Médicas  
Maristella Soares dos Santos - CRB 8/8402

Su35e Suguimoto, Juliana Coutinho de Paula, 1982-  
Extravasamento de agentes antineoplásicos vesicantes : atualização de protocolo clínico baseado em revisão sistemática / Juliana Coutinho de Paula Suguimoto. – Campinas, SP : [s.n.], 2019.

Orientador: Carmen Silvia Passos Lima.

Coorientador: Daniela Fernanda dos Santos Alves.

Dissertação (mestrado profissional) – Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Ciências Médicas.

1. Extravasamento de materiais terapêuticos e diagnósticos. 2. Cuidados de enfermagem. 3. Oncologia. I. Lima, Carmen Silvia Passos, 1957-. II. Alves, Daniela Fernanda dos Santos, 1979-. III. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. IV. Título.

Informações para Biblioteca Digital

**Título em outro idioma:** Extravasation of vesicant antineoplastic agents : protocol update based on systematic review

**Palavras-chave em inglês:**

Extravasation of therapeutic materials and diagnoses

Nursing care

Oncology

**Área de concentração:** Oncologia

**Titulação:** Mestra em Ciências

**Banca examinadora:**

Carmen Silvia Passos Lima [Orientador]

Mariângela Ribeiro Resende

Mavilde da Luz Gonçalves Pereira

**Data de defesa:** 16-12-2019

**Programa de Pós-Graduação:** Assistência ao Paciente Oncológico

**Identificação e informações acadêmicas do(a) aluno(a)**

- ORCID do autor: <https://orcid.org/0000-0002-7267-0498>

- Currículo Lattes do autor: <http://lattes.orpq.br/2675837288596893>

---

# **COMISSÃO EXAMINADORA DA DEFESA DE MESTRADO/DOCTORADO**

**JULIANA COUTINHO DE PAULA SUGUIMOTO**

---

**ORIENTADORA: CARMEN SILVIA PASSOS LIMA**

**COORIENTADORA: DANIELA FERNANDA DOS SANTOS ALVES**

---

## **MEMBROS TITULARES:**

**1. PROF. DRA. CARMEN SILVIA PASSOS LIMA**

**2. PROF. DRA. MARIÂNGELA RIBEIRO RESENDE**

**3. PROF. DRA. MAVILDE DA LUZ GONÇALVES PEREIRA**

---

Programa de Pós-Graduação em Assistência ao Paciente Oncológico da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas.

A ata de defesa com as respectivas assinaturas dos membros encontra-se no SIGA/Sistema de Fluxo de Dissertação/Tese e na Secretaria do Programa da FCM.

**Data de Defesa: 16/12/2019**

## DEDICATÓRIA

A cada um dos pacientes que estiveram, estão e estarão sob meus cuidados, pela confiança em mim depositada e por me ensinarem a cada dia um pouco mais sobre as ciências dos homens e sobre as coisas de Deus.

## AGRADECIMENTOS

À Deus, pela oportunidade desta vida e todo aprendizado nela obtido; por todos os caminhos que apresentou e me permitiu trilhar, permitindo meu crescimento.

Ao meu esposo Carlos, pelo companheirismo e amor dedicados, pela compreensão e amparo nos momentos mais difíceis, pelo colo acolhedor, pelo encorajamento, pelo cuidado o tempo todo, pelos risos e leveza. “Por onde for, quero ser seu par”.

Ao meu filho João Otávio, por existir e me motivar a cada dia a crescer e buscar pelo melhor; por muitas vezes ter aceitado que a mamãe precisava estudar e poderia brincar bem pouquinho; pelos melhores sorrisos e abraços nas horas mais difíceis.

Aos meus pais Baltazar e Sonia, por estarem sempre ao meu lado me apoiando, incentivando e corrigindo; obrigada por serem minha referência e porto seguro.

À minha mais que orientadora professora doutora Carmen, pelo exemplo e inspiração profissional e pessoal, pela condução no desbravamento do caminho acadêmico, pela generosidade no ensino e correções. Por me mostrar que sempre é tempo de aprender e corrigir o rumo, pela tenacidade e paciência. Por acreditar no ser humano (mesmo quando parece impossível) e me mostrar que vale à pena. Por acreditar quando eu não acreditei e me motivar a seguir.

À minha co-orientadora professora doutora Daniela, pelo acolhimento e generosidade na condução e (re)construção desse projeto; por me ensinar que ser humilde e dar um passo atrás salva vidas (inclusive a própria). Por me auxiliar a compreender que o resultado encontrado é importante e válido, mesmo que não seja o desejado. Pelo sorriso aberto, pela disponibilidade, pela motivação e confiança inspiradoras.

À bibliotecária Ana Paula de Moraes e Oliveira pela valiosa contribuição na construção da estratégia de busca, pesquisa em bases de dados e obtenção de artigos.

Aos meus irmãos, cunhados, sogros, sobrinhos e amigos queridos, pela compreensão da ausência, pelo encorajamento, pela presença e carinho constantes (mesmo que à distância).

Aos enfermeiros e técnicos de enfermagem que me acompanham, amparam, apoiam, encorajam e motivam diariamente, construindo um ambulatório melhor; e que possibilitaram desenvolver esse projeto: Cristina, Emiliana, Ester, Glaucia, Jailde, Maria Amélia, Maria Edna, Maria Freitas, Naiane, Renata Furlani, Suziane.

Aos “chefes” de ontem e de hoje, pelo incentivo, apoio, motivação e reconhecimento, em especial: Raquel Rodrigues Machado, José Alexandre Pio Magalhães, Letícia Martins de Albuquerque de Moura e Camila Fernanda Lourençon Vegian.

À enfermeira Ana Paula Gadanhoto, pelas valiosas discussões acerca de acessos vasculares e terapia infusional, por incentivar meu desenvolvimento profissional e pela parceria iniciada quando foi minha supervisora e que perdura após tanto tempo e tantas mudanças.

À equipe multiprofissional do ambulatório de oncologia, pela convivência e crescimento diários; em especial à Cristina Rosa, Rosana e Camila que enfrentaram essa jornada comigo.

Por último e não menos importante, aos pacientes: razão de nosso trabalho e esforço diário na busca por melhorias.

## EPÍGRAFE

“Eu prefiro ter perguntas que não podem ser respondidas do que respostas que não podem ser questionadas.”

Richard Feynman

## RESUMO

**Introdução:** O extravasamento de agentes antineoplásicos para os tecidos adjacentes ao vaso sanguíneo é uma das complicações do tratamento de pacientes com câncer. Embora raro, o evento pode causar importante impacto na qualidade de vida do paciente acometido e atrasos nos ciclos subsequentes de quimioterapia. Os danos provocados pelo extravasamento de quimioterápicos estão condicionados à natureza do medicamento envolvido, sendo os vesicantes, como os alcaloides da vinca e as antraciclinas, os com maior potencial de causar danos teciduais. Várias medidas foram preconizadas para o manejo clínico de extravasamento de quimioterápicos, mas com efeitos controversos no evento.

**Objetivos:** Identificar as estratégias de manejo clínico de extravasamento de agentes antineoplásicos vesicantes, avaliar a qualidade das evidências das estratégias disponíveis na literatura e propor a atualização de condutas para o extravasamento dos agentes em adultos no manual assistencial de um hospital universitário público terciário.

**Método:** Trata-se de revisão sistemática da literatura por meio de buscas em bases Medline, Scopus, Web of Science, EMBASE, CINAHL, Cochrane Library, Proquest, Banco de Teses, BVS – Bireme e buscas manuais. Foram elegíveis para o estudo: estratégias de manejo clínico (farmacológico e não-farmacológico) de extravasamento de agentes antineoplásicos vesicantes em humanos adultos; publicações em português, inglês, espanhol e francês e, estudos clínicos randomizados, não randomizados, observacionais, prospectivos ou retrospectivos (incluindo os do tipo caso-controle e série de casos), tendo como interesse os adultos com extravasamento de agentes antineoplásicos vesicantes tratados por intervenção de manejo clínico. Os títulos e resumos foram lidos por pesquisadores independentes e os estudos que atenderam os critérios de inclusão foram lidos na íntegra; os selecionados para análise qualitativa foram avaliados por ferramentas da fundação Cochrane e Newcastle-Ottawa Scale. Os dados foram extraídos por meio de formulário estruturado e a qualidade das evidências foi avaliada por meio do *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE).

**Resultados:** Identificou-se inicialmente 1.092 artigos e apenas 12 artigos permaneceram após as etapas de seleção. Dos 12 artigos selecionados, foram extraídas cinco estratégias para o manejo clínico de extravasamento de alcaloides da vinca (emprego individual ou combinado de terapia termal (compressas quentes), hialuronidase, corticoides e dimetilsulfóxido (DMSO)) e nove estratégias para o manejo clínico de extravasamento de antraciclina (uso individual ou combinado de terapia termal (compressas frias), dexrazoxane, corticoides, DMSO e tiosulfato de sódio). As evidências das estratégias foram consideradas “muito baixas”, devido ao delineamento e vieses dos estudos prévios, gerando fraca recomendação para qualquer dos procedimentos. A baixa qualidade das evidências obtidas e a impossibilidade de realizar meta-análise foram consideradas limitações do presente estudo, não sendo possível comparar as intervenções e avaliar suas eficácias.

**Conclusões:** Os resultados do presente estudo não permitem indicar ou contraindicar qualquer das medidas clínicas identificadas para o manejo do extravasamento de agentes antineoplásicos vesicantes em adultos. Julgamos necessária a realização de novos estudos com desenhos mais robustos para obter melhores evidências sobre o assunto.

**Palavras-chave:** Extravasamento de materiais terapêuticos e diagnósticos. Cuidados de enfermagem. Oncologia.

## ABSTRACT

**Introduction:** The extravasation of antineoplastic agents to tissues adjacent to the blood vessel is one of the complications of treating cancer patients. Although rare, the event can have a significant impact on the affected patient's quality of life and delays in subsequent cycles of chemotherapy. The damage caused by the extravasation of chemotherapeutic drugs is conditioned to the nature of the drug involved, with vesicants such as vinca alkaloids and anthracyclines the ones with the greatest potential to cause tissue damage. Several measures were recommended for the clinical management of chemotherapy extravasation, but with controversial effects on the event.

**Objectives:** To identify the strategies for clinical management of vesicant antineoplastic agent extravasation, to evaluate the quality of the evidence from the strategies available in the literature, and to propose the updating of procedures for the extravasation of agents in adults in the care manual of a tertiary public university hospital.

**Method:** This is a systematic literature review by searching Medline, Scopus, Web of Science, EMBASE, CINAHL, Cochrane Library, Proquest, Thesis Bank, BVS - Bireme and manual searches. The following were eligible for the study: clinical management strategies (pharmacological and non-pharmacological) of extravasation of vesicant antineoplastic agents in adult humans; publications in Portuguese, English, Spanish, and French; and randomized, nonrandomized, observational, prospective, or retrospective clinical studies (including case-control and case series), with an interest in adults with extravasation of vesicant antineoplastic agents treated with clinical management intervention. Titles and abstracts were read by independent researchers and studies that met the inclusion criteria were read in full; those selected for qualitative analysis were evaluated by tools from the Cochrane Foundation and Newcastle-Ottawa Scale. Data were extracted using a structured form and the quality of evidence was assessed using the Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE).

Results: A total of 1,092 articles were initially identified and only 12 articles remained after the selection steps. From the 12 selected articles, five strategies were extracted for the clinical management of vinca alkaloid extravasation (individual or combined use of thermal therapy (hot compresses), hyaluronidase, corticosteroids and dimethylsulfoxide (DMSO)) and nine strategies for the clinical management of extravasation. anthracyclines (individual or combined use of thermal therapy (cold compresses), dexrazoxane, corticosteroids, DMSO and sodium thiosulfate). The evidence of the strategies was considered "very low" due to the design and bias of previous studies, generating poor recommendation for either procedure. The low quality of the evidence obtained and the impossibility of performing meta-analysis were considered limitations of the present study, and it was not possible to compare interventions and evaluate their efficacy.

Conclusions: The results of the present study do not allow indicating or contraindicating any of the clinical measures identified for the management of vesicant antineoplastic agents extravasation in adults. We believe that further studies with more robust designs are necessary to obtain better evidence on the subject.

**Keywords:** Extravasation of therapeutic materials and diagnoses. Nursing care. Oncology.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1. Fluxograma da busca e seleção dos estudos. Campinas, SP, 2019..... 17

## LISTA DE QUADROS

Quadro 1. Principais agentes neoplásicos vesicantes. Campinas, SP, 2019.....	6
Quadro 2. Estratégia PICO - População, Intervenção, Controle e Desfecho. Campinas, SP, 2019. ....	10
Quadro 3. Desfechos clínicos e nível de criticidade. Campinas, SP, 2019. ....	12
Quadro 4. Estudos, intervenções e desfechos clínicos para tratamento do extravasamento por alcaloides da vinca. Campinas, SP, 2019.....	19
Quadro 6. Estudos, intervenções e desfechos clínicos para tratamento do extravasamento por antraciclinas. Campinas, SP, 2019. ....	20

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Características dos participantes por estudos. Campinas, 2019.....	22
Tabela 2. Avaliação do risco de viés e da qualidade metodológica. Campinas, 2019. .....	25
Tabela 3. Compressa quente para extravasamento de alcaloides da vinca. Campinas, SP, 2019. ....	27
Tabela 4. Compressa quente associada a DMSO, corticoides e anti-inflamatórios comparado a nenhuma intervenção para manejo de extravasamento de antraciclina. Campinas, SP, 2019.....	28
Tabela 5. Compressa quente, corticoides tópicos e anti-inflamatórios comparados a nenhuma intervenção para manejo de extravasamento de alcaloides da vinca. Campinas, SP, 2019. ....	29
Tabela 6. Compressa fria comparado a nenhuma intervenção para manejo de extravasamento de antraciclina. Campinas, SP, 2019. ....	30
Tabela 7. DMSO comparado a nenhuma intervenção para manejo de extravasamento de antraciclina. Campinas, SP, 2019. ....	31
Tabela 8. DMSO associado a compressa fria comparado a nenhuma intervenção para extravasamento de antraciclina. Campinas, SP, 2019. ....	32
Tabela 9. DMSO associado a compressa fria comparado a nenhuma intervenção para extravasamento de antraciclina (estudos tipo “antes e depois”). Campinas, SP, 2019. ....	33
Tabela 10. DMSO tópico associado a corticoide subcutâneo e compressa fria comparado a nenhuma intervenção para extravasamento de antraciclina. Campinas, SP, 2019. ....	34
Tabela 11. DMSO e tocoferol comparado a nenhuma intervenção para manejo de extravasamento de antraciclina. Campinas, SP, 2019. ....	35
Tabela 12. Dexrazoxane comparado a nenhuma intervenção para manejo de extravasamento de doxorubicina. Campinas, SP, 2019.....	36
Tabela 13. Hialuronidase subcutânea para alcaloides da vinca. Campinas, SP, 2019. ....	37

Tabela 14. Hidrocortisona subcutânea e betametasona associada a gamicina tópica comparado a nenhuma intervenção para extravasamento de antraciclina. Campinas, SP, 2019. ....	38
Tabela 15. Hidrocortisona subcutânea e betametasona associada a gamicina tópica comparado a nenhuma intervenção para extravasamento de vimblastina. Campinas, SP, 2019. ....	39
Tabela 16. Tiosulfato de sódio e hidrocortisona subcutânea e pomada de betametasona associada a gamicina tópica comparado a hidrocortisona subcutânea e pomada de betametasona associada a gamicina tópica para extravasamento de antraciclina. Campinas.....	40
Tabela 17. Tiosulfato de sódio e hidrocortisona subcutânea e pomada de betametasona associada a gamicina tópica comparado a hidrocortisona subcutânea e pomada de betametasona associada a gamicina tópica para extravasamento de vimblastina. Campinas, SP, 2019. ....	41

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

<b>ANVISA</b>	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
<b>BDENF</b>	Base de Dados em Enfermagem
<b>BVS-Bireme</b>	Biblioteca Virtual em Saúde e do Centro Latino-Americano e do Caribe de Informação em Ciências da Saúde
<b>CTCAE</b>	<i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>
<b>CINAHL</b>	<i>The Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature</i>
<b>DeCS</b>	Descritores em Ciências da Saúde
<b>DMSO</b>	Dimetilsulfoxido
<b>DNA</b>	Ácido desoxirribonucleico
<b>EA</b>	Eventos adversos
<b>EMA</b>	<i>European Medicines Agency</i>
<b>EMBASE</b>	Base de dados eletrônica da editora Elsevier
<b>EONS</b>	<i>European Oncology Nursing Society</i>
<b>EQ</b>	Extravasamento de quimioterápicos
<b>ESMO</b>	<i>European Society of Medical Oncology</i>
<b>FCM</b>	Faculdade de Ciências Médicas
<b>GCATI</b>	Grupo de Cateteres e Terapia Infusional
<b>GRADE</b>	<i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i>
<b>HC Unicamp</b>	Hospital de Clínicas da Universidade Estadual de Campinas
<b>IBECS</b>	<i>Índice Bibliográfico Español en Ciencias de la Salud</i>
<b>LILACS</b>	Literatura Científica e Técnica da América Latina e Caribe
<b>Medline</b>	<i>Medical Literature Analysis and Retrieval System Online</i>

<b>MeSH</b>	<i>Medical Subject Headings</i>
<b>NCI</b>	<i>National Câncer Institute</i>
<b>NIH</b>	<i>National Institute of Health</i>
<b>NOS</b>	<i>Newcastle-Ottawa Scale</i>
<b>OMS</b>	Organização Mundial da Saúde
<b>PICO</b>	Estratégia população, intervenção, comparador e desfecho
<b>Pubmed</b>	Serviço da Biblioteca Nacional de Medicina dos Estados Unidos para acesso gratuito ao Medline
<b>SOBRAFO</b>	Sociedade Brasileira de Farmacêuticos em Oncologia

## SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	3
1.1. Quimioterapia em câncer .....	3
1.2. Extravasamento de quimioterápicos .....	4
1.3. Manejo do extravasamento de quimioterápicos .....	6
2. OBJETIVOS.....	9
2.1. Geral .....	9
2.2. Específicos.....	9
3. MATERIAL E MÉTODO.....	10
3.1. Desenho do estudo .....	10
3.2. Questão de pesquisa .....	10
3.3. Critérios para inclusão dos estudos .....	11
3.3.1. Participantes .....	11
3.3.2. Intervenções .....	11
3.3.3. Desfechos.....	12
3.4. Estratégia de busca.....	13
3.5. Seleção dos estudos .....	14
3.6. Extração dos dados.....	14
3.7. Avaliação do risco de viés e da qualidade metodológica dos estudos.....	14
3.8. Síntese dos dados e avaliação da qualidade das recomendações.....	14
3.9. Proposta de modificações no protocolo Institucional.....	15
4. RESULTADOS .....	16
4.1. Resultados das buscas .....	16
4.2. Descrição dos estudos.....	18
4.2.1. Estudos excluídos.....	18
4.2.2. Estudos incluídos.....	18

4.2.3. Participantes .....	21
4.2.4. Desfechos clínicos.....	23
4.2.4.1. Ulceração e perda da integridade tecidual .....	23
4.2.4.2. Necrose e toxicidade grau 3.....	23
4.2.4.3. Cirurgia.....	23
4.3. Avaliação do risco de viés e da qualidade metodológica .....	24
4.4. Avaliação da qualidade da evidência .....	26
4.5. Proposta de modificações no protocolo institucional.....	42
5. DISCUSSÃO.....	44
6. CONCLUSÕES.....	52
REFERÊNCIAS.....	53
Apêndice 1 – Estratégias de busca e número de estudos recuperados por base de dados .....	61
Apêndice 2 – Ficha de elegibilidade.....	68
Apêndice 3 – Descrição individual dos estudos incluídos .....	69
Apêndice 4 – Relação dos estudos excluídos após leitura na íntegra .....	88

## **1. INTRODUÇÃO**

O câncer atinge milhões de pessoas a cada ano, sendo importante causa de morbidade e mortalidade. A Organização Mundial da Saúde (OMS) aponta que o câncer é a primeira causa de morte em países desenvolvidos, com incidência de 18,1 milhões de casos novos e 9,6 milhões de mortes estimadas para o ano de 2018 (1). Para o Brasil, a estimativa para o biênio 2018-19 é de 600 mil novos casos por ano e ocupa o segundo lugar entre as causas de óbito (2, 3). O número de casos de câncer vem aumentando ao longo dos anos e essa tendência de crescimento é atribuída a maior longevidade e crescimento da população global, assim como a mudanças na prevalência e distribuição dos principais fatores de risco para neoplasias malignas (1).

As neoplasias compreendem um conjunto de doenças, tendo como característica comum a multiplicação desordenada de células não-funcionais, o que causa uma série de prejuízos ao equilíbrio fisiológico e à saúde do indivíduo, podendo levá-lo à morte(4-7). As células neoplásicas são originárias de uma célula inicialmente sadia que sofreu mutações em seus genes, ocasionando ativação de processos que induzem a replicação celular e perda do reparo das alterações genéticas indesejadas e da capacidade de apoptose (4, 8). Esse conjunto de alterações leva à replicação celular acelerada e ao crescimento do tecido tumoral, podendo este invadir tecidos vizinhos e migrar para qualquer órgão (metástase) (5, 8).

A extensão local do tumor e o acometimento ou não dos linfonodos vizinhos e de outros órgãos distantes determinam o estágio do câncer no momento do diagnóstico e direcionam a escolha do tratamento adequado a cada caso (4, 5, 8).

### **1.1. Quimioterapia em câncer**

A principal modalidade terapêutica para o tratamento do paciente com câncer é a quimioterapia antineoplásica, que consiste na administração de fármacos isolados ou combinados que agem de forma sistêmica (5-7, 9). A quimioterapia antineoplásica pode ter finalidade curativa ou paliativa de acordo com o tipo de tumor, estágio da doença e condição clínica do paciente. De forma isolada ou combinada com outras modalidades como cirurgia e radioterapia, a quimioterapia é a terapêutica proposta para a maioria dos pacientes oncológicos (5-7, 9).

Embora os efeitos benéficos dos agentes quimioterápicos sejam inequívocos, inúmeros eventos adversos são a eles atribuídos. Evento adverso (EA) é uma lesão ou dano não intencional de tecidos ou órgãos que determinam incapacidade ou disfunção, temporária ou permanente, e/ou prolongamento do tempo de permanência ou morte como consequência do cuidado de saúde prestado (10, 11).

Dentre as diferentes formas de administração dos agentes antineoplásicos, a via intravenosa é a mais comum. Os EA relacionados a medicamentos são mais frequentes durante a administração de antineoplásicos por via parenteral e requer atenção e conhecimento do profissional de saúde no atendimento aos pacientes em quimioterapia (12). Dentre os EA associados à administração de medicamentos quimioterápicos, o extravasamento de quimioterápicos é um dos eventos que mais ameaça à segurança do paciente durante a terapia antineoplásica.

## **1.2. Extravasamento de quimioterápicos**

O extravasamento de quimioterápicos (EQ) é definido como escape dos fármacos para fora do vaso por ruptura ou deslocamento do dispositivo intravenoso ou veia devido a fragilidade, atingindo os tecidos adjacentes, que podem ocorrer na rede venosa periférica ou central (12, 13). Destaca-se que os principais fatores de risco relacionados ao EQ são múltiplas punções venosas, punção de vasos pequenos ou frágeis, obesidade, doenças de pele disseminadas, escolha inadequada do tipo e calibre do dispositivo intravenoso e a administração de medicamentos com extremos de pH e extremos de osmolaridade (12-15). Nos acessos venosos centrais, os riscos estão relacionados ao deslocamento ou posicionamento inadequado do dispositivo, migração do cateter, formação de rede de fibrina e trombose, fratura do cateter, desconexão da câmara de infusão ou mau posicionamento após inserção (13, 14).

A incidência de EQ varia entre 0,01% a 7% e acredita-se que o evento seja subnotificado (12, 13, 16, 17). Embora seja um EA pouco comum na prática clínica, é potencialmente danoso para o paciente, podendo causar desde leve desconforto até bolhas, ulcerações e necrose tecidual, sendo por vezes necessário interromper temporariamente ou suspender a terapia antineoplásica proposta (13-15). O dano causado pelo EQ depende do agente e concentração da solução administrada, volume extravasado, local onde ocorreu o evento, tecidos atingidos, sensibilidade do

paciente e tempo entre o início do evento, identificação e implementação do tratamento (5, 7, 13, 18).

Os antineoplásicos podem ser classificados de acordo com o potencial de causar danos quando extravasados, em **não-vesicantes não-irritantes** (ou neutros), para aqueles que causam sintomas leves sem danos importantes aos tecidos subjacentes; **irritantes**, quando produzem sinais e sintomas de moderada intensidade e transitórios; e, **vesicantes**, quando os danos causados pelo extravasamento são severos, com lesão tecidual grave e comprometimento da integridade do tecido subjacente e das funções sensoriais e motoras (5, 7, 13, 15, 18). Alguns agentes classificados como irritantes podem assumir características vesicantes de acordo com a concentração da solução administrada (18) (Quadro 1).

Os agentes vesicantes são os que mais preocupam a equipe assistencial, pois seu extravasamento, caracterizado por dor, queimação, eritema e edema, podendo evoluir com perda da integridade tecidual e ocasionar ulcerações e necrose. Entende-se por “úlceras” a perda de continuidade de tecidos formando geralmente lesão escavada; e por “necrose” continuidade de tecido desvitalizado(19, 20). Nos casos mais graves é necessária intervenção cirúrgica, com remoção da área afetada e reconstrução local por meio de enxerto. Além disso, alguns agentes vesicantes se combinam ao DNA celular podendo prolongar o dano tecidual e reativar a lesão após cicatrização inicial, mesmo após interrompida a administração do fármaco. Este evento é conhecido como “efeito memória” (5, 21-23).

Os danos causados pela infusão de vesicantes fora do vaso podem ser tão graves que seu extravasamento é considerado uma emergência oncológica e seus desfechos podem impactar negativamente no tratamento antineoplásico proposto e na qualidade de vida do paciente, de forma temporária ou permanente (5, 7, 12, 13, 15, 16, 18). A prevenção do EQ é a principal medida a ser adotada pelos profissionais e instituições (24-26). No entanto, o EA pode ocorrer apesar das medidas preventivas adotadas e é essencial que as medidas de mitigação do dano sejam implementadas de forma eficiente, especialmente quando o agente extravasado possui características vesicantes (5, 7, 12, 13, 15, 16, 18, 27).

**Quadro 1.** Principais agentes neoplásicos vesicantes. Campinas, SP, 2019.

AGENTES ANTINEOPLÁSICOS		
<b>BUSSULFANO</b>	Docetaxel*	Paclitaxel*
<b>CARMUSTINA</b>	Doxorrubicina	Vimblastina
<b>CISPLATINA*</b>	Epirrubicina	Vincristina
<b>DACARBAZINA*</b>	Mitomicina	Vinorelbina
<b>DAUNORRUBICINA</b>	Oxaliplatina*	

\*Agentes irritantes com potencial vesicante.

### 1.3. Manejo do extravasamento de quimioterápicos

O manejo do EQ pode ser feito por meio de medidas farmacológicas e não-farmacológicas, intervenções cirúrgicas ou pela combinação destas medidas, e deve ser iniciado assim que identificada a ocorrência, com o objetivo de minimizar a possibilidade e a gravidade dos danos (12, 16, 21).

A interrupção imediata da infusão do agente quimioterápico assim que detectado o extravasamento e a manutenção do cateter no sítio de punção para tentar aspirar o volume extravasado são medidas de manejo universalmente aceitas para o tratamento do EQ, assim como a administração de analgésicos para controle de dor (5, 7, 12, 13, 15, 16, 18, 23).

Entre as medidas não farmacológicas, o uso de compressa quente ou fria é uma das medidas mais descritas como cuidado após o EQ, porém há situações específicas para o emprego de cada uma delas, de acordo com o quimioterápico envolvido (5, 16, 18, 23, 28). Compressa quente promove vasodilatação e aumenta a absorção dos agentes extravasados, mas pode piorar a ação citotóxica sobre o tecido; já a compressa fria promove vasoconstrição e diminui a disseminação do antineoplásico nos tecidos adjuntos, a citotoxicidade e a dor (29).

Como medidas farmacológicas, o uso de substâncias que agem como antídotos aos quimioterápicos são descritos na literatura, sendo empregados localmente ou por via sistêmica. O uso de corticoides, administrado por via intravenosa ou localmente através de punções ao redor da lesão em “forma de cruz”, é descrito como medida controversa, considerando a sua eficácia no controle e redução de danos (5, 18, 23, 28). Substâncias como dexrazoxane, dimetilsulfoxido

(DMSO) e hialuronidase também possuem recomendações controversas quanto a dose, concentração da solução, intervalo de administração e custo-efetividade da sua aplicação (5, 7, 12, 13, 15, 16, 18, 23, 28, 29).

O dexrazoxane é um antagonista das antraciclinas que inibe as quebras de ácido desoxirribonucleico (DNA) induzidas por drogas que estabilizam complexos cliváveis e que atua como quelante de metais, reduzindo o dano celular (30). Inicialmente utilizado como cardioprotetor, foi estudado como protetor tecidual na mitigação de injúrias causadas pelo extravasamento de antraciclinas (31, 32). O DMSO é um solvente de fácil absorção cutânea com capacidade de eliminar os radicais livres formados nos tecidos após o extravasamento de antraciclinas, além de suas propriedades como analgésico, anti-inflamatório e vasodilatador, reduzindo o dano tecidual local e promovendo maior conforto para o paciente (33, 34). A hialuronidase é uma enzima que quebra o ácido hialurônico, rompendo assim barreiras intersticiais e aumentando a absorção de substâncias pelo tecido subcutâneo (35). O manejo cirúrgico do extravasamento pode ser feito de forma precoce, com a irrigação do tecido subcutâneo através de vários pontos de punção (*flushout*) (36) e por meio da remoção da área afetada, quando medidas farmacológicas e não-farmacológicas não resultaram no efeito desejado (37).

Desta forma, considerando as recomendações da OMS para o Terceiro Desafio Global para Segurança do Paciente, “Medicação sem danos”, implementar a condutas clínicas baseadas na melhor evidência científica e nos recursos disponíveis, bem como na opinião do paciente, é imperativo no manejo do EQ (12, 17).

As sínteses das informações sobre o tratamento do EQ realizadas anteriormente foram pautadas em revisões não sistemáticas da literatura, com restrições relacionadas ao idioma (estudos em língua inglesa apenas), poucas bases de dados pesquisadas e baixa aplicabilidade das condutas sugeridas, considerando as informações sobre eficácia e segurança (12, 16, 18, 38-40).

Estabelecer protocolos clínicos baseados em revisões sistemáticas não são a prática da maioria dos serviços de saúde no Brasil, apesar de ser uma recomendação do Ministério da Saúde, para a incorporação de novas tecnologias no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS) (41, 42). Neste sentido, o Hospital de Clínicas da Universidade Estadual de Campinas (HC Unicamp) conta com um Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde que tem oferecido aos profissionais e

pesquisadores o apoio metodológico para elaboração e implementação de diretrizes clínicas baseadas em evidências.

O HC Unicamp é um hospital universitário, público, que presta atendimento em nível quaternário pelo SUS. O ambulatório de oncologia, uma das principais referências no tratamento do câncer no interior do estado de São Paulo, atende cerca de 650 pacientes por mês para administração de quimioterapias intravenosas. A média de EQ mensal no serviço é de 0,3 para cada 100 infusões intravenosas (43).

Atualmente, o HC Unicamp conta com um protocolo clínico, elaborado em 2014, que descreve as medidas a serem adotadas nos casos de EQ, baseado em revisão não sistemática da literatura. Desta forma, conduzir uma revisão sistemática e identificar as medidas clínicas de tratamento do EQ por drogas vesicantes, pode auxiliar a equipe de saúde a implementar a prática baseada em evidências. Os resultados do estudo irão subsidiar a atualização do protocolo clínico utilizado para tomada de decisão nos casos de EQ, proporcionando maior qualidade e segurança na assistência prestada ao paciente oncológico em terapia antineoplásica intravenosa.

## **2. OBJETIVOS**

### **2.1. Geral**

Atualizar o protocolo clínico institucional para tratamento do EQ por quimioterápicos vesicantes, do ambulatório de oncologia do HC – Unicamp.

### **2.2. Específicos**

- Identificar estratégias de tratamento clínico do EQ por drogas vesicantes;
- Avaliar a qualidade da evidência das estratégias de tratamento clínico do EQ vesicantes.

### 3. MATERIAL E MÉTODO

#### 3.1. Desenho do estudo

Revisão sistemática, baseada no PRISMA (44) com avaliação da qualidade das evidências por meio da ferramenta *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE) (45).

#### 3.2. Questão de pesquisa

Utilizando a estratégia PICO: população (*population*), intervenção (*intervention*), comparador (*comparator*) e desfecho (*outcome*) construiu-se a pergunta de pesquisa, que norteou o desenvolvimento deste estudo (Quadro 2) (46, 47).

**Quadro 2.** Estratégia PICO - População, Intervenção, Controle e Desfecho. Campinas, SP, 2019.

<b>Estratégia população, intervenção, comparador e desfecho</b>	
<b>P</b>	Pacientes adultos com câncer, em terapia antineoplásica intravenosa que sofreram extravasamento de quimioterapia vesicante
<b>I</b>	Intervenções clínicas para o tratamento do extravasamento
<b>C</b>	Nenhuma intervenção
<b>O</b>	Ulceração, necrose, necessidade de cirurgia

**Questão de pesquisa:** Qual a eficácia e segurança das estratégias de manejo clínico do extravasamento de quimioterápicos vesicantes comparadas a nenhuma intervenção, para pacientes adultos com câncer, em terapia antineoplásica infusional que sofreram extravasamento?

### **3.3. Critérios para inclusão dos estudos**

A partir do PICO, foram estabelecidos os critérios de inclusão de publicações para este estudo: estudos com foco em estratégias de manejo clínico (farmacológico e não-farmacológico) para o extravasamento de agentes antineoplásicos vesicantes em pacientes adultos, randomizados ou não randomizados, observacionais prospectivos ou retrospectivos (caso-controle e série de casos); publicados em português, inglês, espanhol e francês.

Foram excluídas as revisões sistemáticas; diretrizes de conduta, opiniões de especialistas e relatos de casos; estudos sobre manejo cirúrgico de extravasamento de agentes antineoplásicos (incluindo técnicas de irrigação subcutânea), manejo de agentes antineoplásicos irritantes ou neutros, estudos sobre extravasamento de agentes antineoplásicos que não abordem estratégias de manejo, estudos sobre extravasamento de agentes antineoplásicos realizados em animais e também aqueles publicados em idioma não dominado por nenhum dos pesquisadores envolvidos ou que não puderam ser recuperados na íntegra por nenhum dos meios eletrônicos ou pelo sistema de comutação entre bibliotecas.

#### **3.3.1. Participantes**

Foram considerados participantes, pacientes adultos (idade igual ou maior a 18 anos) com câncer, que sofreram extravasamento de agentes antineoplásicos vesicantes e que foram submetidos a intervenções de manejo clínico deste evento.

#### **3.3.2. Intervenções**

Foram consideradas intervenções, as estratégias de manejo clínico de extravasamento de agentes antineoplásicos, por meio de medidas farmacológicas e não-farmacológicas capazes de preservar a integridade tecidual e que pudessem ser empregadas de forma rápida, eficaz e segura em serviço ambulatorial e que, preferencialmente, não tornassem necessária a internação hospitalar e que possibilitassem ao paciente dar continuidade em domicílio, caso fosse indicado. Como condutas clínicas foram considerados o uso de compressas quente ou fria e o uso de

fármacos por via de administração tópica ou intravenosa ambulatorial (corticoide, dexrazoxane, tiossulfato de sódio, DMSO e hialuronidase).

### 3.3.3. Desfechos

Para a síntese das evidências e avaliação da qualidade das recomendações por meio do GRADE, a seleção de desfechos importantes para o paciente foi baseada nos critérios comuns de toxicidade (*Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE) version 4.0), desenvolvido pelo *National Cancer Institute* (NCI) e *National Institute of Health* (NIH) e traduzidos para o português pela Sociedade Brasileira de Farmacêuticos em Oncologia (SOBRAFO) e pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) e foi também baseada em dados da literatura (13-15, 48, 49).

Os eventos considerados críticos para o paciente, foram aqueles capazes de desencadear processos que pudessem comprometer o tratamento e a qualidade de vida, pausa ou interrupção do tratamento quimioterápico para que a lesão ulcerada pudesse cicatrizar. Estes eventos foram ulceração, necrose e necessidade de ressecção cirúrgica dos tecidos lesados (Quadro 3) (41). A “toxicidade grau 3” foi considerada como desfecho substituto para ulceração e necrose (48).

**Quadro 3.** Desfechos clínicos e nível de criticidade. Campinas, SP, 2019.

RELEVÂNCIA	Desfecho
<b>CRÍTICOS</b>	Ulceração Necrose Necessidade de cirurgia

### 3.4. Estratégia de busca

De acordo com a estratégia PICO e os critérios de elegibilidade, construiu-se a estratégia de busca dos artigos junto ao Serviço de Biblioteca da Faculdade de Ciências Médicas (FCM). As buscas foram realizadas utilizando os descritores exatos *Medical Subject Headings* (MeSH) "*Extravasation of Diagnostic and Therapeutic Materials*", "*Wounds and Injuries*" e "*Antineoplastic Agents*", bem como seus correspondentes nos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) e os termos livres "*chemotherapy extravasation*", "*extravasation management*" e "*cytotoxic drugs extravasation*". Os termos escolhidos foram combinados entre si utilizando os operadores booleanos "AND" e "OR". As estratégias de busca para cada base de dados estão detalhadas no apêndice I.

Para a busca de artigos foram selecionadas as bases de dados *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online* (Medline) via Pubmed, Scopus, *Web of Science*, base de dados eletrônica da editora *Elsevier* (EMBASE), *The Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature* (CINAHL), *Cochrane Library* (via portal Ovid), *Proquest*, Banco de Teses e Biblioteca Virtual em Saúde (38) e do Centro Latino-Americano e do Caribe de Informação em Ciências da Saúde (BVS Bireme), esta última abrangendo as bases Medline, Literatura Científica e Técnica da América Latina e Caribe (Lilacs), *Índice Bibliográfico Español en Ciencias de la Salud* (IBECS) e Base de Dados em Enfermagem (BDENF) (39-46).

Adicionalmente, foi realizada a busca manual por estudos que atendessem aos critérios de inclusão nas referências bibliográficas dos artigos selecionados e nas diretrizes de conduta publicadas pela *European Society of Medical Oncology* (ESMO) e *European Oncology Nursing Society* (EONS) (16), elaboradas a partir de revisão sistemática de literatura, procurando assim evitar perda de dados relevantes. As buscas foram realizadas no período entre 08 de maio a 30 de junho de 2018, sendo feitas atualizações até novembro de 2018. As referências obtidas foram gerenciadas por meio do *Endnote web*(50).

### **3.5. Seleção dos estudos**

Todos os títulos e resumos dos estudos obtidos foram lidos por dois pesquisadores (JCS e CSPL) independentes e selecionados de acordo com os critérios de inclusão pré-estabelecidos e auxílio do aplicativo *Rayyan QCRI* (51). Os estudos em que houve discordância entre os dois pesquisadores na fase de leitura de títulos e resumos foram submetidos ao crivo de um terceiro pesquisador (DFSA) independente para inclusão ou exclusão do estudo. Os estudos selecionados foram lidos na íntegra e submetidos aos critérios de inclusão estabelecidos, de acordo com as recomendações das Diretrizes Metodológicas para Elaboração de Revisões Sistemáticas e Meta-análise de Ensaio Clínicos Randomizados (Apêndice II)(46).

### **3.6. Extração dos dados**

Considerando as estratégias de manejo de acordo o grupo de quimioterápicos, o corpo de evidências foi apresentado em intervenções para o extravasamento de alcaloides da vinca e para antraciclinas. Os estudos selecionados e os dados extraídos foram sumarizados em planilha de dados eletrônica (*Microsoft Excel*®) por grupo de quimioterápicos, contendo identificação do estudo, população, intervenção, tamanho amostral, desfechos, grupo controle, perda de seguimento e limitações do estudo. A extração e sumarização dos dados foi feita por uma das pesquisadoras e validada por um segundo pesquisador.

### **3.7. Avaliação do risco de viés e da qualidade metodológica dos estudos**

O risco de viés dos estudos de intervenção foi avaliado por meio da ferramenta *Risk of Bias - ROB 1.0* da Cochrane (52) e para os estudos observacionais, *Newcastle-Ottawa Scale (NOS)* (53) (Anexo I).

### **3.8. Síntese dos dados e avaliação da qualidade das recomendações**

A síntese dos dados e a qualidade das recomendações foi avaliada utilizando o *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*

(GRADE), no formato eletrônico *GRADEpro* (45, 54, 55). A avaliação foi feita de forma separada para evidências obtidas em estudos experimentais e estudos observacionais e apresentadas por meio de quadros e tabelas.

As recomendações foram classificadas de acordo com o grau de confiança ou certeza nas estimativas dos estudos:

**Alta:** muita confiança de que o efeito real se aproxima da estimativa do efeito;

**Moderada:** moderada confiança na estimativa do efeito, é provável que o efeito verdadeiro esteja próximo do efeito estimado, mas existe a possibilidade de que seja diferente;

**Baixa:** confiança na estimativa do efeito é limitada, o efeito real pode ser substancialmente diferente do efeito estimado;

**Muito baixa:** pouca confiança na estimativa do efeito, o efeito verdadeiro provavelmente é substancialmente diferente da estimativa.

### **3.9. Proposta de modificações no protocolo Institucional**

Ao término do estudo foram propostas modificações no protocolo de tratamento do EQ no HC Unicamp.

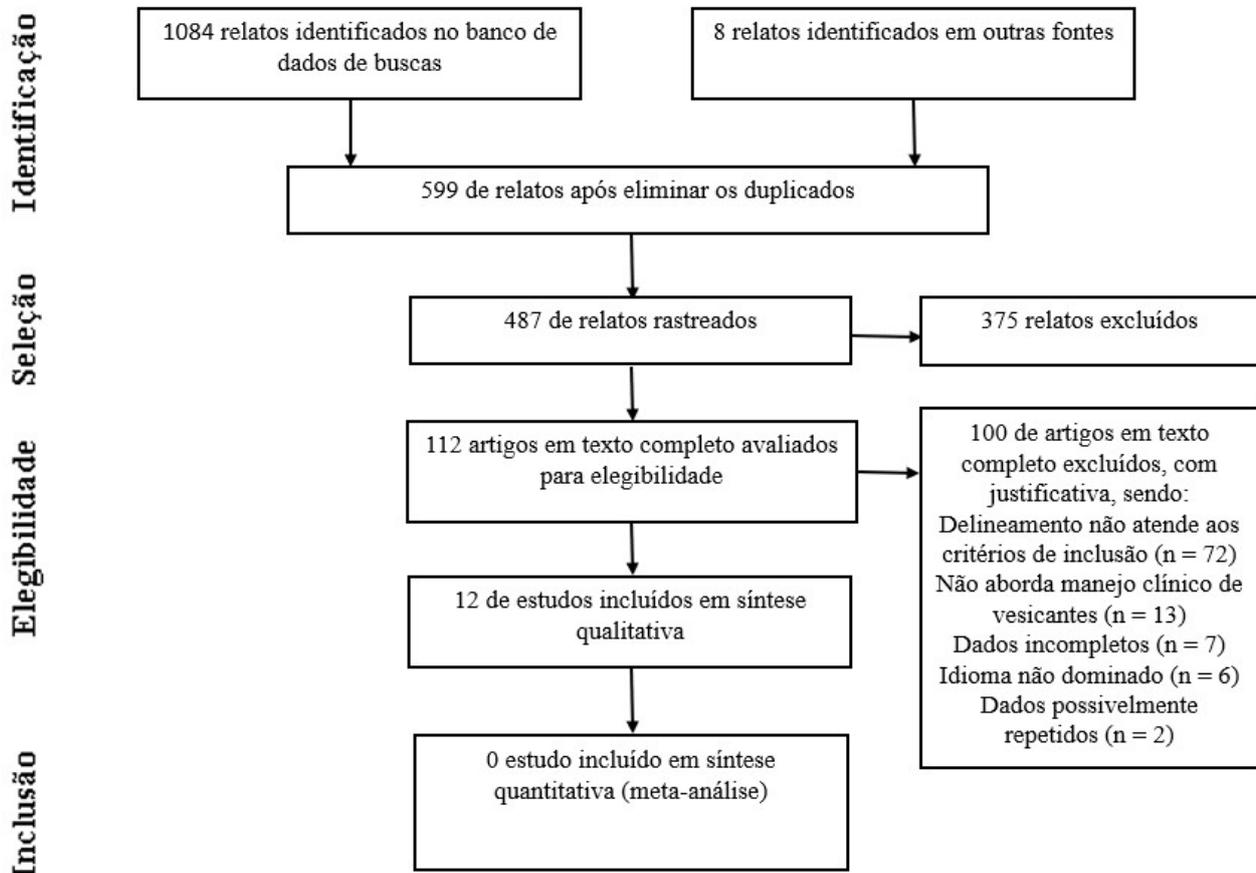
## 4. RESULTADOS

### 4.1. Resultados das buscas

A busca resultou em 1084 publicações nas bases de dados *Medline*, *Bireme*, *EMBASE*, *Scopus*, *Proquest*, *CINAHL* e *Web of Science*; nenhum artigo foi recuperado na *Cochrane Library* ou no Banco de Teses. Após a exclusão das duplicatas, restaram 591 estudos e foram recuperados oito estudos nas buscas manuais, resultando em 599 artigos para seleção por leitura de títulos e resumos. Após leitura de títulos e resumos, houve concordância entre as pesquisadoras na emissão de parecer em 530 artigos (88,5%), houve discordância entre as duas pesquisadoras em 69 artigos. Os 69 artigos com discordância de parecer, foram avaliados por uma terceira pesquisadora. O fluxograma com os resultados da busca e seleção estão sumarizados na Figura 1.

Ao final desta primeira etapa, foram selecionados 120 artigos para leitura na íntegra. Não foi possível recuperar oito artigos em meios eletrônicos ou sistema de comutação entre bibliotecas, e por esta razão eles foram excluídos do estudo. Dos 112 estudos lidos na íntegra, apenas 12 artigos atenderam aos critérios de inclusão.

Figura 1. Fluxograma da busca e seleção dos estudos. Campinas, SP, 2019.



## **4.2. Descrição dos estudos**

### **4.2.1. Estudos excluídos**

Dos 112 estudos selecionados para leitura na íntegra, 100 deles não atenderam aos critérios de inclusão e foram excluídos. Destes, 72 não apresentavam delineamento requerido para inclusão, sendo 43 revisões não sistemáticas e três revisões sistemáticas da literatura, 14 relatos de caso e seis diretrizes de condutas, acompanhados ou não de revisões de literatura, três apresentavam opinião de especialista e outros três eram estudos transversais.

Dentre os demais, 13 se referiam a estratégias de manejo clínico de extravasamento de agentes irritantes/neutros, manejo cirúrgico ou processos de trabalho relacionados ao evento; sete artigos apresentavam dados incompletos, não permitindo relacionar desfecho a intervenção ou ao grupo de antineoplásicos de interesse; e seis artigos foram publicados em idioma não dominado por nenhum dos pesquisadores deste estudo. Dois estudos foram excluídos por possivelmente apresentarem os mesmos dados de trabalhos posteriormente publicados pelos respectivos autores; foram consideradas as publicações mais recentes e com maior população, abrangendo os dados dos estudos excluídos. A relação dos estudos excluídos e as justificativas constam no Apêndice 4.

### **4.2.2. Estudos incluídos**

Dos 12 estudos incluídos, um era ensaio clínico não randomizado, seis quase-experimentais e cinco séries de casos. A descrição dos estudos selecionados e intervenções encontra-se descrita nos Quadros 4 e 5, para alcaloides da vinca (vimblastina, vincristina e vinorelbina), e antraciclinas (daunorrubicina, doxorubicina, epirubicina), respectivamente. Apenas dois casos relacionados a carmustina foram citados no estudo de Adami et al (27), ambos com desfechos favoráveis aos pacientes. Não foram encontrados estudos que abordassem o extravasamento de bussulfano.

**Quadro 4.** Estudos, intervenções e desfechos clínicos para tratamento do extravasamento por alcaloides da vinca. Campinas, SP, 2019.

<b>Autor, ano</b>	<b>Tipo de estudo</b>	<b>Número de participantes</b>	<b>Intervenção</b>	<b>Controle</b>	<b>Desfechos</b>
Adami 2001	Série de casos	04	Compressa quente	Não se aplica	Ulceração
Sakaida 2014	Série de casos	03	Compressa quente	Não se aplica	Toxicidade graus 1,2 e 3 Cirurgia
Alfaro-Rubio 2006	Série de casos	04	Compressa quente + corticoide + anti-inflamatório	Não se aplica	Ulceração
Bertelli 1994	Quase-experimental	07	Hialuronidase subcutânea	Não se aplica	Ulceração

**Quadro 5.** Estudos, intervenções e desfechos clínicos para tratamento do extravasamento por antraciclinas. Campinas, SP, 2019.

<b>Autor, ano</b>	<b>Tipo de estudo</b>	<b>Número de participantes</b>	<b>Intervenção</b>	<b>Controle</b>	<b>Desfechos</b>
Adami 2001	Série de casos	22	Compressa fria	Não se aplica	Ulceração Cirurgia
Tsavaris 1990	Quase-experimental	32	Corticoides + garamicina tópica	Não se aplica	Necrose Cirurgia
Ferrari 2016	Relato de caso	1	Dexrazoxane	Não se aplica	Necrose Cirurgia
Mouridsen 2007	Quase-experimental	80	Dexrazoxane	Não se aplica	Necrose Cirurgia
Olver 1988	Quase-experimental	20	DMSO	Não se aplica	Ulceração Cirurgia
Bertelli 1995	Quase-experimental	58	DMSO + compressa fria	Não se aplica	Ulceração Cirurgia
Ferrari 2016	Série de casos	12	DMSO + compressa fria	Não se aplica	Necrose Cirurgia
Lawrence 1989	Série de casos	4	DMSO + compressa fria + corticoides	Não se aplica	Ulceração
Alfaro-Rubio 2006	Série de casos	3	DMSO + corticoides tópicos + anti- inflamatórios	Não se aplica	Ulceração
Ludwig 1987	Quase experimental	8	DMSO + tocoferol	Não se aplica	Ulceração
Tsavaris 1992	ECNR	63	Tiosulfato de sódio + corticoides injetáveis e tópicos + garamicina tópica	Corticoide s injetável e tópico + garamicina a tópica	Necrose Cirurgia

Identificamos cinco tipos de intervenções para manejo do extravasamento de alcaloides da vinca e nove para manejo das antraciclinas, compostas por medidas isoladas ou combinadas entre si, sendo três medidas diferentes para manejo de extravasamento de alcaloides da vinca, seis medidas para antraciclinas e duas medidas que foram avaliadas para todos os vesicantes. Foi identificada como medida não farmacológica a terapia termal (aplicação de compressa quente ou fria de acordo com o quimioterápico extravasado), isolada ou combinada com medidas farmacológicas. A terapia termal foi citada como único tratamento em dois estudos (27, 56, 57) e associada a terapêuticas farmacológicas em outros quatro estudos (58-61), sendo citada num total de seis estudos.

Em relação às medidas farmacológicas, encontrou-se o maior número de relatos com o uso de DMSO isolado ou associado a outros agentes ou à terapia termal (33, 58-62). Outra intervenção identificada é o dexrazoxane (32, 60); no entanto a amostra de Ferrari et al (60) para esta intervenção foi de apenas um paciente, tendo sido considerado para avaliação de qualidade de evidência apenas o estudo de Mouridsen et al (32). Corticoide subcutâneo associado a pomadas de betametasona e garamicina (63, 64) e hialuronidase (65) foram outras estratégias identificadas. Terapias complementares (laser, ultrassom e magnetoterapia) foram citadas em um estudo; entretanto, os agentes extravasados para cada um dos pacientes submetidos a essas medidas, bem como os desfechos, não foram descritos no estudo publicado (60).

#### **4.2.3. Participantes**

Os estudos incluídos nesta pesquisa abrangeram participantes com idades entre 16 e 82 anos, sendo a maioria do sexo feminino (n = 306 pacientes). Três estudos não relataram a idade dos participantes e em quatro deles não houve relato do número de pacientes segundo o sexo. Apenas quatro estudos descreveram o local onde os pacientes receberam o tratamento quimioterápico e ocorreu o EQ, sendo todos eles em ambulatório. As características dos pacientes de cada estudo estão descritas na Tabela 1.

**Tabela 1.** Características dos participantes por estudos. Campinas, 2019.

<b>Estudo</b>	<b>Sexo</b>	<b>Idade</b>	<b>Tratamento ambulatorial ou internado</b>
Adami 2001	Não relatado	16 anos a 70 anos ou mais	Ambulatorial
Alfaro-Rubio 2006	Masculino: 4 Feminino: 5	42 anos a 70 anos	Não relatado
Bertelli 1994	Não relatado	Não relatado	Não relatado
Bertelli 1995	Não relatado	23 anos a 78 anos	Ambulatorial
Ferrari 2016	Não relatado	18 anos a 82 anos	Ambulatorial
Lawrence 1989	Masculino: 4 Feminino: 0	42 anos a 71 anos	Não relatado
Ludwig 1987	Não relatado	Não relatado	Não relatado
Mouridsen	Masculino: 22 Feminino: 58	21 anos a 92 anos	Não relatado
Olver 1988	Não relatado	Não relatado	Não relatado
Sakaida 2014	Não relatado	37 anos a 80 anos	Ambulatorial
Tsavaris 1990	Não relatado	26 anos a 70 anos	Não relatado
Tsavaris 1992	Não relatado	17 anos a 70 anos	Não relatado

#### **4.2.4. Desfechos clínicos**

Foram identificados 18 diferentes desfechos compreendendo integridade tecidual preservada, ulcerações, necrose, cirurgia, alterações estéticas (atrofia cutânea; fibrose), prejuízo funcional, dor, distúrbios sensoriais, eritema, alterações hematológicas, infecção, tempo de cicatrização, pausa no tratamento, hospitalização e toxicidade grau 1, grau 2 e grau 3. Dentre os desfechos encontrados nos estudos, atendem aos que elencamos para avaliação da intervenção: ulceração, necrose e cirurgia; perda de integridade tecidual e toxicidade grau 3 (como desfechos substitutos para ulceração). O artigo de Mouridsen et al é o que apresenta o maior número de desfechos descritos para uma intervenção (32).

##### **4.2.4.1. Ulceração e perda da integridade tecidual**

O EQ vesicantes pode causar importantes danos aos diferentes tecidos acometidos resultando em úlceras, frequentemente de difícil cicatrização e que trazem importantes limitações aos pacientes (13, 23, 66). Esse desfecho foi avaliado por sete estudos (27, 33, 58, 59, 61, 62, 65).

##### **4.2.4.2. Necrose e toxicidade grau 3**

Necrose é caracterizada pela morte celular dos tecidos acometidos, indicando toxicidade de grau 3 que provoca prejuízos moderados a graves aos pacientes acometidos, muitas vezes requerendo cirurgia (23, 26, 48, 67) e foi relatado em cinco dos 11 estudos incluídos (32, 57, 60, 63, 64).

##### **4.2.4.3. Cirurgia**

A cirurgia foi o desfecho citado por maior número de estudos incluídos (9 estudos) (27, 32, 33, 56, 57, 59, 60, 63, 64) e é indicada para a remoção de tecidos acometidos por medicamentos que se combinam ao DNA e dificultam a cicatrização, para remoção de tecidos desvitalizados e implantação de enxerto para recuperação de áreas com lesões profundas ou extensas (21, 23, 26).

### **4.3. Avaliação do risco de viés e da qualidade metodológica**

Quando avaliados quanto o risco de viés, tanto estudos observacionais quanto os de intervenção apresentam vieses relacionados à descrição imprecisa ou falta de dados. O tamanho amostral pequeno foi identificado em oito estudos. As características e avaliação de qualidade dos estudos incluídos estão apresentadas a seguir (Tabela 2).

**Tabela 2.** Avaliação do risco de viés e da qualidade metodológica. Campinas, 2019.

<b>Estudo</b>	<b>Ferramenta utilizada</b>	<b>Risco de viés</b>	<b>Qualidade metodológica</b>
Adami 2001	Newcastle – Ottawa – case control studies	Alto	Baixa 0/8 estrelas
Alfaro-Rubio 2006	Fundação Cochrane	Alto	Baixa
Bertelli 1994	Fundação Cochrane	Alto	Baixa
Bertelli 1995	Fundação Cochrane	Alto	Baixa
Ferrari 2016	Newcastle – Ottawa - cohort studies	Alto	Baixa 1/8 estrelas
Lawrence 1989	Newcastle – Ottawa - cohort studies	Alto	Baixa 1/8 estrelas
Ludwig 1987	Fundação Cochrane	Alto	Baixa
Mouridsen	Fundação Cochrane	Alto	Baixa
Olver 1988	Fundação Cochrane	Alto	Baixa
Sakaida 2014	Newcastle – Ottawa – case control studies	Alto	Baixa 0/8 estrelas
Tsavaris 1990	Fundação Cochrane	Alto	Baixa
Tsavaris 1992	Fundação Cochrane	Alto	Baixa

#### **4.4. Avaliação da qualidade da evidência**

Todas as evidências provenientes de estudos observacionais foram avaliadas com qualidade “muito baixa”, em decorrência do delineamento, do tamanho amostral e relato impreciso de informações para a maioria dos estudos. Situação semelhante ocorreu com as evidências oriundas de estudos quase-experimentais e do ensaio clínico não randomizado, onde todas foram qualificadas como “muito baixa”, devido aos riscos de viés. A qualidade das recomendações está apresentada nas Tabelas 3 a 15.

**Tabela 3.** Compressa quente para extravasamento de alcaloides da vinca. Campinas, SP, 2019.

**Paciente ou população:** adultos com extravasamento de agentes quimioterápicos do tipo alcaloides da vinca

**Contexto:** Pacientes adultos em terapia antineoplásica

**Intervenção:** compressa quente

**Comparação:** nenhuma intervenção

Desfechos	Nº de participantes (studies) Follow-up	Certainty of the evidence (GRADE)	Efeito relativo (95% CI)	Efeitos absolutos potenciais	
				Risco com nenhuma intervenção	Diferença de risco com compressa quente
				<b>Baixo</b>	
Toxicidade grau 3 - desfecho substituído para ulceração e necrose	0 (1 estudo observacional) 1,a	⊕○○○ MUITO BAIXA <sup>b</sup>	não estimável	0 por 1.000	<b>0 menos por 1.000</b> (0 menos para 0 menos)
Ulceração	2 (1 estudo observacional) 2,a	⊕○○○ MUITO BAIXA <sup>b,c</sup>	não estimável	0 por 1.000	<b>0 menos por 1.000</b> (0 menos para 0 menos)
Cirurgia	5 (2 estudos observacionais) <sup>1,2,d</sup>	⊕○○○ MUITO BAIXA <sup>b,c</sup>	não estimável	0 por 1.000	<b>0 menos por 1.000</b> (0 menos para 0 menos)

#### Explanations

a. Análise de subgrupo

b. Tamanho amostral pequeno

c. O paciente que apresentou ulcerações e foi encaminhado para cirurgia não seguiu o protocolo proposto - perda de seguimento

d. Análise de subgrupo nos dois estudos

#### References

1. Sakaida E, et al. Incidence, Risk Factors and Treatment Outcomes of Extravasation of Cytotoxic Agents in an Outpatient Chemotherapy Clinic. Jpn J Clin Oncol ; 2014.

2. Adami NP, Baptista AR, Fonseca SM e Paiva DRS. Extravasamento de drogas antineoplásicas – notificação e cuidados prestados. Revista Brasileira de Cancerologia; 2001.

**Tabela 4.** Compressa quente associada a DMSO, corticoides e anti-inflamatórios comparado a nenhuma intervenção para manejo de extravasamento de antraciclina. Campinas, SP, 2019.

**Paciente ou população:** manejo de extravasamento de antraciclina

**Contexto:** Pacientes adultos em terapia antineoplásica

**Intervenção:** compressa quente associada a DMSO, corticoides e anti-inflamatórios

**Comparação:** nenhuma intervenção

Desfechos	Nº de participantes (studies) Follow-up	Certainty of the evidence (GRADE)	Efeito relativo (95% CI)	Efeitos absolutos potenciais	
				Risco com nenhuma intervenção	Diferença de risco com compressa quente associada a DMSO, corticoides e anti-inflamatórios
Ulceração	3 (1 estudo observacional) <sup>1,a</sup>	⊕○○○ MUITO BAIXA 2,3,4,5,6,b,c	-	-	-

#### Explanations

a. Análise de subgrupo

b. Tamanho amostral pequeno

c. Para antraciclina é recomendado o uso de compressas frias, ao contrário do que foi empregado; e para DMSO é recomendável manter a área afetada sem compressas. As duas recomendações não foram seguidas.

#### References

1. Alfaro-Rubio A, et al. Extravasación de agentes citostáticos: una complicación grave del tratamiento oncológico. Actas Dermosifiliogr ; 2006.
2. Ener RA, et al. Extravasation of systemic hemato-oncological therapies . Annals of Oncology; 2004.
3. Boulanger J, et al. Management of the extravasation of anti-neoplastic agents.. Support Care Cancer; 2015.
4. Bertelli, G, al, et. Topical dimethylsulfoxide for the prevention of soft tissue injury after extravasation of vesicant cytotoxic drugs: a prospective clinical study. J Clin Oncol ; 1995.
5. Olver IN, et al. A Prospective Study of Topical Dimethyl Sulfoxide for Treating Anthracycline Extravasation. Journal of Clinical Oncology; 1988.
6. Adami NP, Gutiérrez MGR,Fonseca SM,Almeida EPM. Risk management of extravasation of cytostatic drugs at the Adult Chemotherapy Outpatient Clinic of a university hospital. Cancer nursing; 2005.

**Tabela 5.** Compressa quente, corticoides tópicos e anti-inflamatórios comparados a nenhuma intervenção para manejo de extravasamento de alcaloides da vinca. Campinas, SP, 2019.

**Paciente ou população:** manejo de extravasamento de alcaloides da vinca

**Contexto:** Pacientes adultos em terapia antineoplásica

**Intervenção:** compressa quente, corticoides tópicos e anti-inflamatórios

**Comparação:** nenhuma intervenção

Desfechos	Nº de participantes (studies) Follow-up	Certainty of the evidence (GRADE)	Efeito relativo (95% CI)	Efeitos absolutos potenciais	
				Risco com nenhuma intervenção	Diferença de risco com compressa quente, corticoides tópicos e anti-inflamatórios
Ulceração	4 (1 estudo observacional) <sup>1,a</sup>	⊕○○○ MUITO BAIXA <sup>b,c</sup>	-	-	-

#### Explanations

a. Análise de subgrupo

b. Tamanho amostral pequeno

c. Não é possível saber se o efeito protetor é de um dos agentes farmacológicos, da compressa quente ou da combinação de duas das intervenções; outros estudos obtiveram resultados semelhantes

#### References

1. Alfaro-Rubio A, et al. Extravasación de agentes citostáticos: una complicación grave del tratamiento oncológico. Actas Dermosifiliogr ; 2006.

**Tabela 6.** Compressa fria comparado a nenhuma intervenção para manejo de extravasamento de antraciclinas. Campinas, SP, 2019.

**Paciente ou população:** manejo de extravasamento de antraciclinas

**Contexto:** Pacientes adultos em terapia antineoplásica

**Intervenção:** compressa fria

**Comparação:** nenhuma intervenção

Desfechos	Nº de participantes (studies) Follow-up	Certainty of the evidence (GRADE)	Efeito relativo (95% CI)	Efeitos absolutos potenciais	
				Risco com nenhuma intervenção	Diferença de risco com compressa fria
				<b>Baixo</b>	
Ulceração	(1 estudo observacional) <sup>1,a</sup>	⊕○○○ MUITO BAIXA <sup>b,c</sup>	não estimável	0 por 1.000	<b>0 menos por 1.000</b> (0 menos para 0 menos)
Cirurgia	22 (1 estudo observacional) <sup>1,a</sup>	⊕○○○ MUITO BAIXA <sup>b,c</sup>	não estimável	0 por 1.000	<b>0 menos por 1.000</b> (0 menos para 0 menos)

#### Explanations

a. Análise de subgrupo

b. Quatro dos 22 pacientes que sofreram extravasamento de antraciclinas perderam seguimento (dados não registrados)

c. Tamanho amostral pequeno

#### References

1. Adami NP, Baptista AR, Fonseca SM e Paiva DRS. Extravasamento de drogas antineoplásicas – notificação e cuidados prestados. Revista Brasileira de Cancerologia; 2001.

**Tabela 7.** DMSO comparado a nenhuma intervenção para manejo de extravasamento de antraciclinas. Campinas, SP, 2019.

**Paciente ou população:** manejo de extravasamento de antraciclinas

**Contexto:** Pacientes adultos em terapia antineoplásica

**Intervenção:** DMSO

**Comparação:** nenhuma intervenção

Desfechos	Nº de participantes (studies) Follow-up	Certainty of the evidence (GRADE)	Efeito relativo (95% CI)	Efeitos absolutos potenciais	
				Risco com nenhuma intervenção	Diferença de risco com DMSO
Ulceração	20 (1 estudo observacional) <sup>1</sup>	⊕○○○ MUITO BAIXA <sup>a,b</sup>	não estimável	0 por 1.000	<b>0 menos por 1.000</b> (0 menos para 0 menos)
Cirurgia	20 (1 estudo observacional) <sup>1</sup>	⊕○○○ MUITO BAIXA <sup>a,b</sup>	não estimável	0 por 1.000	<b>0 menos por 1.000</b> (0 menos para 0 menos)

#### Explanations

a. Ensaio clínico não randomizado com um único braço.

b. Amostra pequena.

#### References

1. Olver IN, et al. A Prospective Study of Topical Dimethyl Sulfoxide for Treating Anthracycline Extravasation. Journal of Clinical Oncology; 1988.

**Tabela 8.** DMSO associado a compressa fria comparado a nenhuma intervenção para extravasamento de antraciclinas. Campinas, SP, 2019.

**Paciente ou população:** extravasamento de antraciclinas

**Contexto:** Pacientes adultos em terapia antineoplásica. Série de casos.

**Intervenção:** DMSO associado a compressa fria

**Comparação:** nenhuma intervenção

Desfechos	Nº de participantes (studies) Follow-up	Certainty of the evidence (GRADE)	Efeito relativo (95% CI)	Efeitos absolutos potenciais	
				Risco com nenhuma intervenção	Diferença de risco com DMSO associado a compressa fria
Cirurgia	12 (1 estudo observacional) <sup>1,a</sup>	⊕○○○ MUITO BAIXA <sup>b,c</sup>	não estimável	0 por 1.000	<b>0 menos por 1.000</b> (0 menos para 0 menos)
Necrose	12 (1 estudo observacional) <sup>1,a</sup>	⊕○○○ MUITO BAIXA <sup>b,c</sup>	não estimável	0 por 1.000	<b>0 menos por 1.000</b> (0 menos para 0 menos)

#### Explanations

a. Análise de subgrupo

b. Não relata quais pacientes foram submetidos às terapias complementares e os quimioterápicos envolvidos; e não informa perda de seguimento

c. Não relata porque alguns pacientes elegíveis não receberam intervenções propostas

#### References

1. Ferrari LAM, et al. Cytotoxic extravasation: an issue disappearing or a problem without solution?. Tumori; 2016.

**Tabela 9.** DMSO associado a compressa fria comparado a nenhuma intervenção para extravasamento de antraciclinas (estudos tipo “antes e depois”). Campinas, SP, 2019.

**Paciente ou população:** extravasamento de antraciclinas

**Contexto:** Pacientes adultos em terapia antineoplásica. Estudo Quasi-experimental.

**Intervenção:** DMSO associado a compressa fria

**Comparação:** nenhuma intervenção

Desfechos	Nº de participantes (studies) Follow-up	Certainty of the evidence (GRADE)	Efeito relativo (95% CI)	Efeitos absolutos potenciais	
				Risco com nenhuma intervenção	Diferença de risco com DMSO associado a compressa fria
Ulceração	53 (1 estudo observacional) 1,a	⊕○○○ MUITO BAIXA 1,2,b,c	não estimável	0 por 1.000	<b>0 menos por 1.000</b> (0 menos para 0 menos)
Cirurgia	53 (1 estudo observacional) 1,a	⊕○○○ MUITO BAIXA b,c	não estimável	0 por 1.000	<b>0 menos por 1.000</b> (0 menos para 0 menos)

#### Explanations

a. Análise de subgrupo

b. Estudo clínico não randomizado com um único braço.

c. Compressa fria isolada para população semelhante em outro estudo apresenta resultados semelhantes aos desse estudo, levantando a possibilidade do efeito protetor estar relacionado às compressas e não ao DMSO.

#### References

1. Bertelli, G, al, et. Topical dimethylsulfoxide for the prevention of soft tissue injury after extravasation of vesicant cytotoxic drugs: a prospective clinical study. J Clin Oncol ; 1995.
2. Adami NP, Baptista AR, Fonseca SM e Paiva DRS. Extravasamento de drogas antineoplásicas – notificação e cuidados prestados. Revista Brasileira de Cancerologia; 2001.

**Tabela 10.** DMSO tópico associado a corticoide subcutâneo e compressa fria comparado a nenhuma intervenção para extravasamento de antraciclinas. Campinas, SP, 2019.

**Paciente ou população:** extravasamento de antraciclinas

**Contexto:** Pacientes adultos em terapia antineoplásica

**Intervenção:** DMSO tópico associado a corticoide subcutâneo e compressa fria

**Comparação:** nenhuma intervenção

Desfechos	Nº de participantes (studies) Follow-up	Certainty of the evidence (GRADE)	Efeito relativo (95% CI)	Efeitos absolutos potenciais	
				Risco com nenhuma intervenção	Diferença de risco com DMSO tópico associado a corticoide subcutâneo e compressa fria
Ulceração	4 (1 estudo observacional) 1	⊕○○○ MUITO BAIXA <sup>a,b</sup>	-	-	-

#### Explanations

a. Perda de seguimento: para um dos 4 pacientes da série foi aplicado também bicarbonato de sódio.

b. Série com amostra pequena.

#### References

1. Lawrence HJ, et al. Topical dimethylsulfoxide may prevent tissue damage from anthracycline extravasation . Cancer Chemother Pharmacol ; 1989.

**Tabela 11.** DMSO e tocoferol comparado a nenhuma intervenção para manejo de extravasamento de antraciclinas. Campinas, SP, 2019.

**Paciente ou população:** manejo de extravasamento de antraciclinas

**Contexto:** Pacientes adultos em terapia antineoplásica

**Intervenção:** DMSO e tocoferol

**Comparação:** nenhuma intervenção

Desfechos	Nº de participantes (studies) Follow-up	Certainty of the evidence (GRADE)	Efeito relativo (95% CI)	Efeitos absolutos potenciais	
				Risco com nenhuma intervenção	Diferença de risco com DMSO e tocoferol
Ulceração	8 (1 estudo observacional) <sup>1</sup>	⊕○○○ MUITO BAIXA <sup>a,b</sup>	não estimável	0 por 1.000	<b>0 menos por 1.000</b> (0 menos para 0 menos)

#### Explanations

a. Ensaio clínico não randomizado com um único braço.

b. Amostra pequena.

#### References

1. Ludwig CU, Stoll HR, Obrist R, Obrecht JP. Prevention of Cytotoxic Drug Induced Skin Ulcers with Dimethyl Sulfoxide (DMSO) and α-Tocopherol. Eur J Cancer Clin Oncol; 1987.

**Tabela 12.** Dexrazoxane comparado a nenhuma intervenção para manejo de extravasamento de doxorubicina. Campinas, SP, 2019.

**Paciente ou população:** manejo de extravasamento de doxorubicina

**Contexto:** Pacientes adultos em terapia antineoplásica

**Intervenção:** dexrazoxane

**Comparação:** nenhuma intervenção

Desfechos	Nº de participantes (studies) Follow-up	Certainty of the evidence (GRADE)	Efeito relativo (95% CI)	Efeitos absolutos potenciais	
				Risco com nenhuma intervenção	Diferença de risco com dexrazoxane
Necrose	80 (1 estudo observacional) <sup>1</sup>	⊕○○○ MUITO BAIXA <sup>a,b</sup>	não estimável	0 por 1.000	0 menos por 1.000 (0 menos para 0 menos)
Cirurgia	80 (1 estudo observacional) <sup>1</sup>	⊕○○○ MUITO BAIXA <sup>a,b</sup>	não estimável	0 por 1.000	0 menos por 1.000 (0 menos para 0 menos)

#### Explanations

a. Estudo com apenas um braço

b. Três dos autores apresentam vínculo com a indústria que produz o medicamento não declarado como conflito de interesse

#### References

1. Mouridsen HT, et al. Treatment of anthracycline extravasation with Savene (dexrazoxane): results from two prospective clinical multicentre studies. *Annals of Oncology*; 2007.

**Tabela 13.** Hialuronidase subcutânea para alcaloides da vinca. Campinas, SP, 2019.

**Paciente ou população:** manejo de extravasamento de alcaloides da vinca

**Contexto:** Pacientes adultos em terapia antineoplásica

**Intervenção:** hialuronidase subcutânea

**Comparação:** nenhuma intervenção

Desfechos	Nº de participantes (studies) Follow-up	Certainty of the evidence (GRADE)	Efeito relativo (95% CI)	Efeitos absolutos potenciais	
				Risco com nenhuma intervenção	Diferença de risco com hialuronidase subcutânea
Ulceração	7 (1 estudo observacional) <sup>1</sup>	⊕○○○ MUITO BAIXA <sup>a</sup>	não estimável	0 por 1.000	<b>0 menos por 1.000</b> (0 menos para 0 menos)

**Explanations**

a. Estudo com apenas um braço, com tamanho amostral pequeno.

**References**

1. Bertelli G, et al. Hyaluronidase as an antidote to extravasation of Vinca alkaloids: clinical results . J Cancer Res Clin Oncol; 1994.

**Tabela 14.** Hidrocortisona subcutânea e betametasona associada a garamicina tópica comparado a nenhuma intervenção para extravasamento de antraciclinas. Campinas, SP, 2019.

**Paciente ou população:** extravasamento de vimblastina

**Contexto:** Pacientes em terapia antineoplásica

**Intervenção:** hidrocortisona subcutânea e betametasona associada a garamicina tópica

**Comparação:** nenhuma intervenção

Desfechos	Nº de participantes (studies) Follow-up	Certainty of the evidence (GRADE)	Efeito relativo (95% CI)	Efeitos absolutos potenciais	
				Risco com nenhuma intervenção	Diferença de risco com hidrocortisona subcutânea e betametasona associada a garamicina tópica
Necrose	19 (1 estudo observacional) <sub>1,a</sub>	⊕○○○ MUITO BAIXA <sup>b</sup>	não estimável	0 por 1.000	0 menos por 1.000 (0 menos para 0 menos)
Cirurgia	19 (1 estudo observacional) <sub>1,a</sub>	⊕○○○ MUITO BAIXA <sup>b</sup>	não estimável	0 por 1.000	0 menos por 1.000 (0 menos para 0 menos)

#### Explanations

a. Análise de subgrupo

b. Ensaio clínico com apenas um braço, com tamanho amostral pequeno

#### References

1. Tsavaris, NB, al, et. Conservative approach to the treatment of chemotherapy-induced extravasation. J Dermatol Surg Oncol ; 1990.

**Tabela 15.** Hidrocortisona subcutânea e betametasona associada a garamicina tópica comparado a nenhuma intervenção para extravasamento de vimblastina. Campinas, SP, 2019.

**Paciente ou população:** extravasamento de vimblastina  
**Contexto:** Pacientes em terapia antineoplásica  
**Intervenção:** hidrocortisona subcutânea e betametasona associada a garamicina tópica  
**Comparação:** nenhuma intervenção

Desfechos	Nº de participantes (studies) Follow-up	Certainty of the evidence (GRADE)	Efeito relativo (95% CI)	Efeitos absolutos potenciais	
				Risco com nenhuma intervenção	Diferença de risco com hidrocortisona subcutânea e betametasona associada a garamicina tópica
Necrose	5 (1 estudo observacional) <small>1,a</small>	⊕○○○ MUITO BAIXA <sup>b</sup>	não estimável	0 por 1.000	0 menos por 1.000 (0 menos para 0 menos)
Cirurgia	5 (1 estudo observacional) <small>1,a</small>	⊕○○○ MUITO BAIXA <sup>b</sup>	não estimável	0 por 1.000	0 menos por 1.000 (0 menos para 0 menos)

**Explanations**

- a. Análise de subgrupo
- b. Ensaio clínico com apenas um braço, com tamanho amostral pequeno

**References**

1. Tsavaris, NB, al, et. Conservative approach to the treatment of chemotherapy-induced extravasation. J Dermatol Surg Oncol ; 1990.

**Tabela 16.** Tiosulfato de sódio e hidrocortisona subcutânea e pomada de betametasona associada a garamicina tópica comparado a hidrocortisona subcutânea e pomada de betametasona associada a garamicina tópica para extravasamento de antraciclina. Campinas

**Paciente ou população:** extravasamento de vimblastina

**Contexto:** Pacientes em terapia antineoplásica

**Intervenção:** tiosulfato de sódio e hidrocortisona subcutânea e pomada de betametasona associada a garamicina tópica

**Comparação:** hidrocortisona subcutânea e pomada de betametasona associada a garamicina tópica

Desfechos	Nº de participantes (studies) Follow-up	Certainty of the evidence (GRADE)	Efeito relativo (95% CI)	Efeitos absolutos potenciais	
				Risco com hidrocortisona subcutânea e pomada de betametasona associada a garamicina tópica	Diferença de risco com tiosulfato de sódio e hidrocortisona subcutânea e pomada de betametasona associada a garamicina tópica
Necrose	43 (1 estudo observacional) 1,a	⊕○○○ MUITO BAIXA b,c	não estimável	0 por 1.000	0 menos por 1.000 (0 menos para 0 menos)
Cirurgia	1 (1 estudo observacional) 1,a	⊕○○○ MUITO BAIXA b,c	não estimável	0 por 1.000	0 menos por 1.000 (0 menos para 0 menos)

#### Explanations

a. Análise de subgrupo

b. Não refere randomização

c. Não refere cegamento para randomização, pacientes e avaliadores de desfecho

#### References

1. Tsavaris NB, et al. Prevention of tissue necrosis due to accidental extravasation of cytostatic drugs by a conservative approach . Cancer Chemother Pharmacol ; 1992.

**Tabela 17.** Tiosulfato de sódio e hidrocortisona subcutânea e pomada de betametasona associada a garamicina tópica comparado a hidrocortisona subcutânea e pomada de betametasona associada a garamicina tópica para extravasamento de vimblastina. Campinas, SP, 2019.

**Paciente ou população:** extravasamento de vimblastina

**Contexto:** Pacientes em terapia antineoplásica

**Intervenção:** tiosulfato de sódio e hidrocortisona subcutânea e pomada de betametasona associada a garamicina tópica

**Comparação:** hidrocortisona subcutânea e pomada de betametasona associada a garamicina tópica

Desfechos	Nº de participantes (studies) Follow-up	Certainty of the evidence (GRADE)	Efeito relativo (95% CI)	Efeitos absolutos potenciais	
				Risco com hidrocortisona subcutânea e pomada de betametasona associada a garamicina tópica	Diferença de risco com tiosulfato de sódio e hidrocortisona subcutânea e pomada de betametasona associada a garamicina tópica
Necrose	13 (1 estudo observacional) 1,a	⊕○○○ MUITO BAIXA b,c	não estimável	0 por 1.000	0 menos por 1.000 (0 menos para 0 menos)
Cirurgia	13 (1 estudo observacional) 1,a	⊕○○○ MUITO BAIXA b,c	não estimável	0 por 1.000	0 menos por 1.000 (0 menos para 0 menos)

#### Explanations

a. Análise de subgrupo

b. Não refere randomização

c. Não refere cegamento para randomização, pacientes e avaliadores de desfecho

#### References

1. Tsavaris NB, et al. Prevention of tissue necrosis due to accidental extravasation of cytostatic drugs by a conservative approach . Cancer Chemother Pharmacol ; 1992.

#### **4.5. Proposta de modificações no protocolo institucional**

Considerando a qualidade das evidências obtidas, foi elaborado proposta para desincorporar o uso de compressas quente e fria e para a não adoção de antídotos para manejo do extravasamento de quaisquer agentes antineoplásicos vesicantes até que sejam identificadas evidências de melhor qualidade em futuras revisões do manual institucional do serviço de administração de quimioterapia.

A proposta elaborada foi encaminhada para apreciação e parecer do Grupo de Cateteres e Terapia Infusional (GCATI) do HC – Unicamp, para atualização do manual em caso de aprovação, e está apresentada a seguir.

**Ao Grupo de Cateteres e Terapia Infusional (GCATI) do Hospital de Clínicas da  
Universidade Estadual de Campinas - UNICAMP**

Conforme proposto no projeto de mestrado “Manejo clínico de extravasamento de agentes antineoplásicos vesicantes: revisão de manual de cuidados baseado em revisão sistemática da literatura”, apresentado ao programa de mestrado profissional “Assistência ao Paciente Oncológico” da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP, foi realizada uma revisão sistemática da literatura com o objetivo de identificar as estratégias de manejo disponíveis para o extravasamento de agentes antineoplásicos e avaliar a qualidade destas para propor atualização do manual de cuidados desta instituição, na seção correspondente.

Nossos achados mostram que não há evidências que embasem com segurança as práticas atuais (uso de terapia termal para extravasamento de agentes antineoplásicos vesicantes). Também não foram identificadas evidências com qualidade que permita a sugestão de incorporação de outras tecnologias, sejam farmacológicas ou não. Desta forma, sugerimos a desincorporação do uso da terapia termal até que novas evidências com melhor qualidade embasem a prática.

Encaminhamos, em anexo, o estudo por nós realizado para apreciação e nos colocamos à disposição para quaisquer esclarecimentos.

Cordialmente,

Enfª Juliana Coutinho de Paula Suguimoto, enfermeira do Ambulatório de Oncologia do Hospital de Clínicas da Universidade Estadual de Campinas e mestranda pelo Programa de Mestrado Profissional “Assistência ao Paciente Oncológico” da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas

Profª Drª Carmen Silvia Passos Lima, professora da Disciplina de Oncologia Clínica do Departamento de Clínica Médica e Orientadora pelo Programa de Mestrado Profissional “Assistência ao Paciente Oncológico” da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas

Enfª Drª Daniela Fernanda dos Santos Alves, enfermeira do Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde (NATS) do Hospital de Clínicas da Universidade Estadual de Campinas HC- Unicamp e Co-orientadora pelo Programa de Mestrado Profissional “Assistência ao Paciente Oncológico” da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas

## 5. DISCUSSÃO

O EQ, sobretudo de agentes vesicantes, constitui um importante evento adverso e que pode causar grande impacto para o paciente. Entretanto, nossos achados indicaram que as estratégias para seu manejo ainda permanecem pouco estudadas e baseadas em dados empíricos ou em evidências com qualidade duvidosa, como já apontado por trabalhos anteriormente publicados (12, 15, 16, 18, 38) e que não é possível adotar quaisquer das medidas com segurança.

Dos estudos obtidos e que atenderam aos critérios de inclusão não encontramos estudos clínicos randomizados de dois ou mais braços, tidos como melhor qualidade de evidência, possivelmente por questões éticas e devido à baixa ocorrência deste evento, e isso também já foi apontado pelos outros estudos. Contudo, o que surpreende é a falta de estudos observacionais do tipo coorte ou caso-controle, que são alternativa possível para situações onde randomizar quem receberá ou não determinada intervenção não parece razoável e o intervalo de tempo entre um evento e outro pode ser muito longo, sendo necessário o seguimento e coleta de dados por longo período (68). Estudos com esses delineamentos, se bem conduzidos, permitem inclusive a realização de meta-análise e produzem evidências de qualidade moderada a alta, quando avaliadas pelo GRADE (55, 68) e podem subsidiar a adoção de intervenções com maior segurança.

Um dos fatores apontados como dificuldade para realizar estudos sobre o EQ vesicantes e relacionado ao pequeno tamanho amostral da maioria dos estudos identificados é a sua baixa ocorrência. Ela pode estar associada à crescente implementação de medidas de prevenção, mas também à subnotificação deste evento adverso (16, 38, 69). A cultura de segurança do paciente é algo recente nas instituições de saúde assim como as notificação de eventos adversos relacionada a medicamentos e ganha força com ações como as propostas pela OMS (70). Entretanto, o desconhecimento da importância e necessidade de reportá-los, além da insegurança do profissional devido ao medo de como o fato será abordado e conduzido pela instituição e suas repercussões são fatores que favorecem a subnotificação e que necessitam de ações para reverter esse quadro (16, 38, 69, 71-73).

Outro aspecto a ser considerado é a possibilidade de que o pequeno número de estudos publicados estar associado ao fato de o EQ ser um desfecho não desejado na terapêutica infusional, representando um dado indesejado e que pode ser associado à falhas no serviço; assim, mesmo quando devidamente registrado e analisado para implantação de melhorias, passa a ser um resultado em desacordo com o esperado e, portanto, não publicado (74).

Considerando ainda a baixa ocorrência deste evento, uma possibilidade para a obtenção de amostras significativas seria a realização de estudos multicêntricos. Identificamos apenas três estudos com colaboração entre duas ou mais diferentes instituições (32, 33, 61). Apesar dos grandes estudos realizados na área de oncologia para desenvolvimento de novos medicamentos e aprovação para uso em diferentes tipos de câncer e controle de efeitos adversos mais comuns, fica claro que não ocorre o mesmo para intervenções relacionados a esta complicação do tratamento. Encontramos fundamento ao observar que apenas dois estudos trouxeram dados provenientes de ensaios clínicos (32, 57).

Com relação ao desenho dos estudos identificados, a maior parte foi de estudos observacionais e muitos deles trataram da casuística e levantamento de informações de prontuários, gerando dados pouco confiáveis e sujeitos a falhas dos profissionais responsáveis pelo registro (75).

O registro de eventos adversos é outro aspecto relevante relacionado à cultura de segurança do paciente. O registro de quaisquer ocorrências e procedimentos realizados é obrigatório e favorece a continuidade da assistência, protege o profissional e paciente e possibilita a coleta de dados para pesquisas (13, 16, 40, 76). Adami et al (27) referiu perda de seguimento para 13 dos 82 pacientes de sua amostra total que sofreram EQ por falta de informações adequadas em seus prontuários. Embora o registro do EQ possa variar entre diferentes instituições, é imprescindível que este contenha dados de identificação do paciente; data e horário da ocorrência; medicamento extravasado e seu diluente, sinais e sintomas identificados pelo profissional e referidos pelo paciente, descrição do acesso venoso, descrição e medidas da área de extravasamento e descrição do passo a passo do manejo e intervenções adotadas (13, 16).

As falhas de registro se repetem na falta de clareza de algumas pesquisas ao reportar seus dados, gerando risco de vieses(45, 55). A imprecisão nos relatos de

estudos observacionais recuperados comprometeu melhor avaliação das intervenções e impossibilitou a inclusão de alguns trabalhos. Adami et al (17) classificou os agentes antineoplásicos extravasados como irritantes ou vesicantes, mas não relataram quais destes estiveram envolvidos em cada episódio, o número de episódios por quimioterápico e tampouco descreveram amostra e desfecho por subgrupo pesquisado. Isso compromete a avaliação da eficácia das intervenções adotadas na instituição do estudo, uma vez que diferentes quimioterápicos têm diferentes mecanismos de ação e diferentes capacidades de causar dano tecidual (12, 13). De forma semelhante, Pluschnig et al (77) não relacionaram o agente envolvido com os sintomas e injúrias vivenciados pelos pacientes, não permitindo avaliação de desfecho para cada intervenção proposta, assim como Larson, Bonnetblanc e Langstein et al (37, 78, 79). Uma descrição de dados mais detalhada e assertiva pode possibilitar melhor compreensão deste problema em todos os seus aspectos, considerando a fisiopatologia e o mecanismo de ação dos quimioterápicos bem como das medidas de intervenção, o que pode ser a base para desenvolver novas estratégias de manejo e prevenção de complicações relacionadas a este evento adverso.

A falta de controle para fatores de confusão compromete ainda a qualidade das evidências decorrentes de todos os estudos avaliados (45, 55). Em nenhum dos trabalhos incluídos foi identificado o estágio do tumor, a condição clínica do paciente, o estado nutricional e as comorbidades como diabetes, que comprometem a capacidade de recuperação tecidual (4, 5, 7, 8). A descrição desses fatores permitiria compreender a real eficácia da intervenção estudada e subsidiar a escolha de uma terapêutica mais adequada e personalizada para as necessidades do paciente.

A falta de comparador para as intervenções identificadas, devido ao delineamento dos estudos encontrados, não permitiu avaliar a eficácia das estratégias e a superioridade de uma em relação a outra. Quanto aos desfechos, pode-se notar que a integridade da pele é o mais avaliado pelos autores com observação de ulceração, necrose ou necessidade de cirurgia. Entretanto, a utilização de parâmetros como dimensões, complexidade e gravidade das lesões frequentemente não são relatados ou divergem entre um estudo e outro. Esses parâmetros são considerados e devem ser avaliados cotidianamente por profissional com capacitação no manejo de

feridas (estomaterapeuta). A participação de um especialista dessa área nos estudos e manejo desses pacientes poderia ter agregado maior qualidade à assistência prestada e aos dados coletados, proporcionando maior qualidade aos estudos desenvolvidos e fortalecendo a equipe multiprofissional.(80)

Embora não seja objetivo deste estudo, nos chama a atenção que o atraso ou suspensão do tratamento antineoplásico em decorrência do EQ foi um desfecho pouco avaliado e foi referido para cada uma das intervenções do estudo por apenas um autor (32) e de forma generalizada para todos os quimioterápicos sem discriminação por subgrupo de medicação ou intervenção por outro autor (58), apesar do impacto que pode causar no sucesso do plano terapêutico traçado para o tratamento do câncer e controle da doença e de seus sintomas. Da mesma forma, desfechos como alterações funcionais, sensoriais e estéticas são pouco estudados e muitas vezes não avaliados durante o tempo de seguimento, assim como eritema e outros sintomas associados (dor, edema, hiperemia, cordão palpável). Embora não sejam desfechos críticos, mas importantes ou pouco importantes do ponto de vista clínico, podem causar desconforto significativo ao paciente e evoluir para outras complicações, como a trombose em decorrência de flebite, e merecem maior atenção por parte dos profissionais assistenciais e pesquisadores.

Ainda, o acompanhamento desses pacientes por um período maior poderia trazer dados mais consistentes com relação a alterações da pigmentação da pele, cicatrizes e outras marcas, assim como sobre alterações funcionais e sensoriais; esses dados permitiriam avaliar o impacto a longo prazo tanto do evento adverso como da intervenção adotada para o manejo. A realização de pesquisas que contemplem e valorizem uma gama maior de desfechos pode permitir uma observação mais ampla do impacto causado pelo EQ vesicantes para o paciente assim como estabelecer melhor o papel das intervenções farmacológicas e não-farmacológicas para esses eventos.

As evidências obtidas em nosso estudo são frágeis e carecem de maior subsídio. O uso da terapia termal, única medida não-farmacológica identificada, mostra-se um método simples, de fácil implementação tanto pela equipe assistencial como pelo paciente e seu cuidador, por si só não requerendo internação e permitindo a continuidade da terapêutica em domicílio (27, 56). No entanto, além da amostra dos estudos para alcaloides da vinca e antraciclinas serem pequenas e constituírem

subgrupos dentro dos estudos, o mecanismo de ação e o real benefício dessas medidas ainda não foram claramente demonstrados (15, 81). Ainda assim, os resultados apresentados foram semelhantes aos dos estudos que abordam o uso de antídotos como DMSO e dexrazoxane e, uma vez que os estudos que encontramos sugerem que a terapia termal pode ser tão efetiva quanto as terapêuticas farmacológicas, acreditamos que isso torne possível a realização de estudos clínicos randomizados ou coortes tendo como intervenção antídoto associado à compressa e como controle uso isolado de compressa, uma vez que a questão ética de “não tratar o paciente do grupo controle” estaria superada, permitindo avaliar de forma comparada diferentes medidas e gerar evidências de melhor qualidade.

Quanto ao uso das medidas farmacológicas, estas também foram baseadas em evidências com pouca qualidade, embora sejam citadas como possibilidade e até mesmo recomendadas por publicações internacionais (12, 15, 16, 21). Alguns desses estudos se basearam em estudos feitos em animais para recomendar ou contraindicar o uso de diferentes antídotos; porém a transferência da aplicabilidade de animais para seres humanos deve ser vista com cautela, uma vez que as diferenças anatômicas e fisiológicas entre as espécies pode acarretar em repostas diferentes para um mesmo evento ou intervenção como foi salientado por Harrold et al (38). Isso ficou evidente no uso de DMSO e vitamina E para prevenção de ulceração em extravasamento de antraciclina, onde a aplicação desta intervenção em animais teve resultados insatisfatórios e em seres humanos os resultados foram promissores apesar do tamanho amostral (62, 82). Entre os antídotos, o dexrazoxane apresenta a propriedade de impedir danos causados pelas antraciclina às células sadias. Resultados satisfatórios no tratamento de extravasamento de antraciclina foram obtidos com o dexrazoxane nos estudos conduzidos por Mouridsen et al (32). Este achado subsidia as recomendações propostas por diversas diretrizes de conduta (12, 16, 18, 26). No entanto, consideramos que houve conflitos de interesse nesse estudo, uma vez que um dos pesquisadores apresentava vínculo empregatício com a indústria que fabrica o medicamento. Outro potencial viés identificado é a permissão para o uso de compressa fria desde que seja interrompido 15 minutos antes da administração do antídoto, porém não referem se esse recurso foi utilizado e por quantos pacientes. Considerando os achados de outros estudos a favor da terapia termal, não foi possível avaliar se houve interferência desta no efeito protetor atribuído

ao dexrazoxane. Além disso, o estudo refere que 48 pacientes apresentaram neutropenia e que seis deles tiveram o tratamento antineoplásico adiado por conta desta complicação, que é um dos efeitos colaterais atribuídos ao dexrazoxane. Considerando que uma das toxicidades mais frequentes atribuída ao tratamento quimioterápico é a neutropenia (5), a administração do dexrazoxane pode agravar esse quadro. Em 2011, a *European Medicines Agency* (EMA) alertou aos médicos para avaliar os riscos e benefícios ao administrar dexrazoxane em adultos e contraindicou sua administração em crianças e adolescentes em decorrência das alterações hematológicas e de indícios de que a medicação pode causar leucemia (83).

O DMSO trata-se de um solvente orgânico com potencial para remoção de radicais livres utilizados no extravasamento de antraciclinas e mitomicina (12). Dois estudos relataram o uso desse antídoto sem referir associação a outras medidas, apresentando como desfecho desfavorável apenas dor associada ao efeito memória provocado pelo extravasamento para um paciente; porém, a amostra avaliada para cada estudo é pequena (33, 60). Em quatro estudos, o DMSO foi empregado em combinação com terapia termal com bons resultados; no entanto, a falta de grupo controle permitiu a dúvida se os desfechos obtidos foram decorrentes da terapia termal e não da medicação, reforçado pelos desfechos desfavoráveis apresentados por Alfaro-Rubio et al, que aplicaram compressa quente e não compressa fria (33, 58-61). Ludwig et al (62) associaram tocoferol ao tratamento, obtendo resultados semelhantes a quatro estudos que utilizaram apenas DMSO, indicando não haver benefício significativo (33, 59-61). Também ficou a dúvida com relação à concentração da solução a ser utilizada para resultado eficaz, uma vez que nos estudos por nós identificados ela oscila entre 50% e 99%, o que dificulta a implementação consistente deste agente. Como desvantagem, o DMSO pode causar a hiperemia no local onde foi aplicado, podendo comprometer a avaliação da área afetada pelo EQ e sua evolução (59). No Brasil, o DMSO ainda não possui registro na ANVISA como medicamento para uso tópico, o que inviabiliza sua inclusão em protocolos de manejo de EQ.

O uso de corticoides tópico e subcutâneo como antídoto para vesicantes foi relatado em um estudo conduzido por Alfaro-Rubio et al e dois estudos feitos pelo grupo de Tsavaris, sendo um deles o único estudo recuperado que apresenta grupo

controle, ao associar tiosulfato para o grupo intervenção (58, 63, 64). Tanto no estudo quase-experimental como no ensaio clínico não randomizado, nenhum paciente apresentou perda da integridade tecidual, com resultados semelhantes aos de outras intervenções. Apesar dos bons resultados de Tsavaris et al mesmo no estudo com apenas uma intervenção (63), esta consiste num conjunto de fármacos e não é possível identificar o papel de cada medicamento de forma isolada e qual a importância de cada um na prevenção de lesões. A associação do tiosulfato para um dos grupos no ensaio clínico (64) não mostrou benefício quanto a manutenção da integridade tecidual, apresentando o grupo intervenção um tempo de recuperação dos sintomas menor em relação ao grupo controle mas atingindo o mesmo resultado final; considerando o tamanho da amostra, principalmente ao avaliar os subgrupos por quimioterápico, e na falta de detalhamento pelo estudo de fatores de confusão, como comorbidades e performance clínica, acreditamos que o risco para viés se torna ainda maior e indica que são necessários mais estudos para avaliar o papel do tiosulfato de sódio. Além disso, a administração subcutânea de corticoides apresenta como desvantagem o desconforto de múltiplas punções subcutâneas e a eficácia do tratamento independente da via de administração é questionada, uma vez que as lesões provocadas pelo extravasamento provavelmente não tem sua origem decorrente de processo inflamatório, como apontado por Boulanger et al (18).

A hialuronidase é uma enzima que age desintegrando estruturas conectivas e facilitando a absorção do líquido extravasado para o interior dos vasos sanguíneos. É o único antídoto identificado especificamente para alcaloides da vinca, administrado por via subcutânea (65). O estudo descreveu ausência de ulcerações ou necrose nos pacientes avaliados; contudo, a amostra avaliada foi pequena e os resultados obtidos foram semelhantes aos obtidos no emprego de compressa quente por Adami et al e Sakaida et al (27, 56), frente ao qual ainda apresenta a dolorosa desvantagem das múltiplas punções numa região possivelmente já dolorida em decorrência da resposta inflamatória produzida pelo EA.

A ausência de comparador para as intervenções identificadas, devido ao delineamento dos estudos encontrados, não permitiu avaliar a eficácia das estratégias tampouco a superioridade de uma em relação à outra. Com relação aos desfechos, pode-se notar que a integridade da pele foi o mais avaliado pelos autores por meio da observação de ulceração, necrose ou necessidade de cirurgia; no entanto, a utilização

de parâmetros como dimensões, complexidade e gravidade das lesões frequentemente não foram relatados ou divergiram entre um estudo e outro. Esses parâmetros são considerados e avaliados corriqueiramente por profissional com capacitação no manejo de feridas (estomaterapeuta). Acreditamos que a participação deste especialista nos estudos e manejo desses pacientes poderia ter agregado maior qualidade à assistência prestada e aos dados coletados, proporcionando maior qualidade aos estudos desenvolvidos e fortalecendo a equipe multiprofissional.

Considerando todos os apontamentos feitos até o momento, não nos foi possível identificar uma evidência que tenha maior qualidade ou eficácia. A terapia termal, apesar de consistir em uma medida simples, que requer poucos recursos e fácil de ser realizada, apresentou qualidade da evidência muito baixa. Portanto, optamos por sugerir a desincorporação da estratégia atual para medidas de manejo não farmacológicas para EQ vesicantes. Quanto as outras estratégias identificadas, nenhuma delas apresentou evidências com qualidade que permitissem sugerir a incorporação no manual assistencial.

Como limitações desta revisão sistemática, apontamos a baixa qualidade das evidências obtidas em decorrência do delineamento e vieses dos estudos encontrados, não tendo sido possível comparar as intervenções e avaliar suas eficácias. Mesmo ampliando o número de bases de dados e idiomas abrangidos quando comparado a outras revisões sobre este tema e tendo recuperado dois artigos não citados em revisões anteriores (27, 58) e um estudo publicado após as últimas revisões (60), as publicações que localizamos apresentam limitações metodológicas importantes devido ao desenho do estudo, com ausência de grupo controle e imprecisão ao relatar dados como desfechos dos pacientes que não foram submetidos às medidas propostas, não especificação dos agentes antineoplásicos envolvidos ou subgrupos e detalhamento da amostra avaliada; entretanto, essas limitações frequentemente estiveram presentes nos estudos relacionados às intervenções para EQ e foram semelhantes às dos outros estudos identificados, em concordância com os achados e apontamentos de outros autores (12, 38).

Devido a qualidade dos dados obtidos, também não foi possível a realização de meta-análise, o que daria maior suporte à tomada de decisão sobre a adoção ou desincorporação de quaisquer intervenções.

## 6. CONCLUSÕES

Pudemos identificar por meio de nosso estudo 14 diferentes medidas de manejo clínico de EQ, possíveis de serem implementadas em serviço ambulatorial de quimioterapia.

Ao analisar o risco de viés, a qualidade metodológica dos estudos e confiança nas recomendações, encontramos evidências de qualidade muito baixa e que não permitiram avaliar a eficácia dessas intervenções nem estabelecer comparativos entre elas.

Assim, propusemos a desincorporação da terapia termal (uso de compressa quente para alcaloides da vinca e de compressa fria para antraciclinas) e não sugerimos a incorporação de outra tecnologia até que novas evidências de melhor qualidade sejam encontradas.

## REFERÊNCIAS

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin*. 2018 Nov;68(6):394-424. Epub 2018 Sep 12.
2. Instituto Nacional do Cancer José de Alencar. Estimativa 2018: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA; 2017.
3. Brasil. Datasus: Mortalidade - Brasil [internet]. Brasília: Ministério da Saúde. [cited 2019 jun 21]. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sim/cnv/obt10uf.def>.
4. Hall JE. GUYTON AND HALL Tratado de Fisiologia Médica. 13ª ed: Elsevier; 2017.
5. Bonassa E, Gato M. Terapêutica Oncológica para Enfermeiros e Farmacêuticos. 4ª edição ed. São Paulo: Atheneu; 2012.
6. Instituto Nacional do Cancer José de Alencar. ABC do câncer: abordagens básicas para o controle do câncer. Rio de Janeiro: INCA; 2012.
7. Instituto Nacional do Cancer José de Alencar. Ações de enfermagem para o controle do câncer: uma proposta de integração ensino-serviço. 3ª ed rev. atual. ampl. Rio de Janeiro: INCA; 2008.
8. Almeida E. Fisiopatologia do câncer. In: Fonseca S, Pereira S, editors. Enfermagem em oncologia. São Paulo: Atheneu; 2013. p. 3-11.
9. Moura V, Teixeira T. Quimioterapia (Conceitos e vias de administração). In: Fonseca S, Pereira S, editors. Enfermagem em Oncologia. São Paulo: Atheneu; 2013. p. 41-74.
10. Mendes W, Martins M, Rozenfeld S, Travassos C. The assessment of adverse events in hospitals in Brazil. *Int J Qual Health Care*. 2009;21(4):279-84.
11. Leape LL, Brennan TA, Laird N, Lawthers AG, Localio AR, Barnes BA, et al. The nature of adverse events in hospitalized patients. Results of the Harvard Medical Practice Study II. *N Engl J Med*. 1991;324(6):377-84.

12. de Wit M, Ortner P, Lipp HP, Sehouli J, Untch M, Ruhnke M, et al. Management of cytotoxic extravasation - ASORS expert opinion for diagnosis, prevention and treatment. *Onkologie*. 2013;36(3):127-35.
13. Sauerland C, Engelking C, Wickham R, Corbi D. Vesicant extravasation part I: Mechanisms, pathogenesis, and nursing care to reduce risk. *Oncol Nurs Forum*. 2006;33(6):1134-41.
14. Schulmeister L. Extravasation management: clinical update. *Semin Oncol Nurs*. 2011;27(1):82-90.
15. Doellman D, Hadaway L, Bowe-Geddes LA, Franklin M, LeDonne J, Papke-O'Donnell L, et al. Infiltration and extravasation: update on prevention and management. *J Infus Nurs*. 2009;32(4):203-11.
16. Perez Fidalgo JA, Garcia Fabregat L, Cervantes A, Margulies A, Vidall C, Roila F, et al. Management of chemotherapy extravasation: ESMO-EONS Clinical Practice Guidelines. *Annals of Oncology*.23:vii167-73.
17. Adami NP, de Gutierrez MG, da Fonseca SM, de Almeida EP. Risk management of extravasation of cytostatic drugs at the Adult Chemotherapy Outpatient Clinic of a university hospital. *J Clin Nurs*.14(7):876-82.
18. Boulanger J, Ducharme A, Dufour A, Fortier S, Almanric K. Management of the extravasation of anti-neoplastic agents. *Support Care Cancer*.23(5):1459-71.
19. Ferreira ABH. Mini Aurélio: o dicionário da língua portuguesa. 8 ed. Curitiba: Editora Positivo; 2010
20. Al-Benna S, O'Boyle C, Holley J. Extravasation injuries in adults. *ISRN Dermatol [internet]*. 2013 May [cited 2020 jan 04]; 2013:856541. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3664495/>
21. Wickham R, Engelking C, Sauerland C, Corbi D. Vesicant extravasation part II: Evidence-based management and continuing controversies. *Oncol Nurs Forum*. 2006;33(6):1143-50.
22. Schulmeister L. Extravasation management. *Semin Oncol Nurs*. 2007;23(3):184-90.
23. Ener RA, Meglathery SB, Styler M. Extravasation of systemic hemato-oncological therapies. *Ann Oncol*.15(6):858-62.

24. Agencia Nacional de Vigilância Sanitária. Medidas de Prevenção de Infecção Relacionada à Assistência à Saúde. Brasília: Anvisa; 2017.
25. Gorski L, Hadaway L, Hagle M, McGoldrick M, Orr M, Doellman D. Infusion therapy: standards of practice. *J Infus Nurs.* 2016;39:S1-S159.
26. Kreidieh FY, Moukadem HA, El Saghir NS. Overview, prevention and management of chemotherapy extravasation. *World J Clin Oncol.* 2016;7(1):87-97.
27. Adami N, Batista A, Fonseca S, Paiva D. Extravasamento de Drogas Antineoplásicas – Notificação e Cuidados Prestados. *Rev Bras Cancerol.* 2001;47(2):9
28. Bruno M, Barbosa I, Sales D, al e. Conduas de enfermagem no extravasamento de quimioterápicos antineoplásicos: protocolo operacional padrão. *Rev Enferm UFPE on line.* 2014;8(4):7
29. Langer SW, Sehested M, Jensen PB. Anthracycline extravasation: a comprehensive review of experimental and clinical treatments. *Tumori.* 2009;95(3):273-82.
30. Sehested M, Jensen PB, Sorensen BS, Holm B, Friche E, Demant EJ. Antagonistic effect of the cardioprotector (+)-1,2-bis(3,5-dioxopiperazinyl-1-yl)propane (ICRF-187) on DNA breaks and cytotoxicity induced by the topoisomerase II directed drugs daunorubicin and etoposide (VP-16). *Biochem Pharmacol.* 1993;46(3):389-93.
31. Langer SW, Sehested M, Jensen PB. Treatment of anthracycline extravasation with dexrazoxane. *Clin Cancer Res.*6(9):3680-6.
32. Mouridsen HT, Langer SW, Buter J, Eidtmann H, Rosti G, de Wit M, et al. Treatment of anthracycline extravasation with Savene (dexrazoxane): results from two prospective clinical multicentre studies. *Ann Oncol.* 2007;18(3):546-50.
33. Olver IN, Aisner J, Hament A, Buchanan L, Bishop JF, Kaplan RS. A prospective study of topical dimethyl sulfoxide for treating anthracycline extravasation. *J Clin Oncol.*6(11):1732-5.
34. David NA. The pharmacology of dimethyl sulfoxide. *Annu Rev Pharmacol.* 1972;12:353-74.
35. Laurie SW, Wilson KL, Kernahan DA, Bauer BS, Vistnes LM. Intravenous extravasation injuries: the effectiveness of hyaluronidase in their treatment. *Ann Plast Surg.* 1984;13(3):191-4.

36. Gault DT. Extravasation injuries. *Br J Plast Surg*. 1993;46(2):91-6.
37. Larson DL. What is the appropriate management of tissue extravasation by antitumor agents? *Plast Reconstr Surg*. 1984;75(3):397-405.
38. Harrold K, Gould D, Drey N. The management of cytotoxic chemotherapy extravasation: a systematic review of the literature to evaluate the evidence underpinning contemporary practice. *Eur J Cancer Care (Engl)*. 2015;24(6):771-800.
39. Drake D. BET 3: emergency management of anthracycline extravasation. *Emergency Medicine Journal*. 2012;29(9):777-9.
40. Wengstrom Y, Margulies A. European Oncology Nursing Society extravasation guidelines. *Eur J Oncol Nurs*. 2008;12(4):357-61.
41. Pimenta CAM, Lopes CT, Amorim AF, Nishi FA, Shimoda GT, Jensen R. Guia para construção de protocolos assistenciais de enfermagem. São Paulo: COREN-SP; 2015.
42. Ministério da Saúde. Diretrizes metodológicas : elaboração de diretrizes clínicas. Brasília: Ministério da Saúde; 2016.
43. Universidade Estadual de Campinas. Hospital de Clínicas. Ambulatório de Oncologia. Frequência mensal de extravasamentos. Dados não publicados. Campinas, 2018.
44. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gotzsche PC, Ioannidis JP, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate healthcare interventions: explanation and elaboration. *Bmj*. 2009;339:b2700.
45. Guyatt G, Oxman AD, Akl EA, Kunz R, Vist G, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 1. Introduction-GRADE evidence profiles and summary of findings tables. *J Clin Epidemiol*. 2011;64(4):383-94.
46. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência. Diretrizes metodológicas : elaboração de revisão sistemática e metanálise de ensaios clínicos randomizados. Brasília: Editora do Ministério da Saúde; 2012. p. 92.
47. Santos CMC, Pimenta CAM, Nobre MRC. The PICO strategy for the research question construction and evidence search. *Rev Lat Am Enfermagem*. 2007;15(3):508-11.

48. Sociedade Brasileira de Farmacêuticos em Oncologia, Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Guia para notificação de reações adversas em oncologia. São Paulo: Conectfarma Publicações Científicas; 2011.
49. National Cancer Institute [Internet]. Common toxicity criteria. Version 4.0 NCI. [Internet] Bethesda (MD): National Cancer Institute; 2010. [cited 2017 dec 21]. Available from: [https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic\\_applications/ctc.html](https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/ctc.html).
50. EndNote [internet] Philadelphia: Clarivate Analytics . [cited 2019 oct 20] Available from: <https://www.myendnoteweb.com>.
51. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan-a web and mobile app for systematic reviews. *Syst Rev*. 2016;5(1):210.
52. JPT H, DG A. Chapter 8: Assessing risk of bias in included studies. [cited 20 de novembro de 2018]. In: *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions Version 510 [updated March 2011] [Internet]*. The Cochrane Collaboration, [cited 20 de novembro de 2018]. Available from: <https://training.cochrane.org/handbook>.
53. Wells G, Shea B, O'Connell D, Peterson J, Welch V, Losos M, et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. [cited 2018 nov 20] Available from: [http://www.ohri.ca/programs/clinical\\_epidemiology/oxford.asp](http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp).
54. GRADE Working Group, McMaster University. GRADEpro GDT. Version. [Internet]. Hamilton (ON): GRADE Working Group, McMaster University, 2014. [cited 2018 nov 20]. Available from: <https://grade.pro.org>.
55. Ministério da Saúde. Diretrizes Metodológicas: Sistema GRADE – Manual de graduação da qualidade da evidência e força de recomendação para tomada de decisão em saúde. Brasília: Ministério da Saúde; 2014.
56. Sakaida E, Sekine I, Iwasawa S, Kurimoto R, Uehara T, Ooka Y, et al. Incidence, risk factors and treatment outcomes of extravasation of cytotoxic agents in an outpatient chemotherapy clinic. *Jpn J Clin Oncol*. 2014;44(2):168-71.
57. Madhavan S, Northfelt DW. Lack of vesicant injury following extravasation of liposomal doxorubicin. *J Natl Cancer Inst*. 1995;87(20):1556-7.

58. Alfaro-Rubio A, Sanmartin O, Requena C, Llombart B, Botella-Estrada R, Nagore E, et al. [Extravasation of cytostatic agents: a serious complication of oncological treatment]. *Actas Dermosifiliogr.* 97(3):169-76.
59. Bertelli G, Gozza A, Forno GB, Vidili MG, Silvestro S, Venturini M, et al. Topical dimethylsulfoxide for the prevention of soft tissue injury after extravasation of vesicant cytotoxic drugs: a prospective clinical study. *J Clin Oncol.* 13(11):2851-5.
60. Ferrari LAM, Dinoi GL, Saibene G, Re B, Balzarini A, Giordano L, et al. Cytotoxic extravasation: An issue disappearing or a problem without solution? *Tumori.* 2016;102(3):290-3.
61. Lawrence HJ, Walsh D, Zapotowski KA, Denham A, Goodnight SH, G., et al. Topical dimethylsulfoxide may prevent tissue damage from anthracycline extravasation. *Cancer Chemother Pharmacol.* 1989;23(5):316-8.
62. Ludwig CU, Stoll HR, Obrist R, Obrecht JP. Prevention of cytotoxic drug induced skin ulcers with dimethyl sulfoxide (DMSO) and alpha-tocopherole. *Eur J Cancer Clin Oncol.* 1987;23(3):327-9.
63. Tsavaris NB, Karagiaouris P, Tzannou I, Komitsopoulou P, Bacoyiannis C, Karabellis A, et al. Conservative approach to the treatment of chemotherapy-induced extravasation. *J Dermatol Surg Oncol.* 1990;16(6):519-22.
64. Tsavaris NB, Komitsopoulou P, Karagiaouris P, Loukatou P, Tzannou I, Mylonakis N, et al. Prevention of tissue necrosis due to accidental extravasation of cytostatic drugs by a conservative approach. *Cancer Chemother Pharmacol.* 1992;30(4):330-3.
65. Bertelli G, Dini D, Forno GB, Gozza A, Silvestro S, Venturini M, et al. Hyaluronidase as an antidote to extravasation of Vinca alkaloids: clinical results. *J Cancer Res Clin Oncol.* 1994;120(8):505-6.
66. Herdman T, Kamitsuru S. Diagnósticos de enfermagem da NANDA : definições e classificação 2015-2017. Porto Alegre: Artmed; 2015.
67. Dantas S, Jorge S. Feridas e estomas. Campinas: Edição do autor; 2005.
68. Ministério da Saúde. Diretrizes metodológicas: elaboração de revisão sistemática e metanálise de estudos observacionais comparativos sobre fatores de risco e prognóstico. Brasília: Ministério da Saúde; 2014.
69. Maia C, Freitas D, Gallo L, Araujo W. Eventos adversos relacionados com a assistência à saúde que levaram a óbitos. *Epidemiol Serv Saud.* [online] [Internet]

2018;27(2). Epub June 11, 2018. [cited 2018 dec 01]. Available from: <http://www.scielo.br/pdf/ress/v27n2/2237-9622-ress-27-02-e2017320.pdf>.

70. Organization WH. Medication Without Harm - Global Patient Safety Challenge on Medication

Safety. Geneva: World Health Organization; 2017.

71. Oliveira JRD, Xavier RMF, Santos Junior ADF. Eventos adversos notificados ao Sistema Nacional de Notificações para a Vigilância Sanitária (NOTIVISA): Brasil, estudo descritivo no período 2006 a 2011. *Epidemiol Serv Saúde* [Internet]. 2013 [cited 2018 dec 01]; 22(4):671-8. Available from: [http://scielo.iec.gov.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S167949742013000400013&lng=pt&nrm=iso](http://scielo.iec.gov.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S167949742013000400013&lng=pt&nrm=iso). 70.

72. Varallo FR, Guimaraes Sde O, Abjaude SA, Mastroianni Pde C. [Causes for the underreporting of adverse drug events by health professionals: a systematic review]. *Rev Esc Enferm USP*. 2014;48(4):739-47.

73. Duarte S, Stipp M, Silva M, Oliveira F. Eventos adversos e segurança na assistência de enfermagem. *Rev Bras Enferm* 2015;68(1):144.

74. Pereira MG, Galvão TF. Heterogeneidade e viés de publicação em revisões sistemáticas. *Epidemiol Serv Saúde*. 2014;23(4):775-8.

75. Vieira S, Hossne WS. Metodologia científica para a área da saúde. 2 ed ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2015.

76. Schout D, Novaes HMD. Do registro ao indicador: gestão da produção da informação assistencial nos hospitais. *Ciênc saúde coletiva* [Internet]. 2007 [cited 2018 dec 01]; 12. Available from: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S141381232007000400015&lng=en&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S141381232007000400015&lng=en&nrm=iso).

77. Pluschnig U, Haslik W, Bayer G, Soleiman A, Bartsch R, Lamm W, et al. Outcome of chemotherapy extravasation in a large patient series using a standardised management protocol. *Support Care Cancer*. 2015 23(6):1741-8.

78. Bonnetblanc JM, Bordessoule D, Fayol J, Amici JM. [Treatment of accidental extravasation of antitumor agents with dimethylsulfoxide and alpha-tocopherol]. *Ann Dermatol Venereol*. 1996;123(10):640-3.
79. Langstein HN, Duman H, Seelig D, Butler CE, Evans GR. Retrospective study of the management of chemotherapeutic extravasation injury. *Ann Plast Surg*. 2002;49(4):369-74.
80. Borges EL. The role of nurses in stomatherapy and Brazilian law: progress and growth area. *Rev enferm Cent-Oeste Min* [Internet]. 2016 [cited 2019 sept 09]; 6(2). Available from: <http://www.seer.ufsj.edu.br/index.php/recom/article/view/1467/1112>.
81. Hastings-Tolsma MT, Yucha CB, Tompkins J, Robson L, Szeverenyi N. Effect of warm and cold applications on the resolution of i.v. infiltrations. *Res Nurs Health*. 1993;16(3):171-8.
82. Dorr RT, Alberts DS. Failure of DMSO and vitamin E to prevent doxorubicin skin ulceration in the mouse. *Cancer Treat Rep*. 1983;67(5):499-501.
83. Agency EM. Questions and answers on the review of dexrazoxanecontaining medicines, powder for solution for infusion, 500 mg. . London: European Medicines Agency; 2011.

## Apêndice 1 – Estratégias de busca e número de estudos recuperados por base de dados

Base de dados	Estratégia	Total de artigos recuperados
<b>Medline</b>	<p>exp "Extravasation of Diagnostic and Therapeutic Materials " / OR ("Extravasation of Diagnostic and Therapeutic Materials" or "Extravasation of Diagnostic, Therapeutic Materials" or "chemotherapy extravasation" or "extravasation management" or "cytotoxic drugs extravasation").af. AND exp "Wounds and Injuries " / OR ("Wounds and Injuries" or "Injuries and Wounds" or "Wounds and Injury" or "Injury and Wounds" or "Wounds, Injury" or Trauma or Traumas or "Injuries, Wounds" or Wounds or Wound or "Research-Related Injuries" or "Injuries, Research-Related" or "Injury, Research-Related" or "Research Related Injuries" or "Research-Related Injury" or Injuries or Injury).af. AND exp Antineoplastic Agents/ OR ("Antineoplastic Agents" or "Agents, Antineoplastic" or "Antineoplastic Drugs" or "Drugs, Antineoplastic" or Antineoplastics or "Chemotherapeutic Anticancer Drug" or "Drug, Chemotherapeutic Anticancer" or "Antitumor Drugs" or "Drugs, Antitumor" or "Cancer Chemotherapy Agents" or "Agents, Cancer Chemotherapy" or "Chemotherapy Agents, Cancer" or "Cancer Chemotherapy Drugs" or "Chemotherapy Drugs, Cancer" or "Drugs, Cancer Chemotherapy" or "Chemotherapeutic Anticancer Agents" or "Agents, Chemotherapeutic Anticancer" or "Anticancer Agents" or "Agents, Anticancer" or "Antitumor Agents" or "Agents, Antitumor").af.</p>	396
<b>Pubmed</b>	<p>((((((((((Extravasation of Diagnostic and Therapeutic Materials[MeSH Terms])) OR ("Extravasation of Diagnostic AND Therapeutic Materials"[Title/Abstract])) OR Extravasation of Diagnostic, Therapeutic Materials[MeSH Terms]) OR "Extravasation of Diagnostic, Therapeutic Materials"[Title/Abstract])) OR "chemotherapy extravasation") OR "extravasation management") OR "cytotoxic drugs extravasation")) AND (((((((((((((((((((((((((((((((((((((((Wounds and Injuries[MeSH Terms])) OR ("Wounds[Title/Abstract] AND Injuries"[Title/Abstract])) OR (Injuries and Wounds[MeSH Terms])) OR ("Injuries[Title/Abstract] AND Wounds"[Title/Abstract])) OR (Wounds and</p>	322



OR "Agents, Chemotherapeutic Anticancer"[Title/Abstract]) OR Anticancer Agents[MeSH Terms]) OR "Anticancer Agents"[Title/Abstract]) OR Agents, Anticancer[MeSH Terms]) OR "Agents, Anticancer"[Title/Abstract]) OR Antitumor Agents[MeSH Terms]) OR "Antitumor Agents"[Title/Abstract]) OR Agents, Antitumor[MeSH Terms]) OR "Agents, Antitumor"[Title/Abstract])

tw:(("Extravasación de Materiales Terapéuticos y Diagnósticos" OR "Extravasación de Medios de Contraste" OR "extravasación de quimioterapia" OR "gestión de extravasación" OR "Extravasación de drogas citotóxicas") OR ("Extravasamento de Materiais Terapêuticos e Diagnósticos" OR " Extravasamento de Meios de Contraste""extravasamento de quimioterapia" OR "gestão de extravasamento" OR "extravasamento de drogas citotóxicas") OR ("Extravasation of Diagnostic and Therapeutic Materials" OR "Extravasation of Diagnostic, Therapeutic Materials" OR "chemotherapy extravasation" OR "extravasation management" OR "cytotoxic drugs extravasation")) **AND** (("Heridas y Lesiones" OR herida OR heridas OR "Heridas y Traumatismos" OR lesión OR lesiones OR magulladura OR traumatismo OR traumatismos OR trauma OR traumas) OR ("Ferimentos e Lesões" OR ferida OR feridas OR ferimento OR ferimentos OR "Ferimentos e Traumatismos" OR lesão OR lesões OR machucado OR machucados OR machucadura OR traumatismo OR traumatismos OR trauma OR traumas) OR ("Wounds and Injuries" OR "Injuries and Wounds" OR "Wounds and Injury" OR "Injury and Wounds" OR "Wounds, Injury" OR trauma OR traumas OR "Injuries, Wounds" OR wounds OR wound OR "Research-Related Injuries" OR "Injuries, Research-Related" OR "Injury, Research-Related" OR "Research Related Injuries" OR "Research-Related Injury" OR injuries OR injury)) **AND** ((antineoplásicos OR "Agentes Antineoplásicos" OR "Fármacos Antineoplásicos" OR antineoplásico) OR ("Antineoplastic Agents" OR "Agents, Antineoplastic" OR "Antineoplastic Drugs" OR "Drugs, Antineoplastic" OR antineoplastics OR "Chemotherapeutic Anticancer Drug" OR "Drug, Chemotherapeutic Anticancer" OR "Antitumor Drugs" OR "Drugs, Antitumor" OR "Cancer Chemotherapy Agents" OR "Agents, Cancer Chemotherapy" OR "Chemotherapy Agents, Cancer" OR "Cancer Chemotherapy Drugs" OR "Chemotherapy Drugs, Cancer" OR "Drugs, Cancer Chemotherapy" OR "Chemotherapeutic Anticancer Agents" OR "Agents, Chemotherapeutic Anticancer" OR "Anticancer Agents" OR "Agents, Anticancer" OR "Antitumor Agents" OR "Agents, Antitumor")) AND (instance:"regional") AND ( limit:("humans"))

**BVS/Bireme**

95

Medline (89)

Lilacs (3)

Ibecs (2)

BDENF (1)

**CINAHL**

((MH "Extravasation of Diagnostic and Therapeutic Materials") OR "Extravasation of Diagnostic and Therapeutic Materials" OR "Extravasation of Diagnostic and Therapeutic Materials" OR "Extravasation of Diagnostic, Therapeutic Materials" OR "chemotherapy extravasation" OR "extravasation management" OR "cytotoxic drugs extravasation" ) **AND** (MH "Wounds and Injuries") OR "Wounds and Injuries" OR "Wounds and Injuries" OR "Injuries and Wounds" OR "Wounds and Injury" OR "Injury and Wounds" OR "Wounds, Injury" OR Trauma OR Traumas OR "Injuries, Wounds" OR Wounds OR Wound OR "Research-Related Injuries" OR "Injuries, Research-Related" OR "Injury, Research-Related" OR "Research Related Injuries" OR "Research-Related Injury" OR Injuries OR Injury **AND** (MH "Antineoplastic Agents") OR "Antineoplastic Agents" OR "Antineoplastic Agents" OR "Agents, Antineoplastic" OR "Antineoplastic Drugs" OR "Drugs, Antineoplastic" OR Antineoplastics OR "Chemotherapeutic Anticancer Drug" OR "Drug, Chemotherapeutic Anticancer" OR "Antitumor Drugs" OR "Drugs, Antitumor" OR "Cancer Chemotherapy Agents" OR "Agents, Cancer Chemotherapy" OR "Chemotherapy Agents, Cancer" OR "Cancer Chemotherapy Drugs" OR "Chemotherapy Drugs, Cancer" OR "Drugs, Cancer Chemotherapy" OR "Chemotherapeutic Anticancer Agents" OR "Agents, Chemotherapeutic Anticancer" OR "Anticancer Agents" OR "Agents, Anticancer" OR "Antitumor Agents" OR "Agents, Antitumor"

26

**Scopus**

(( TITLE-ABS-KEY ( "Wounds and Injuries" OR "Injuries and Wounds" OR "Wounds and Injury" OR "Injury and Wounds" OR "Wounds, Injury" OR trauma OR traumas OR "Injuries, Wounds" ) OR TITLE-ABS-KEY ( wounds OR wound OR "Research-Related Injuries" OR "Injuries, Research-Related" OR "Injury, Research-Related" OR "Research Related Injuries" OR "Research-Related Injury" OR injuries OR injury ))) **AND** (( TITLE-ABS-KEY ( "Antineoplastic Agents" OR "Agents, Antineoplastic" OR "Antineoplastic Drugs" OR "Drugs, Antineoplastic" ) OR TITLE-ABS-KEY ( antineoplastics OR "Chemotherapeutic Anticancer Drug" OR "Drug, Chemotherapeutic Anticancer" ) OR TITLE-ABS-KEY ( "Antitumor Drugs" OR "Drugs, Antitumor" OR "Cancer Chemotherapy Agents" OR "Agents, Cancer Chemotherapy" ) OR TITLE-ABS-KEY ( "Chemotherapy Agents, Cancer" OR "Cancer Chemotherapy Drugs" OR "Chemotherapy Drugs, Cancer" ))) **AND** (( TITLE-ABS-KEY ( "Extravasation of Diagnostic and Therapeutic Materials" OR "Extravasation of Diagnostic, Therapeutic

80

Materials" ) ) **OR** ( ( TITLE-ABS-KEY ( "chemotherapy extravasation" ) OR TITLE-ABS-KEY ( "extravasation management" ) OR TITLE-ABS-KEY ( "cytotoxic drugs extravasation" ) ) ) )

( Tópico: ("Extravasation of Diagnostic and Therapeutic Materials" OR "Extravasation of Diagnostic, Therapeutic Materials") Índices=SCI-EXPANDED, SSCI, A&HCI, CPCI-S, CPCI-SSH, ESCI Tempo estipulado=Todos os anos OR Tópico: ("chemotherapy extravasation") OR Tópico: ("extravasation management") OR Tópico: ("cytotoxic drugs extravasation")

**Web of Science**

Índices=SCI-EXPANDED, SSCI, A&HCI, CPCI-S, CPCI-SSH, ESCI Tempo estipulado=Todos os anos AND Tópico: ("Wounds and Injuries" OR "Injuries and Wounds" OR "Wounds and Injury" OR "Injury and Wounds" OR "Wounds, Injury" OR Trauma OR Traumas OR "Injuries, Wounds" OR Wounds OR Wound OR "Research-Related Injuries" OR "Injuries, Research-Related" OR "Injury, Research-Related" OR "Research Related Injuries" OR "Research-Related Injury" OR Injuries OR Injury) Índices=SCI-EXPANDED, SSCI, A&HCI, CPCI-S, CPCI-SSH, ESCI Tempo estipulado=Todos os anos AND Tópico: ("Antineoplastic Agents" OR "Agents, Antineoplastic" OR "Antineoplastic Drugs" OR "Drugs, Antineoplastic" OR Antineoplastics OR "Chemotherapeutic Anticancer Drug" OR "Drug, Chemotherapeutic Anticancer" OR "Antitumor Drugs" OR "Drugs, Antitumor" OR "Cancer Chemotherapy Agents" OR "Agents, Cancer Chemotherapy" OR "Chemotherapy Agents, Cancer" OR "Cancer Chemotherapy Drugs" OR "Chemotherapy Drugs, Cancer" OR "Drugs, Cancer Chemotherapy" OR "Chemotherapeutic Anticancer Agents" OR "Agents, Chemotherapeutic Anticancer" OR "Anticancer Agents" OR "Agents, Anticancer" OR "Antitumor Agents" OR "Agents, Antitumor") Índices=SCI-EXPANDED, SSCI, A&HCI, CPCI-S, CPCI-SSH, ESCI Tempo estipulado=Todos os anos

4

**EMBASE**

('contrast medium extravasation'/exp OR 'contrast medium extravasation':ti,ab,kw OR 'contrast medium extravasation'/syn OR ('extravasation of diagnostic':ti,ab,kw AND 'therapeutic materials':ti,ab,kw) OR 'extravasation of diagnostic and therapeutic materials'/syn OR 'extravasation of diagnostic and therapeutic materials'/exp OR 'extravasation of diagnostic and therapeutic materials' OR 'chemotherapy extravasation':ti,ab,kw OR 'chemotherapy extravasation' OR 'cytotoxic drugs extravasation' OR 'cytotoxic drugs extravasation':ti,ab,kw

89

OR 'extravasation management':ti,ab,kw OR 'extravasation management') AND ('injury'/exp OR 'injury':ti,ab,kw OR 'injury'/syn OR 'wounds and injuries'/syn OR 'wounds and injuries'/exp OR 'wounds and injuries' OR ('wounds':ti,ab,kw AND 'injuries':ti,ab,kw)) AND ('antineoplastic agent'/exp OR 'antineoplastic agent':ti,ab,kw OR 'antineoplastic agent'/syn)

(MeSH descriptor: [Extravasation of Diagnostic and Therapeutic Materials] explode all trees OR "Extravasation of Diagnostic and Therapeutic Materials" or "Extravasation of Diagnostic, Therapeutic Materials":ti,ab,kw (Word variations have been searched) OR "chemotherapy extravasation" or "extravasation management" or "cytotoxic drugs extravasation" (Word variations have been searched) AND MeSH descriptor: [Wounds and Injuries] explode all trees OR "Wounds and Injuries" or "Injuries and Wounds" or "Wounds and Injury" or "Injury and Wounds" or "Wounds, Injury" or Trauma or Traumas or "Injuries, Wounds" or Wounds or Wound or "Research-Related Injuries" or "Injuries, Research-Related" or "Injury, Research-Related" or "Research Related Injuries" or "Research-Related Injury" or Injuries or Injury:ti,ab,kw (Word variations have been searched) AND MeSH descriptor: [Antineoplastic Agents] explode all trees OR "Antineoplastic Agents" or "Agents, Antineoplastic" or "Antineoplastic Drugs" or "Drugs, Antineoplastic" or Antineoplastics or "Chemotherapeutic Anticancer Drug" or "Drug, Chemotherapeutic Anticancer" or "Antitumor Drugs" or "Drugs, Antitumor" or "Cancer Chemotherapy Agents" or "Agents, Cancer Chemotherapy" or "Chemotherapy Agents, Cancer" or "Cancer Chemotherapy Drugs" or "Chemotherapy Drugs, Cancer" or "Drugs, Cancer Chemotherapy" or "Chemotherapeutic Anticancer Agents" or "Agents, Chemotherapeutic Anticancer" or "Anticancer Agents" or "Agents, Anticancer" or "Antitumor Agents" or "Agents, Antitumor":ti,ab,kw (Word variations have been searched)

Cochrane  
Library

0

("Extravasation of Diagnostic and Therapeutic Materials" OR "Extravasation of Diagnostic, Therapeutic Materials") OR ("chemotherapy extravasation") **OR** ("extravasation management") OR ("cytotoxic drugs extravasation") **AND** ("Wounds and Injuries" OR "Injuries and Wounds" OR "Wounds and Injury" OR "Injury and Wounds" OR "Wounds, Injury" OR Trauma OR Traumas OR "Injuries, Wounds" OR Wounds OR Wound OR "Research-Related Injuries" OR "Injuries, Research-Related" OR "Injury, Research-Related" OR "Research Related Injuries" OR "Research-Related Injury" OR Injuries OR Injury) **AND** ("Antineoplastic Agents" OR "Agents, Antineoplastic" OR

Scielo.org

0

	"Antineoplastic Drugs" OR "Drugs, Antineoplastic" OR Antineoplastics OR "Chemotherapeutic Anticancer Drug" OR "Drug, Chemotherapeutic Anticancer" OR "Antitumor Drugs" OR "Drugs, Antitumor" OR "Cancer Chemotherapy Agents" OR "Agents, Cancer Chemotherapy" OR "Chemotherapy Agents, Cancer" OR "Cancer Chemotherapy Drugs" OR "Chemotherapy Drugs, Cancer" OR "Drugs, Cancer Chemotherapy" OR "Chemotherapeutic Anticancer Agents" OR "Agents, Chemotherapeutic Anticancer" OR "Anticancer Agents" OR "Agents, Anticancer" OR "Antitumor Agents" OR "Agents, Antitumor")	
<b>ProQuest Central</b>	((("Extravasation of Diagnostic and Therapeutic Materials" OR "Extravasation of Diagnostic, Therapeutic Materials") OR "chemotherapy extravasation" OR "extravasation management" OR "cytotoxic drugs extravasation") AND ("Wounds and Injuries" OR "Injuries and Wounds" OR "Wounds and Injury" OR "Injury and Wounds" OR "Wounds, Injury" OR Trauma OR Traumas OR "Injuries, Wounds" OR Wounds OR Wound OR "Research-Related Injuries" OR "Injuries, Research-Related" OR "Injury, Research-Related" OR "Research Related Injuries" OR "Research-Related Injury" OR Injuries OR Injury) AND ("Antineoplastic Agents" OR "Agents, Antineoplastic" OR "Antineoplastic Drugs" OR "Drugs, Antineoplastic" OR Antineoplastics OR "Chemotherapeutic Anticancer Drug" OR "Drug, Chemotherapeutic Anticancer" OR "Antitumor Drugs" OR "Drugs, Antitumor" OR "Cancer Chemotherapy Agents" OR "Agents, Cancer Chemotherapy" OR "Chemotherapy Agents, Cancer" OR "Cancer Chemotherapy Drugs" OR "Chemotherapy Drugs, Cancer" OR "Drugs, Cancer Chemotherapy" OR "Chemotherapeutic Anticancer Agents" OR "Agents, Chemotherapeutic Anticancer" OR "Anticancer Agents" OR "Agents, Anticancer" OR "Antitumor Agents" OR "Agents, Antitumor")) AND (Man OR "Man, Modern" OR "Modern Man" OR Human OR "Homo sapiens" OR Humans)	72
<b>Banco de teses</b>	"Extravasamento de Materiais Terapêuticos e Diagnósticos" OR " Extravasamento de Meios de Contraste" OR "extravasamento de quimioterapia" OR "gestão de extravasamento" OR "extravasamento de drogas citotóxicas" AND "Ferimentos e Lesões" AND antineoplásicos	0
<b>Total de estudos recuperados</b>		1084

## Apêndice 2 – Ficha de elegibilidade

### Construção de Protocolo de Manejo de Extravasamento de Agentes Antineoplásicos Baseado em Revisão Sistemática da Literatura para o Hospital de Clínicas da Universidade Estadual de Campinas

#### Ficha de Elegibilidade

##### 1. Revisor

- Juliana Coutinho de Paula Suguimoto
- Carmen Silvia Passos Lima
- Daniela Fernanda dos Santos Alves

##### 2. Identificação do Artigo

2.1 – Sobrenome do autor (se a autoria pertencer a um grupo de pesquisa, entrar com o primeiro nome significativo do grupo): \_\_\_\_\_

2.2 – Nome do jornal (abreviação comumente utilizada, nome no PubMed ou nome completo do jornal): \_\_\_\_\_

2.3 – Ano de publicação: \_\_\_\_\_ 2.4 – Volume: \_\_\_\_\_

2.5 – Número da primeira página do artigo: \_\_\_\_\_

2.6 – Número do artigo na base do refman: \_\_\_\_\_

##### 3. Critérios de Elegibilidade:

###### 3.1 – Quanto ao tipo de estudo:

- ensaio clínico randomizado
- ensaio clínico não randomizado
- estudo quase-experimental
- estudo observacional prospectivo
- estudo observacional retrospectivo
- série de casos

###### 3.2 – Trata-se pacientes adultos (> de 18 anos)?

- sim
- não

###### 3.3 – Trata-se de pacientes que sofreram extravasamento de agentes antineoplásicos (“quimioterapia”) vesicante?

- sim
- não

###### 3.4 – Trata-se de estratégia de manejo clínico do extravasamento?

- sim
- não

##### 4. Considerando o desenho do estudo, a intervenção e a população envolvida, o estudo pode ser incluído?

- sim
- não
- não está claro

Observações e justificativas:

## Apêndice 3 – Descrição individual dos estudos incluídos

### Lawrence 1989

<b>Método</b>	Série de casos	
	Local: Oregon Health Sciences University e Martinez Veterans Administration Medical Cente	
<b>População</b>	4 pacientes que sofreram extravasamento de antraciclinas	
	Sexo: 4 homens	
	Idade: 42 a 71 anos	
	Perda de seguimento: não houve	
<b>Intervenção</b>	Injeção subcutânea de corticoide na área afetada imediatamente após o evento; aplicação tópica de DMSO (concentração entre 50% e 99%) imediatamente após e a cada 2h a 4h depois do extravasamento por ao menos 3 dias e aplicação local de compressas frias	
<b>Desfechos</b>	Ulceração	
	Necrose	
	Frequência de avaliação: não informado	
<b>Notas</b>	<b>Financiamento:</b> não informado	
	<b>Conflito de interesses:</b> não informado	
<b>Risco de viés</b>		
<b>Viés</b>	<b>Julgamento dos autores</b>	<b>Embasamento</b>
<b>1. Seleção</b>		
<b>1.1 – Definição do caso é adequada?</b>	Não se aplica	Não foi realizado pareamento devido ao delineamento do estudo (série de casos)

<b>1.2 – Representatividade dos casos</b>	Não se aplica	Não foi realizado pareamento devido ao delineamento do estudo (série de casos)
<b>1.3 – Seleção dos controles</b>	Não se aplica	Não foi realizado pareamento devido ao delineamento do estudo (série de casos)
<b>1.4 – Definição dos controles</b>	Não se aplica	Não foi realizado pareamento devido ao delineamento do estudo (série de casos)
<b>2. Comparabilidade</b>	Não se aplica	Não foi realizado pareamento devido ao delineamento do estudo (série de casos)
<b>3. Exposição</b>		
<b>3.1 – Determinação da exposição</b>	Alto	Auto relatório escrito ou registro médico apenas (registro em prontuário)
<b>3.2 - Mesmo método de determinação para casos e controles</b>	Não se aplica	Não foi realizado pareamento devido ao delineamento do estudo (série de casos)
<b>3.3 – Taxa de não resposta</b>	Alto	Não apresenta declaração sobre perda de seguimento e tempo de avaliação
<b>4. Outros vieses</b>	Tamanho amostral pequeno	

## Ludwig 1987

<b>Método</b>	Quase-experimental (ensaio clínico com um braço)
	Local: clínica
<b>População</b>	8 pacientes que sofreram extravasamento de antraciclina e mitomicina

	Idade: não informado
	Sexo: não informado
	Perda de seguimento: não houve
<b>Intervenção</b>	Aplicação de compressas tópicas de DMSO a 90% associado a tocoferol a 10% na área de extravasamento, trocadas a cada 12 horas por 48 horas
	Edema, vermelhidão, entumescimento e ulceração
<b>Desfechos</b>	Frequência de avaliação: os participantes foram avaliados uma vez por semana, até uma ou duas semanas após a resolução dos sintomas de inflamação
<b>Notas</b>	<b>Financiamento:</b> não informado
	<b>Conflito de interesses:</b> não informado

---

#### Risco de viés

<b>Viés</b>	<b>Julgamento dos autores</b>	<b>Embasamento</b>
<b>Geração de sequência aleatória</b>	Não se aplica	Estudo com um braço
<b>Ocultação de alocação</b>	Não se aplica	Estudo com um braço
<b>Cegamento</b>	Não se aplica	Estudo com um braço
<b>Desfechos incompletos</b>	Incerto	Estudo não relata dados para edema e vermelhidão
<b>Relato de desfecho seletivo</b>	Alto	Estudo não relata dados para dois desfechos pré-estabelecidos (edema e vermelhidão)
<b>Outras fontes de viés</b>	Alto	Tamanho amostral pequeno

---

#### Olver 1988

<b>Método</b>	Quase-experimental (ensaio clínico com um braço)
---------------	--

---

	Local: University of Maryland Cancer Center e Peter MacCallum Cancer Institute	
	20 pacientes que sofreram extravasamento de antraciclinas	
	Sexo: não informado	
<b>População</b>	Idade: não informado	
	Perda de seguimento: dois pacientes morreram em decorrência do câncer e dois perderam acompanhamento antes dos 3 meses	
<b>Intervenção</b>	Aspiração do conteúdo extravasado através do cateter utilizado para infusão; aplicação tópica de DMSO em uma área duas vezes o tamanho da afetada pelo extravasamento e não cobrir com curativos ou compressas, repetindo a aplicação a cada 6 horas por 14 dias	
	Prevenção de cirurgia	
<b>Desfechos</b>	Ulceração	
	Frequência de avaliação: com 24 e 48 horas, após 7 e 14 dias, após 1, 2 e 3 meses	
<b>Notas</b>	<b>Financiamento:</b> não informado	
	<b>Conflito de interesses:</b> não informado	
<b>Risco de viés</b>		
<b>Viés</b>	<b>Julgamento dos autores</b>	<b>Embasamento</b>
<b>Geração de sequência aleatória</b>	Não se aplica	Estudo com um braço
<b>Ocultação de alocação</b>	Não se aplica	Estudo com um braço
<b>Cegamento</b>	Não se aplica	Estudo com um braço
<b>Desfechos incompletos</b>	Alto	Quatro pacientes perderam seguimento e estudo não deixa claro como foram avaliados os desfechos para esses casos

<b>Relato de desfecho seletivo</b>	Incerto	Informação insuficiente para permitir julgamento
<b>Outras fontes de viés</b>	Alto	Tamanho amostral pequeno

## **Tsavaris 1990**

<b>Método</b>	Quase-experimental (ensaio clínico com um braço)
	Local: não informado
	53 pacientes com extravasamento de antraciclinas, mitomicina, mitoxantrona, vimblastina
<b>População</b>	Sexo: 19 homens e 34 mulheres
	Idade: 26 a 70 anos
	Perda de seguimento: não informado
<b>Intervenção</b>	Grupo A (diagnóstico de extravasamento entre 5 e 90 minutos): infiltração subcutânea ou mais profunda de solução de hidrocortisona (500mg diluídos em 10 ml de solução salina), com distância de 1 cm entre as punções, da margem para o centro da lesão; aplicação tópica de pomada de betametasona associada a garamicina, aplicadas na área de extravasamento e coberta com bandagem, reaplicadas a cada 12 horas nos dois primeiros dias e a cada 24 horas até recuperação completa
	Grupo B (diagnóstico de extravasamento com mais de 5 dias após evento): aplicação de pomada queratolítica à base de ácido salicílico por 5 horas e depois uso de pomada de betametasona associada a garamicina como no grupo A
	Prevenção de necrose
<b>Desfechos</b>	Prevenção de cirurgia
	Frequência de avaliação: a cada dez dias até a recuperação
<b>Notas</b>	<b>Financiamento:</b> não informado
	<b>Conflito de interesses:</b> não informado

### **Risco de viés**

<b>Viés</b>	<b>Julgamento dos autores</b>	<b>Embasamento</b>
<b>Geração de sequência aleatória</b>	Não se aplica	Estudo com um braço
<b>Ocultação de alocação</b>	Não se aplica	Estudo com um braço
<b>Cegamento</b>	Não se aplica	Estudo com um braço
<b>Desfechos incompletos</b>	Alto	Não informa se houve ou não perda de seguimento
<b>Relato de desfecho</b>	Incerto	Informação insuficiente
<b>Outras fontes de viés</b>	Alto	Tamanho amostral pequeno

---

## **Tsavaris 1992**

<b>Método</b>	Ensaio clínico com dois braços  Local: não informado  62 pacientes que sofreram extravasamento de antraciclina, mitomicina, mitoxantrona, vimblastina
<b>População</b>	Sexo: 37 homens e 25 mulheres  Idade: 17 a 70 anos  Perda de seguimento:
<b>Intervenção</b>	Grupo A: infiltração subcutânea ou mais profunda de solução de hidrocortisona (500mg diluídos em 10 ml de solução salina), com distância de 1 cm entre as punções, da margem para o centro da lesão; aplicação tópica de pomada de betametasona associada a garamicina, aplicadas na área de extravasamento e coberta com bandagem, reaplicadas a cada 12 horas nos dois primeiros dias e a cada 24 horas até recuperação completa  Grupo B: infiltração da área de extravasamento com tiosulfato de sódio a 2%, seguidos de 3 a 5 minutos de massagem e aplicando após as mesmas medidas do grupo A

	Prevenção de necrose
	Prevenção de esfacelo
<b>Desfechos</b>	Prevenção de cirurgia
	Frequência de avaliação: em intervalos entre 2 a 4 dias, até a recuperação completa
<b>Notas</b>	<b>Financiamento:</b> não informado
	<b>Conflito de interesses:</b> não informado

---

### Risco de viés

<b>Viés</b>	<b>Julgamento dos autores</b>	<b>Embasamento</b>
<b>Geração de sequência aleatória</b>	Incerto	Informação insuficiente sobre o processo de geração da sequência aleatória para permitir julgamento
<b>Ocultação de alocação</b>	Incerto	Informação insuficiente sobre o processo de geração da sequência aleatória para permitir julgamento
<b>Cegamento</b>	Incerto	O estudo não relata informação
<b>Desfechos incompletos</b>	Alto	Não informa se houve ou não perda de seguimento
<b>Relato de desfecho seletivo</b>	Incerto	Informação insuficiente para permitir julgamento
<b>Outras fontes de viés</b>	Baixo	O estudo parece estar livre de outras fontes de viés

---

### Bertelli 1994

<b>Método</b>	Quase-experimental (ensaio clínico com um braço)
	Local: Instituto Nacional do Câncer em Genova, Itália
<b>Participantes</b>	Sete pacientes com extravasamento de alcaloides da vinca
	Idade: não informado

---

	Sexo: não informado
	Perda de seguimento: não houve
<b>Intervenção</b>	Aspirar o conteúdo extravasado através do cateter original; aplicar hialuronidase (250 unidades diluído em 6 ml de solução salina) através do cateter original ou através de seis injeções subcutâneas ao redor da área de extravasamento; em caso de piora dos sintomas, o paciente foi encaminhado para avaliação de um cirurgião plástico
	Ulceração
<b>Desfechos</b>	Dor
	Frequência de avaliação: os pacientes foram acompanhados até o desaparecimento de todos os sintomas
<b>Notas</b>	<b>Financiamento:</b> não informado
	<b>Conflito de interesses:</b> não informado

<b>Risco de viés</b>		
<b>Viés</b>	<b>Julgamento dos autores</b>	<b>Embasamento</b>
<b>Geração de sequência aleatória</b>	Não se aplica	Estudo com um braço
<b>Ocultação de alocação</b>	Não se aplica	Estudo com um braço
<b>Cegamento</b>	Não se aplica	Estudo com um braço
<b>Desfechos incompletos</b>	Baixo	Não houve perda de dados
<b>Relato de desfecho seletivo</b>	Baixo	Protocolo do estudo não disponível, mas fica claro que o estudo publicado incluiu todos os desfechos desejados
<b>Outras fontes de viés</b>	Alto	Tamanho amostral pequeno

**Bertelli 1995**

	Quase-experimental (ensaio clínico com um braço)	
<b>Método</b>	Local: serviço médico de oncologia ambulatorial, Instituto Nacional do Câncer em Genova, Itália	
	62 pacientes com extravasamento de antraciclinas e mitomicina; e 69 pacientes com extravasamento de mitoxantrona, cisplatina, carboplatina, ifosfamida e fluorouracil	
<b>Participantes</b>	Idade: 23 a 78 anos	
	Sexo: 53 homens e 91 mulheres	
	Perda de seguimento: 12 pacientes perderam avaliações e 5 morreram por progressão da doença (câncer) antes do término do acompanhamento	
<b>Intervenção</b>	Aspirar o conteúdo extravasado através do cateter original e removê-lo; realizar aplicação tópica de 4 gotas de DMSO a 99% para cada 10 cm <sup>2</sup> de superfície de pele em uma área duas vezes o tamanho da afetada e não cobrir com curativos; repetir a aplicação a cada 8 horas por 1 semana; realizar resfriamento local com bolsa de criogel por 60 minutos a cada 8 horas por 3 dias; em caso de piora dos sintomas ou ulceração, o paciente foi encaminhado para cirurgião plástico	
	Ulceração	
	Cirurgia	
<b>Desfechos</b>	Frequência de avaliação: os participantes foram avaliados uma vez por semana, até uma semana após o desaparecimento dos sintomas	
<b>Notas</b>	<b>Financiamento:</b> não informado	
	<b>Conflito de interesses:</b> não informado	

<b>Risco de viés</b>		
<b>Viés</b>	<b>Julgamento dos autores</b>	<b>Embasamento</b>
<b>Geração de sequência aleatória</b>	Não se aplica	Estudo com um braço

<b>Ocultação de alocação</b>	Não se aplica	Estudo com um braço
<b>Cegamento</b>	Não se aplica	Estudo com um braço
<b>Desfechos incompletos</b>	Alto	Não relata qual o quimioterápico extravasado em pacientes com perda de seguimento
<b>Relato de desfecho seletivo</b>	Baixo	O protocolo do estudo não está disponível, mas está claro que o estudo publicado incluiu todos os desfechos desejados
<b>Outras fontes de viés</b>	Baixo	O protocolo do estudo não está disponível, mas está claro que o estudo publicado incluiu todos os desfechos desejados

## Adami 2001

<b>Método</b>	Série de casos  Local: Ambulatório de Quimioterapia de Adultos de um Hospital Universitário
<b>População</b>	82 pacientes que sofreram extravasamento de quimioterápicos Sexo: não informado  Idade: 16 a 70 anos e mais  Perda de seguimento: não informado
<b>Intervenção</b>	Aplicação de compressas quentes para alcaloides da vinca e epipodofilotoxinas e compressas frias para demais quimioterápicos  Não informa intervalo das aplicações nem duração do tratamento
<b>Desfechos</b>	Incidência de extravasamentos de citostáticos  Sinais e sintomas apresentados pelos pacientes após a ocorrência dos extravasamentos  Cuidados prestados pelo pessoal de enfermagem



<b>3.3 – Taxa de não resposta</b>	Alto: não-respondedores descritos	O paciente que apresentou desfecho desfavorável foi submetido a medida terapêutica contraindicada (compressa fria para alcaloide da vinca)
<b>4. Outros vieses</b>	O estudo parece estar livre de outras fontes de viés	

## Alfaro-Rubio 2006

<b>Método</b>	Série de casos  Local: Instituto Valenciano de Oncología	
<b>População</b>	9 pacientes que sofreram extravasamento de quimioterápicos vesicantes (doxorubicina, epirrubicina, docetaxel, vincristina e vinorelbina)  Sexo: 4 homens e 5 mulheres  Idade: 42 a 70 anos  Perda de seguimento: não informado	
<b>Intervenção</b>	Aplicação de compressas quentes, corticoides e anti-inflamatórios para alcaloides da vinca e docetaxel; e aplicação de DMSO a 99%, compressas quentes, corticoides e anti-inflamatórios para doxorubicina e epirrubicina  Não informa dose, intervalo das aplicações nem duração do tratamento	
<b>Desfechos</b>	Revisão da casuística de extravasamento  Outros desfechos: Ulceração  Frequência de avaliação: não se aplica	
<b>Notas</b>	<b>Financiamento:</b> não informado  <b>Conflito de interesses:</b> não informado	
<b>Risco de viés</b>		

<b>Viés</b>	<b>Julgamento dos autores</b>	<b>Embasamento</b>
<b>1. Seleção</b>	Não se aplica	Não foi realizado pareamento devido ao delineamento do estudo (série de casos)
<b>1.1 – Definição do caso é adequada?</b>	Não se aplica	Não foi realizado pareamento devido ao delineamento do estudo (série de casos)
<b>1.2 – Representatividade dos casos</b>	Não se aplica	Não foi realizado pareamento devido ao delineamento do estudo (série de casos)
<b>1.3 – Seleção dos controles</b>	Não se aplica	Não foi realizado pareamento devido ao delineamento do estudo (série de casos)
<b>1.4 – Definição dos controles</b>	Não se aplica	Não foi realizado pareamento devido ao delineamento do estudo (série de casos)
<b>2. Comparabilidade</b>	Não se aplica	Não foi realizado pareamento devido ao delineamento do estudo (série de casos)
<b>3. Exposição</b>		
<b>3.1 – Determinação da exposição</b>	Alto	Auto relatório escrito ou registro médico apenas (registro em prontuário)
<b>3.2 - Mesmo método de determinação para casos e controles</b>	Não se aplica	Não foi realizado pareamento devido ao delineamento do estudo (série de casos)
<b>3.3 – Taxa de não resposta</b>	Alto: não-respondedores descritos	Os desfechos desfavoráveis são descritos em tabela
<b>4. Outros vieses</b>	Tamanho amostral pequeno	

## Mouridsen 2007

---

	Quase-experimental (ensaio clínico com um braço)
	Relata os dados de dois estudos iguais (TT01 e TT02)
<b>Método</b>	Local: multicêntrico; TT01: em centros de oncologia e hematologia da Dinamarca; e TT02: departamentos de oncologia e hematologia da Alemanha, Países Baixos, Itália, Polônia e Dinamarca
	80 pacientes que sofreram extravasamento de antraciclina, sendo 23 no TT01 e 57 no TT02
	Sexo: 5 homens e 18 mulheres no TT01 e 17 homens e 40 mulheres no TT02
	Idade: 40 a 76 anos no TT01 e 21 a 92 anos no TT02
<b>População</b>	Perda de seguimento: treze pacientes apresentaram biópsias negativas, dois pacientes tiveram outros tratamentos concomitantes que interferiram no protocolo, dois pacientes tiveram seu tratamento tarde demais em alguns dias, um paciente sofreu dois extravasamentos num intervalo de 8 dias, um paciente pediu para sair do estudo e um paciente foi excluído por falta de documentação
<b>Intervenção</b>	Administração intravenosa de dexrazoxane com duração de 1 a 2 horas por três dias consecutivos nas seguintes doses: 1000, 1000 e 500mg/m <sup>2</sup> , no membro oposto ao que sofreu extravasamento; a primeira dose deve ser administrada o mais rápido possível em até 6 horas após o evento, e as doses seguintes após 24h e 48h; a aspiração do conteúdo extravasado é recomendada e é permitido o uso de compressas frias desde que interrompido 15 minutos antes da administração do dexrazoxane
<b>Desfechos</b>	Primários: prevenção de dano tecidual e cirurgia Secundários: prevenir atrasos no tratamento e avaliar toxicidade e tolerância à medicação
	Frequência de avaliação: nas primeiras 24 e 48 horas, semanalmente por um mês e 90 dias após

**Notas****Financiamento:** não informado**Conflito de interesses:** não informado

---

**Risco de viés**

<b>Viés</b>	<b>Julgamento dos autores</b>	<b>Embasamento</b>
<b>Geração de sequência aleatória</b>	Não se aplica	Estudo com um braço
<b>Ocultação de alocação</b>	Não se aplica	Estudo com um braço
<b>Cegamento</b>	Não se aplica	Estudo com um braço
<b>Desfechos incompletos</b>	Baixo	Razões para perdas de dados não estão relacionadas ao desfecho de interesse
<b>Relato de desfecho seletivo</b>	Incerto	Informação insuficiente para permitir julgamento
<b>Outras fontes de viés</b>	Alto	Três autores apresentam vínculo com o fabricante da medicação; relata que é permitido o uso de compressa fria, mas não refere para quantos pacientes a medida foi aplicada nem se interferiu no desfecho

---

**Sakaida 2014**

<b>Método</b>	Série de casos  Local: Clínica de Quimioterapia Ambulatorial do Hospital Universitário de Chiba
<b>População</b>	35 pacientes que sofreram extravasamento de quimioterápicos  Sexo: 15 homens e 20 mulheres  Idade: 37 a 80 anos  Perda de seguimento: não informado

---

**Intervenção** Aplicação de compressas quentes para alcaloides da vinca e oxaliplatina e compressas frias para demais quimioterápicos

Não informa intervalo das aplicações nem duração do tratamento

**Desfechos** Características clínicas do extravasamento

Identificar questões a serem resolvidas na atual quimioterapia antineoplásica

Outros desfechos: prevenção de necessidade de cirurgia e toxicidades graus 1, 2 e 3

Frequência de avaliação: não se aplica

**Notas** **Financiamento:** não informado

**Conflito de interesses:** não declarado

**Risco de viés**

<b>Viés</b>	<b>Julgamento dos autores</b>	<b>Embasamento</b>
<b>1. Seleção</b>	Não se aplica	Não foi realizado pareamento devido ao delineamento do estudo (série de casos)
<b>1.1 – Definição do caso é adequada?</b>	Não se aplica	Não foi realizado pareamento devido ao delineamento do estudo (série de casos)
<b>1.2 – Representatividade dos casos</b>	Não se aplica	Não foi realizado pareamento devido ao delineamento do estudo (série de casos)
<b>1.3 – Seleção dos controles</b>	Não se aplica	Não foi realizado pareamento devido ao delineamento do estudo (série de casos)
<b>1.4 – Definição dos controles</b>	Não se aplica	Não foi realizado pareamento devido ao delineamento do estudo (série de casos)

<b>2. Comparabilidade</b>	Não se aplica	Não foi realizado pareamento devido ao delineamento do estudo (série de casos)
---------------------------	---------------	--

---

### 3. Exposição

<b>3.1 – Determinação da exposição</b>	Alto	Auto relatório escrito ou registro médico apenas (registro em prontuário)
--	------	---

<b>3.2 - Mesmo método de determinação para casos e controles</b>	Não se aplica	Não foi realizado pareamento devido ao delineamento do estudo (série de casos)
--	---------------	--

<b>3.3 – Taxa de não resposta</b>	Alto	Não refere desfecho por quimioterápicos, exceto para os vesicantes
-----------------------------------	------	--

<b>4. Outros vieses</b>	Tamanho amostral pequeno	
-------------------------	--------------------------	--

---

## Ferrari 2016

<b>Método</b>	Série de casos
---------------	----------------

Local: hospital dia / clínica ambulatorial

<b>População</b>	114 pacientes que sofreram extravasamento de quimioterápicos (75 pacientes receberam algum antídoto e 39 não receberam nenhum antídoto)
------------------	---

Sexo: 41 homens e 73 mulheres

Idade: 19 a 82 anos

Perda de seguimento: não informado

<b>Intervenção</b>	Aplicação tópica de DMSO com concentração entre 50% e 99% imediatamente após o extravasamento e repetido em intervalos regulares, para extravasamento de vesicantes, particularmente de antraciclina
--------------------	--

Administração intravenosa de dexrazoxane no membro contralateral iniciada até 6 horas após extravasamento, com

---

dose de 1g/m<sup>2</sup> no primeiro e no segundo dia e 500mg/m<sup>2</sup> no terceiro dia, apenas para casos selecionados de extravasamento de doxorrubicina

Injeções subcutâneas de múltiplas doses de 0,2 ml de tiosulfato de sódio a 4% subcutâneo para extravasamento de irritantes e vesicantes, particularmente oxaliplatina

Injeções subcutâneas de hialuronidase na dose de 150 – 1500 UI / 3 ml, no centro e ao redor da área acometida, para extravasamento de irritantes e vesicantes, particularmente paclitaxel

<b>Desfechos</b>	Necrose  Necessidade de cirurgia  Frequência de avaliação: por até 15 dias após o extravasamento
<b>Notas</b>	<b>Financiamento:</b> refere não ter recebido suporte financeiro  <b>Conflito de interesses:</b> refere que nenhum dos autores apresenta conflito de interesse

#### Risco de viés

<b>Viés</b>	<b>Julgamento dos autores</b>	<b>Embasamento</b>
<b>1. Seleção</b>		
<b>1.1 – Definição do caso é adequada?</b>	Não se aplica	Não foi realizado pareamento devido ao delineamento do estudo (série de casos)
<b>1.2 – Representatividade dos casos</b>	Não se aplica	Não foi realizado pareamento devido ao delineamento do estudo (série de casos)
<b>1.3 – Seleção dos controles</b>	Não se aplica	Não foi realizado pareamento devido ao delineamento do estudo (série de casos)

<b>1.4 – Definição dos controles</b>	Não se aplica	Não foi realizado pareamento devido ao delineamento do estudo (série de casos)
<b>2. Comparabilidade</b>	Não se aplica	Não foi realizado pareamento devido ao delineamento do estudo (série de casos)
<b>3. Exposição</b>		
<b>3.1 – Determinação da exposição</b>	Alto	Auto relatório escrito ou registro médico apenas (registro em prontuário)
<b>3.2 - Mesmo método de determinação para casos e controles</b>	Não se aplica	Não foi realizado pareamento devido ao delineamento do estudo (série de casos)
<b>3.3 – Taxa de não resposta</b>	Alto	Não apresenta declaração sobre perda de seguimento
<b>4. Outros vieses</b>	Não determina o número de pacientes por quimioterápicos extravasados	

## Apêndice 4 – Relação dos estudos excluídos após leitura na íntegra

Número/autor(es)//ano/título	Dados da publicação	Motivo de exclusão	Observações
<p><b>1. Adami et al 2005</b></p> <p><i>Risk management of extravasation of cytostatic drugs at the Adult Chemotherapy Outpatient Clinic of a university hospital</i></p>	J Clin Nurs	Dados incompletos	<p>Dois grupos ("vesicantes" e "irritantes"), sem discriminação de subgrupos por quimioterápico. Não relaciona o desfecho ao subgrupo ou quimioterápico extravasado (desfechos descritos para todos os quimioterápicos, sem discriminação por medicamento ou grupo e: antraciclinas).</p> <p>Não permite determinar subgrupos da população para intervenção "compressa fria"</p>
<p><b>2. Angel 1995</b></p> <p><i>Current controversies in chemotherapy administration</i></p>	J Intraven Nurs.	Delineamento não desejado	Revisão não sistemática da literatura
<p><b>3. Anonimo 2009</b></p> <p><i>Dexrazoxane: new indication. Anthracycline extravasation: continue using dimethyl sulfoxide</i></p>	Prescrire Int.	Delineamento não desejado	Opinião de especialista
<p><b>4. Ascherman et al 2000</b></p> <p><i>Docetaxel (Taxotere) extravasation: a report of five cases with treatment recommendations</i></p>	Ann Plast Surg.	Não aborda estratégias de manejo clínico de extravasamento de antineoplásicos vesicantes	Relativo apenas a antineoplásico irritante
<p><b>5. Bahyrycz 2012</b></p> <p><i>Current guidelines for prevention and management of chemotherapy extravasation</i></p>	Przegld Lekarski	Idioma não dominado	

<b>6. Banerjee 1987</b> <i>Cancer chemotherapy agent-induced perivenous extravasation</i>	Postgrad Med J.	Delineamento não desejado	Revisão não sistemática da literatura
<b>7. Bartal 2011</b> <i>Introduction of a clinical protocol for extravasation at the National Institute of Oncology Budapest Hungary</i>	Magy Onkol.	Idioma não dominado	
<b>8. Beason 1990</b> <i>Antineoplastic vesicant extravasation</i>	J Intraven Nurs.	Delineamento não desejado	Revisão não sistemática da literatura
<b>9. Berghmans 1995</b> <i>Paclitaxel-induced cutaneous toxicity</i>	Support Care Cancer	Delineamento não desejado	Relato de caso
<b>10. Bernabeu-Martínez 2018</b> <i>Guidelines for safe handling of hazardous drugs A systematic review</i>	Plos One	Não aborda estratégias de manejo clínico de extravasamento de antineoplásicos vesicantes	Diretriz de conduta
<b>11. Bertelli 1993</b> <i>Dimethylsulphoxide and cooling after extravasation of antitumour agents</i>	Lancet.	Dados possivelmente repetidos pelo autor em outro estudo	Estudo excluído por possivelmente apresentar os mesmos dados de Bertelli 1995
<b>12. Bicher 1995</b> <i>Infusion site soft-tissue injury after paclitaxel administration</i>	Cancer	Dados incompletos	Não relaciona intervenção e desfecho. Não é possível distinguir estratégias de manejo para extravasamento de outras complicações locais, nem os desfechos para cada complicação/ intervenção.

**13. Bingham e Dooley 1998**

*Extra-extravasation treatment record database A database to record and review cytotoxic drug extravasation events*

Aust

J

Hosp Pharm.

Delineamento não desejado

Survey

**14. Bonnetblanc et al 1996**

Treatment of accidental extravasation of antitumor agents with dimethylsulfoxide and alphotocopherole

Ann Dermatol Venereol

Dados incompletos

Descrição não permite identificar qual o quimioterápico extravasado nem relaciona o desfecho ao agente extravasado.

**15. Boschi 2012**

*Infusion site soft-tissue injury after paclitaxel administration*

Pediatric Reports

Delineamento não desejado

Revisão não sistemática da literatura

**16. Boulanger 2015**

*Management of the extravasation of anti-neoplastic agentes*

Support Care Cancer

Delineamento não desejado

Diretriz de conduta

**17. Boyle 1995**

*Vesicant extravasation myths and realities*

Oncol Nurs Forum

Delineamento não desejado

Revisão não sistemática da literatura

**18. Bozkurt 2003**

*Intrathoracic Extravasation of Antineoplastic Agents Case report and systematic review*

Am J Clin Oncol.

Delineamento não desejado

Relato de caso

**19. Broadbent 1985**

*Adriamycin and soft tissue injury*

N Z Med J.

Delineamento não desejado

Relato de caso

<b>20. Cabrera 1986</b> <i>Lesões por extravasamento de quimioterápicos prevenção e conduta</i>	Acta Oncol Bras	Não aborda estratégias de manejo clínico de extravasamento de antineoplásicos vesicantes	
<b>21. Cabriales 1998</b> <i>Extravasation of liposomal daunorubicin in patients with AIDS-associated Kaposi's sarcoma: a report of four cases</i>	Oncol Nurs Forum	Delineamento não desejado	Relato de caso
<b>22. Conde-Estévez 2012</b> <i>Treatment of anthracycline extravasations using dexrazoxane</i>	Farm Hosp	Delineamento não desejado	Revisão sistemática da literatura
<b>23. Conde-Estévez 2014</b> <i>Treatment of anthracycline extravasations using dexrazoxane</i>	Clin Transl Oncol	Delineamento não desejado	Revisão não sistemática da literatura
<b>24. de Lemos 2005</b> <i>Management of extravasation of oxaliplatin</i>	J Oncol	Não aborda estratégias de manejo clínico de extravasamento de antineoplásicos vesicantes	Relativo apenas a antineoplásico irritante
<b>25. de Wit 2013</b> <i>Management of cytotoxic extravasation - ASORS expert opinion for diagnosis prevention and treatment</i>	Onkologie	Delineamento não desejado	Diretriz de conduta
<b>26. DeDea 2011</b>	JAAPA.	Delineamento não desejado	Revisão não sistemática da literatura

*How should extravasation injuries be treated*

**27. Doellman 2009**

*Infiltration and extravasation update on prevention and management*

J Infus Nurs

Delineamento não desejado

Revisão não sistemática da literatura

**28. Dorr 1990**

*Antidotes to vesicant chemotherapy extravasations*

Blood Rev.

Delineamento não desejado

Revisão não sistemática da literatura

**29. Dougherty 2008**

*IV therapy recognizing the differences between infiltration and extravasation*

Br J Nurs.

Delineamento não desejado

Revisão não sistemática da literatura

**30. Drake 2012**

*BET 3 emergency management of anthracycline extravasation*

Emerg Med J.

Delineamento não desejado

Revisão sistemática da literatura

**31. Ener 2004**

*Extravasation of systemic hemato-oncological therapies*

Ann Oncol.

Delineamento não desejado

Revisão não sistemática da literatura

**32. Eons 2007**

*Extravasation guidelines 2007 Implementation Toolkit*

<http://www.cancernurse.eu/documents/EONSClinicalGuidelinesSection6-en.pdf>

Delineamento não desejado

Diretriz de conduta

**33. Fenchel 2001**

Wien Med Wochenschr.

Idioma não dominado

*Cytostatic drug extravasation--are there new recommendations for therapeutic management?*

**34. Fontaine et al 2012**

*Savene® (dexrazoxane) use in clinical practice*

Support Care Cancer

Delineamento não desejado

Survey

**35. Fortuna 2014**

*Guidelines for treatment of anticancer drugs extravasation and statistically review of all documented cases of extravasation during the period 2010–2013*

Eur J Hosp Pharm

Dados incompletos

Não descreve desfecho

**36. Friedhoffer 1988**

*Treatment of cutaneous ulcerations caused by adriamycin extravasation*

Rev Paul Med

Não aborda estratégias de manejo clínico de extravasamento de antineoplásicos vesicantes

Manejo cirúrgico

**37. Gonzalez 2013**

*Chemotherapy Extravasations Prevention Identification Management and Documentation*

Clin J Oncol Nurs.

Delineamento não desejado

Revisão não sistemática da literatura

**38. Goolsby 2006**

*Extravasation of chemotherapeutic agents prevention and treatment*

Semin Oncol

Delineamento não desejado

Revisão não sistemática da literatura

**39. Goossens 2013**

*Extravasation due to access of a fully rotated implantable port*

Support Care Cancer

Delineamento não desejado

Relato de caso

<b>40. Hannon 2011</b> <i>Extravasation injuries</i>	J Hand Surg	Delineamento não desejado	Revisão não sistemática da literatura
<b>41. Harrold 2015</b> <i>The management of cytotoxic chemotherapy extravasation a systematic review of the literature to evaluate the evidence underpinning contemporary practice</i>	Eur J Cancer Care (Engl).	Delineamento não desejado	Revisão sistemática da literatura
<b>42. Hasinoff 2008</b> <i>The use of dexrazoxane for the prevention of anthracycline extravasation injury</i>	Expert Opin. Investig. Drugs	Delineamento não desejado	Revisão não sistemática da literatura
<b>43. Heckler 1989</b> <i>Current thoughts on extravasation injuries</i>	Clin Plast Surg	Delineamento não desejado	Revisão não sistemática da literatura
<b>44. Herrera 1989</b> <i>DMSO and extravasation of mitomycin</i>	Oncol Nurs Forum	Delineamento não desejado	Relato de caso
<b>45. Hooke 2005</b> <i>Clinical nurse specialist and evidence-based practice managing anthracycline extravasation</i>	J Pediatr Oncol Nurs	Delineamento não desejado	Revisão não sistemática da literatura
<b>46. Jacobson 2009</b> <i>American Society of Clinical Oncology Nursing Society</i>	Oncol Nurs Forum	Delineamento não desejado	Diretriz de conduta

*chemotherapy administration safety standards*

**47. Jordan 2005**

*Extravasation of chemotherapeutic agents Prevention and therapy*

Dtsch Med Wochenschr

Delineamento não desejado

Revisão não sistemática da literatura

**48. Madhavan 1995**

*Lack of Vesicant Injury Following Extravasation of Liposomal Doxorubicin*

J Natl Cancer Inst.

Não aborda estratégias de manejo clínico de extravasamento de antineoplásicos vesicantes

**49. Kane 2008**

*Dexrazoxane (Totect) FDA review and approval for the treatment of accidental extravasation following intravenous anthracycline chemotherapy*

Oncologist.

Delineamento não desejado

Revisão não sistemática da literatura

**50. Kassner 2000**

*Evaluation and treatment of chemotherapy extravasation injuries*

J Pediatr Oncol Nurs

Delineamento não desejado

Revisão não sistemática da literatura

**51. Keenan 1998**

*Reader seeks clarification on the role of glucocorticoids and sodium bicarbonate*

Oncol Nurs Forum

Delineamento não desejado

Opinião de especialista

**52. Khan 2002**

*Reducing the Morbidity From Extravasation injuries*

Ann Plast Surg

Não aborda estratégias de manejo clínico de extravasamento de antineoplásicos vesicantes

Manejo cirúrgico

<b>53. Kolaric 1988</b> <i>Prevention of extravasation necroses following intravenous cytostatic therapy: Results of an open pilot study</i>	Onkologie	Não aborda estratégias de manejo clínico de extravasamento de antineoplásicos vesicantes	Manejo de lesões já ulceradas
<b>54. Kreidieh 2016</b> <i>Overview prevention and management of chemotherapy extravasation</i>	World J Clin Oncol.	Delineamento não desejado	Revisão não sistemática da literatura
<b>55. Kretzschmar 2003</b> <i>Extravasations of oxaliplatin</i>	J Clin Oncol.	Delineamento não desejado	Relato de caso
<b>56. Langer 2009</b> <i>Anthracycline extravasation a comprehensive review of experimental and clinical treatments</i>	Tumori	Delineamento não desejado	Revisão não sistemática da literatura
<b>57. Langer 2010</b> <i>Extravasation Of Chemotherapy</i>	Curr Oncol Rep	Delineamento não desejado	Revisão não sistemática da literatura
<b>58. Langer 2014</b> <i>Dexrazoxane for the treatment of chemotherapy-related side effects</i>	Cancer Manag Res	Delineamento não desejado	Revisão não sistemática da literatura
<b>59. Langstein et al 2002</b> <i>Retrospective Study of the Management of Chemotherapeutic Extravasation Injury</i>	Ann Plast Surg	Dados incompletos	Não relata desfecho por subgrupo/intervenção.

<b>60. Larson 1982</b> <i>Treatment of tissue extravasation by antitumor agents</i>	Cancer	Dados possivelmente repetidos pelo autor em outro estudo	Estudo excluído por possivelmente apresentar os mesmos dados de Larson 1984
<b>61. Larson et al 1985</b> <i>What is the appropriate management of tissue extravasation by antitumor agents?</i>	Plast Reconstr Surg.	Dados incompletos	Não relaciona o desfecho ao subgrupo ou quimioterápico extravasado.
<b>62. Larson 1990</b> <i>Alterations in wound healing secondary to infusion injury</i>	Clin Plast Surg	Delineamento não desejado	Revisão não sistemática da literatura
<b>63. Manasek 2016</b> <i>Extravasation of Cytostatic Drugs - Prevention and Best Practices</i>	Klin Onkol	Idioma não dominado	
<b>64. Maslovsky 2007</b> <i>Extravasation injury as a result of VAD chemotherapy</i>	J Wound Ostomy Continence Nurs	Delineamento não desejado	Relato de caso
<b>65. Masoorli 2003</b> <i>Extravasation injuries associated with the use of central vascular access devices</i>	J Vasc Access Devices.	Delineamento não desejado	Relato de caso
<b>66. Mendes 2013</b> <i>Extravasation of vinca alkaloids: development of an action algorithm for quick and effective treatment</i>	Support Care Cancer	Não aborda estratégias de manejo clínico de extravasamento de antineoplásicos vesicantes	Relato de experiência de construção de algoritmo

<p><b>67. Molasferrer 2015</b> <i>Level of adherence to an extravasation protocol over 10 years in a tertiary care hospital</i></p>	<p>Clin J Oncol Nurs</p>	<p>Não aborda estratégias de manejo clínico de extravasamento de antineoplásicos vesicantes</p>	<p>Avalia adesão da equipe ao protocolo e não estratégias de manejo</p>
<p><b>68. Muthuramalingam et al 2013</b> <i>Dexrazoxane efficacy for anthracycline extravasation: use in UK clinical practice</i></p>	<p>Int J Clin Pract</p>	<p>Delineamento não desejado</p>	<p>Survey</p>
<p><b>69. Nogler-Semenitz 2004</b> <i>Extravasation of cytotoxic agents</i></p>	<p>Wien Klin Wochenschr.</p>	<p>Delineamento não desejado</p>	<p>Revisão não sistemática da literatura</p>
<p><b>70. Ojeda 2010</b> <i>Extravasation of Vincristine</i></p>	<p>Actas Dermosifiliogr.</p>	<p>Delineamento não desejado</p>	<p>Relato de caso</p>
<p><b>71. Olver 1988</b> <i>The optimal management of cytotoxic-drug extravasation solving the burning question.</i></p>	<p>Medical Journal of Australia</p>	<p>Delineamento não desejado</p>	<p>Revisão não sistemática da literatura</p>
<p><b>72. Onesti 2011</b> <i>Use of Integra® dermal substitute in the treatment of complex wounds caused by antineoplastic extravasation injury</i></p>	<p>J Plast Reconstr Aesthet Surg.</p>	<p>Não aborda estratégias de manejo clínico de extravasamento de antineoplásicos vesicantes</p>	<p>Manejo cirúrgico</p>
<p><b>73. Parran 2000</b></p>	<p>Oncol Nurs Forum</p>	<p>Delineamento não desejado</p>	<p>Opinião de especialista</p>

*Reader looking for guidelines policies on continuous infusion vesicants for assessments*

**74. Pérez Fidalgo et al 2012**

*Management of chemotherapy extravasation ESMO-EONS clinical practice guidelines*

Eur J Oncol Nurs.

Delineamento não desejado

Diretriz de conduta

**75. Piko 2011**

*Extravasation of cytostatic drugs*

Magy Onkol.

Idioma não dominado

**76. Pluschnig et al 2015**

*Outcome of chemotherapy extravasation in a large patient series using a standardised management protocol*

Support Care Cancer

Dados incompletos

Não relata desfecho por subgrupo/intervenção.

**77. Pluschnig 2016**

*Extravasation emergencies state-of-the-art management and progress in clinical research*

Memo.

Delineamento não desejado

Revisão não sistemática da literatura

**78. Rauh 2004**

*Treatment of perivascular extravasation of cytostatic agents*

MMW-Fortschritte der Medizin

Idioma não dominado

**79. Raymond 1995**

*Extravasation of paclitaxel Taxol*

Rev Med Interne.

Delineamento não desejado

Relato de caso

<b>80. Reeves 2007</b> <i>Management of anthracycline extravasation injuries</i>	Ann Pharmacother.	Delineamento não desejado	Revisão não sistemática da literatura
<b>81. Roe 2011</b> <i>Anthracycline extravasations prevention and management</i>	Br J Nurs.	Delineamento não desejado	Revisão não sistemática da literatura
<b>82. Roth 2003</b> <i>Extravasation injuries of peripheral veins a basis for litigation</i>	J Vasc Access Devices.	Delineamento não desejado	Revisão não sistemática da literatura
<b>83. San Angel 1995</b> <i>Current controversies in chemotherapy administration</i>	J Intraven Nurs	Delineamento não desejado	Revisão não sistemática da literatura
<b>84. Schulmeister 2000</b> <i>Chemotherapy extravasation from implanted ports</i>	Oncol Nurs Forum	Não aborda estratégias de manejo clínico de extravasamento de antineoplásicos vesicantes	Revisão de literatura sobre causas de extravasamento em cateter venoso central totalmente implantável
<b>85. Schulmeister 2007</b> <i>Extravasation management</i>	Semin Oncol Nurs.	Delineamento não desejado	Revisão não sistemática da literatura
<b>86. Schulmeister 2007</b> <i>Totect a new agent for treating anthracycline extravasation</i>	Clin J Oncol Nurs	Delineamento não desejado	Revisão não sistemática da literatura
<b>87. Schulmeister 2008</b> <i>Managing vesicant extravasations</i>	Oncologist.	Delineamento não desejado	Revisão não sistemática da literatura

**88. Schulmeister 2009**

*Vesicant chemotherapy -- the management of extravasation*

Cancer nursing practice

Delineamento não desejado

Revisão não sistemática da literatura

**89. Schulmeister 2009**

*Vesicant chemotherapy extravasation antidotes and treatments*

Clin J Oncol Nurs

Delineamento não desejado

Revisão não sistemática da literatura

**90. Schulmeister 2010**

*Preventing and managing vesicant chemotherapy extravasations*

J Support Oncol.

Delineamento não desejado

Revisão não sistemática da literatura

**91. Schulmeister 2011**

*Extravasation management clinical update*

Semin Oncol Nurs.

Delineamento não desejado

Revisão não sistemática da literatura

**92. Scuderi 1994**

*Antitumor agents extravasation management and surgical treatment*

Ann Plast Surg.

Não aborda estratégias de manejo clínico de extravasamento de antineoplásicos vesicantes

Manejo cirúrgico

**93. Shamseddine 1998**

*Granulocyte macrophage-colony stimulating factor for treatment of chemotherapy extravasation*

Eur J Gynaecol Oncol.

Delineamento não desejado

Relato de caso

**94. Shaw 1988**

*Use of silver sulphadiazine cream for burns caused by cytotoxic-drug extravasation*

Med J Aust.

Delineamento não desejado

Relato de caso

**95. Siebeneck 2008**

*Extravasation of Yttrium-90Ibritumumab Tiuxetan a case study*

Clin J Oncol Nurs

Delineamento não desejado

Relato de caso

**96. Stanford 2003**

*A review of clinical experience with paclitaxel extravasations*

Support Care Cancer

Delineamento não desejado

Revisão não sistemática da literatura

**97. Vacca et al 2013**

*Vesicant extravasation*

Nursing.

Delineamento não desejado

Revisão não sistemática da literatura

**98. Vidall et al, 2013**

*Dexrazoxane a management option for anthracycline extravasations*

Br J Nurs.

Delineamento não desejado

Revisão não sistemática da literatura

**99. Wengström et al 2008**

*European Oncology Nursing Society extravasation guidelines*

Eur J Oncol Nurs.

Delineamento não desejado

Diretriz de conduta

**100. Wickham 2006**

*Vesicant extravasation part II Evidence-based management and continuing controversies*

Eur J Oncol Nurs.

Delineamento não desejado

Revisão não sistemática da literatura