

Anticorpos monoclonais no tratamento oncológico: revisão de literatura para o atendimento ao paciente e manejo das reações infusionais

Monoclonal antibodies as oncological treatment: literature review for cancer patient service and management of infusion reactions

Ricardo Vinícius Bruneto¹; Gabriela Nunes de Arruda¹; Kaline Terra Fernandes¹; Felipe Colombelli Pacca¹; Tamara Veiga Faria¹

RESUMO

Introdução: Este estudo pretende analisar as diferenças entre anticorpos monoclonais, suas indicações em oncologia e os desafios do manejo profissional de suas reações à infusão. **Objetivos:** Identificar, na literatura, como manejar reações infusionais relacionadas aos anticorpos monoclonais; descrever protocolo de conduta para atendimento a reação infusional; identificar os anticorpos monoclonais de maior ocorrência de reações infusionais. **Métodos:** Trata-se de uma revisão de literatura sistematizada realizada nos bancos de dados Bireme, PubMed, Web of Science, Scopus, Cinahl e Embase, no período de 2011 a 2017, com os descritores “anticorpos monoclonais”, “protocolo de manejo”, “reações infusionais”, “tratamento oncológico”. **Resultados:** As reações são descritas com risco maior e frequente durante a primeira exposição a droga. Os pacientes que recebem pré-medicação intravenosa com glicocorticoide tem redução nas reações. A maioria dos pacientes tolera bem as infusões subsequentes com uso de pré-medicação. Idade avançada, mau prognóstico da doença, obesidade e ausência profilaxia com corticoide são fatores de risco para se ter uma reação. O protocolo de manejo da reação infusional inclui: (i) explicar o procedimento para o paciente; (ii) educar o paciente sobre o regime de tratamento e criar o “auto monitoramento”; (iii) garantir que todos os funcionários saibam dos pacientes que estão recebendo a primeira infusão e os riscos relacionados; (vi) realizar a infusão em uma sala com equipamentos de reanimação; (v) avaliação padronizada dos pacientes, destacando-se os fatores de risco para reações infusionais que podem piorar o resultado; (vi) utilizar a menor dosagem da droga e a menor taxa de infusão; (vii) iniciar pré-medicação intravenosa com glicocorticoide; (viii) administrar analgésico/anti-histamínico; (ix) avaliar o paciente a cada 15 minutos. **Conclusão:** É de extrema importância que todos os profissionais saibam reconhecer uma reação infusional e como manejá-la dessa forma, o protocolo de manejo trará qualidade a assistência ao paciente. Adicionado a isso, o próprio paciente deve ser educado sobre, para identificar alterações durante a infusão.

Palavras-Chave: Oncologia integrativa; Protocolos antineoplásicos; Infusão parenteral; Esquema de medicação; Terapia de alvo molecular.

ABSTRACT

Introduction: This study aims to analyse differences among monoclonal antibodies, their oncological indications, and challenges of professional management of their infusion reactions. **Objective:** To identify, based on the literature, how to manage infusion reactions related to monoclonal antibodies; describe a care protocol for infusion reaction; identify monoclonal antibodies that have higher incidence of infusion reactions. **Methods:** A systematic review of the literature was done based on the Bireme, PubMed, Web of Science, Scopus, Cinahl, and Embase databases, covering papers published from 2011 to 2017, using the keywords: monoclonal antibodies, care protocol, infusion reactions, and oncological treatment. **Results:** The reactions are described with greater risk during the first exposure to drug. Patients receiving intravenous pre-medication with glucocorticoids have less probability of reactions. Most patients have a remarkable tolerance about subsequent infusions using pre-medication. Advanced age, poor prognosis, obesity, and absence of corticosteroid prophylaxis are risk factors for having a reaction. Care protocol of infusion reaction includes: (i) explain procedure to the patient; (ii) inform patients about the treatment and stimulate the “self-monitoring”; (iii) ensure all employees know which patients are receiving their first infusion and the associated risks; (iv) perform infusion in a room with resuscitation equipment; (v) standardized patient evaluation, highlighting risk factors for infusion reactions that may get worse results; (vi) use the lowest dosage of the drug and the lowest infusion rate; (vii) start intravenous pre-medication with glucocorticoids; (viii) administrate analgesic/antihistamine drugs; (ix) evaluate the patient every 15 minutes. **Conclusion:** It is extremely important that all professionals know how to recognize an infusion reaction and how to manage it. Therefore, this protocol can improve patient care. In addition, the patient himself should be informed how to identify alterations during the infusion.

Keywords: Integrative oncology; Antineoplastic protocols; Infusions, parenteral; Drug administration schedule; Molecular targeted therapy.

Contribuição dos autores:

RVB busca bibliográfica, análise dos dados, tabulação e elaboração do manuscrito. GNA busca bibliográfica, análise dos dados, tabulação e redação do manuscrito. KTF análise dos dados e redação do manuscrito. FCP orientação do projeto, elaboração e escrita do manuscrito. TVF orientação do projeto, discussão dos achados, etapas de execução e elaboração do manuscrito.

Contato para correspondência:

Tamara Veiga Faria

E-mail:

tamaraveiga@yahoo.com.br

Conflito de interesses:

Não

Recebido:

12/11/2018

13/12/2019



INTRODUÇÃO

Nos últimos anos, na área oncológica, muitas pesquisas visando à identificação de alvos específicos foram desenvolvidas, resultando no desenvolvimento de vários agentes antitumorais. Destacam-se, dentre esses, os anticorpos monoclonais (mAb)¹. Os mAbs são produtos à base de imunoglobulinas modificadas e das subclasses IgG (imunoglobulina tipo G) ou IgM (imunoglobulina tipo M)¹, que exercem um efeito específico e controlado sobre um determinado alvo². Uma vez selecionado o alvo específico, é possível atingir apenas as células tumorais, por isso essa terapêutica promissora tende a acarretar menos eventos adversos e aumentar a sobrevida do paciente oncológico¹. Eles atingem sua eficácia por meio de três mecanismos: (i) ligação específica ao alvo para promover ou suprimir um importante efeito biológico; (ii) interação com os receptores da superfície celular, conduzindo a funções efetoras mediadas pelo sistema imunológico; (iii) e deposição de proteínas do sistema complemento entre o mAbs e o alvo, com subsequente ativação da citotoxicidade³.

Embora bem tolerados, os mAbs podem ter efeitos adversos associados, como resultado da promoção, ou inibição, da atividade da molécula no tecido-alvo, ou devido a interações dos mAbs com moléculas de outros tecidos⁴. Podem estar associados a reações como: febre, calafrios, tremor, náuseas, dor de cabeça, astenia, prurido⁵. Acrescentam-se a isso as reações de hipersensibilidade, ansiedade, diarreia, dispneia, rubor e *rash* cutâneo causada pela administração contínua, que varia conforme a droga utilizada⁶.

Essas terapias-alvo podem ser utilizadas via monoterapia ou em combinação com a quimioterapia e radioterapia. Mesmo consideradas de alto custo, são terapias em oncologia que podem trazer benefícios clínicos e econômicos ao tratamento, pois, além das vantagens em termos de eficácia, evitam a utilização de outras terapias ineficazes, podem minimizar o surgimento de eventos adversos e, eventualmente, modificam a qualidade de vida e aumentam a sobrevida do paciente⁷.

Devido à ampla utilização dos mAbs na clínica oncológica e ao impacto dos seus efeitos colaterais, faz-se necessário uma análise das reações infusionais, suas condutas no atendimento ao paciente oncológico e a definição do manejo das reações infusionais. Nesse contexto, o objetivo do presente estudo foi realizar uma revisão sistemática da literatura sobre o uso dos anticorpos monoclonais no tratamento oncológico.

MÉTODOS

Trata-se de uma revisão sistemática da literatura realizada nos bancos de dados *Bireme*, *PubMed*, *Web of Science*, *Scopus*, *Cinahl* e *Embase*, no período de 2011 a 2017, com os descritores "anticorpos monoclonais", "protocolo manejo", "reações infusionais", "tratamento oncológico".

Foram incluídos no estudo bibliográfico artigos relacionados ao tratamento oncológico com anticorpos monoclonais e eventos adversos, além de artigos sobre cuidados com reações adversas e foram excluídos os artigos sobre imunoterapia com mAbs para tratamento de doenças autoimunes.

RESULTADOS DA SELEÇÃO

Foram selecionados um total 38 artigos científicos sendo que 12 deles foram excluídos e 26 permaneceram para análise. As fontes bibliográficas selecionadas foram publicadas, em sua maioria, em 2013 (23,07%) e 2015 (26,9%), seguidos por 2014 (19,2%), 2012 (19,2%), 2016 (11,5%) e 2011 (3,8%), demonstrando que o tema de pesquisa é recente e pouco discutido nas áreas médicas. Em geral, os anticorpos

que correspondem aos alvos dos estudos são o Obinutuzumab^{3,5, 8-12} (26,9%), seguido pelo Rituximab^{9,11,13-15} (19,2%), Bevacizumab¹⁶⁻¹⁷ (7,6%), Daratumumab^{4,18} (7,6%), Cetuximab¹⁹⁻²⁰ (7,6%), Trastuzumab²¹ (3,8%), Ipilimumab²²(3,8%), Ocrelizumab²³ (3,8%), Brentuximab²⁴ (3,8%) e Ingatuzumab²⁵ (3,8%).

Os níveis de evidência foram analisados de acordo com *Level of Scientific Evidence by Type of Study*. Identificou-se que a maioria dos artigos analisados são de nível de evidência 1b (23.07%), seguidos por nível 4 (15.38%), 2a (15.38%), 5 (11.53%), 2b (11.53%), 1a (7.6%), 3a (7.6%), e 3b (7.6%). Assim, identificou-se a necessidade de estudos clínicos que possam contribuir para a prática profissional de um centro de infusão.

Há, também, estudos nos quais não é pesquisado um mAb específico, apenas as medidas gerais para a terapia com os mesmos. Nesses, o alvo da pesquisa é a qualificação e capacitação dos profissionais de saúde para utilização dos mAbs e a estrutura necessária nos centros que utilizam essa terapêutica²⁶⁻²⁷.

CONTEÚDO DA REVISÃO

Para as análises, os artigos foram divididos em mAb com maior (>40%) e menor probabilidade (<40%) de o paciente apresentar reação infusional (Tabela 1).

Dentre as referências bibliográficas do tema, o tipo de estudo predominante é o prospectivo (30,7%)^{4,8,9,13,18,28,5}. Foram revisados, também, estudos retrospectivos (26,9%)^{3,14,16,17,21} e, em menor número, os estudos de coorte (19,2%)^{5, 12, 22, 25}, relatos de caso^{19,20,24} (11,5%), revisão bibliográfica^{11,26} (7,6%), estudo caso-controle²³ (3,8%).

Mecanismo de ação dos mAbs de maior utilização em oncologia

Rituximab

O Rituximab é um mAb quimérico que se liga, especificamente, ao antígeno CD20 das células B (normais e em células tumorais em pacientes com linfoma não-Hodgkin de célula B e da leucemia linfocítica crônica) e ativa reações imunológicas que mediarão a lise da célula B. Os possíveis mecanismos são citotoxicidade complemento-dependente (CDC), citotoxicidade celular anticorpo-dependente (ADCC) e indução de apoptose¹³. Linfoma não-Hodgkin de células B, leucemia linfocítica crônica, artrite reumatoide, psoríase representam suas indicações atuais^{13-15, 28}.

Bevacizumab

O Bevacizumab é um mAb humanizado que se liga ao fator de crescimento do endotélio vascular (VEGF), principal fator envolvido na angiogênese. Possui sua ação inibindo a ligação do VEGF aos seus receptores [Flt-1 (VEGFR-1) e KDR (VEGFR-2)], na superfície das células endoteliais. Assim, ocorre a neutralização da atividade biológica do VEGF, diminuindo a vascularização tumoral, inibindo a formação de novos vasos e, conseqüentemente, regredindo o crescimento tumoral¹⁷. É indicado para câncer colorretal, câncer renal e glioblastoma¹⁷.

Cetuximab

Anticorpo IgG1 monoclonal quimérico direcionado especificamente ao receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR). As vias de sinalização do EGFR estão envolvidas no controle da sobrevivência celular, progressão do ciclo celular, angiogênese, migração celular e invasão/metástase celular²⁰. É indicado para câncer colorretal metastático e carcinoma de células escamosas de cabeça e pescoço.¹⁹

Tabela 1. Descrição de mAb e sua probabilidade de reação infusional.

mAb	Receptor de ação	% Ocorrência reação infusional	Outras manifestações clínicas
Rituximab ¹³⁻¹⁴	Receptor CD20 nos Linfócitos B	32-77%	calafrios, febre, náuseas, hipotensão, <i>rash</i> , angioedema, dispnéia
Obinutuzumab ^{3,9}	Anti-CD20	74-92%	febre, neutropenia, leucopenia, cefaleia, tosse, astenia, trombocitopenia, anemia, enzimas hepáticas elevadas
Trastuzumab ²¹	HER2	16,20%	vômitos, febre, toxicidade cardíaca e pulmonar
Daratumumab ¹⁸	CD38	63%	fadiga, rinite alérgica, pirexia, nasofaringite, tosse, neutropenia, pneumonia, trombocitopenia, leucopenia, anemia, hiperglicemia
Brentuximab ²⁴	CD30	1%	prurido; eritema; dispnéia; febre
Bevacizumab ^{16,17}	VEGF-A	1,6-1,8%	proteinúria e hipertensão
Ocrelizumab ²³	CD20	23%	prurido, cefaleia, hipertensão
Ipilimumab ²²	CTLA4	2,2-5,8%*	rubor facial, dispnéia, náusea, febre, hipotensão, prurido, tremores, mal-estar, diarreia, enterocolite, <i>rash</i> cutâneo e dermatite
Cetuximab ¹⁹	EGFR	25%	<i>rash</i> cutâneo, fadiga, mal-estar, náuseas, calafrios, urticária, hipotensão, vômitos, estridor broncoespasmos

*Dose e infusão dependente. Na administração em 90 minutos e dose de 10 mg/kg, a incidência e reação infusional atingem um valor de 4,3%, quando a dose utilizada é 3 mg/kg o valor é de 2,2%. Entretanto, quando infundido em 30 minutos, dose de 3 mg/kg, a incidência passa para 5,8%.

Obinutuzumab

Obinutuzumab é um mAb humanizado de imunoglobulina G1 tipo II anti-CD20 que promove o aumento da morte celular direta e diminui a ativação do complemento^{3,8,9}. É principalmente indicado para leucemia linfocítica crônica, linfoma não-Hodgkin e doenças hematológicas CD20 positivas⁵.

Trastuzumab

Foi o primeiro mAb aprovado pelo *Food and Drug Administration* (FDA) para tratamento de tumores sólidos. Sua função é dirigida contra o domínio extracelular do HER2 e é efetivo em pacientes que possuem a superexpressão patológica desse receptor. Mesmo sendo um medicamento estudado para outros sítios, o câncer de mama continua como sua principal indicação²¹.

Ipilimumab

Trata-se de um mAb que atua na ativação do sistema imunológico por meio da ligação ao CTLA-4 e, assim, ocorre o bloqueio de sua interação com os seus ligantes CD80 ou CD86 nas células que apresentam antígeno (APCs). Consequentemente, ocorre a ativação e proliferação das células T que, ao serem prolongadas, aumentam a resposta imune antitumoral. É indicado para melanoma metastático.^{29,30}

Avaliação dos riscos, prevenção e manejo das reações infusionais
Considerando a literatura disponível sobre o tema estudado, é possível criar uma relação entre o mAb e algumas características (Quadro 1), além de utilizar essas informações como indicativo de alertas às reações infusionais.

Observa-se que o risco de reação infusional é aumentado com a carga de células tumorais do paciente, ou seja, quanto maior a quantidade de células tumorais maior a chance de reação infusional a qual poderá ser graduada como grave ou leve. Esse conceito também se aplica aos tumores de estágio IV.

Ainda nesse mesmo sentido, considerando que o cálculo da dose do medicamento é realizado com base no peso do paciente, é possível inferir que quanto maior o peso do paciente maior será a dose e, consequentemente, maior risco para reação infusional. Assim, o índice de massa corpórea (IMC) acima de 30 deve ser considerado como um sinal de alerta aos profissionais.

Outro fator que pode aumentar o risco de reações infusionais é a não utilização de pré-medicação no período de 30 minutos a uma hora antes do início da administração e a realização da primeira infusão. Ressalta-se que a primeira infusão apresenta um risco de reação infusional comum a todos os mAbs.

Quadro 1. Fatores de risco para uma reação infusional conforme a droga

Droga	Fatores que aumentam o risco de reação infusional
Rituximab ^{3,14,28}	-Alta carga tumoral circulante -Infiltrações pulmonares -Pacientes idosos -Pacientes com leucemia linfocítica crônica -Pacientes com linfoma de células do manto -Doenças cardíacas ou pulmonares pré-existentes
Obinutuzumab ^{4,8}	-Contagem de linfócitos circulantes >25x10 ⁹ /l -Pacientes que anteriormente fizeram o uso de corticoides como pré-medicação para o Rituximab -Neutropenia pronunciada -Trombocitopenia -Esplenomegalia -Doenças respiratórias coexistentes -Alta expressão de CD20 -Trissomia 12
Trastuzumab ²¹	-Não fazer o uso de pré-medicação -Obesos (IMC ≥ 30) -Câncer de mama com estágio IV
Brentuximab ²⁴	-Pacientes realizaram previamente transplante de células-tronco alogênicas

Estudos acerca do Obinutuzumab evidenciaram que os pacientes que receberam a primeira infusão apresentaram reação infusional com maior frequência quando comparada aos pacientes nas infusões subsequentes^{4,8}. Durante a primeira administração, ocorre a liberação de citocinas pró-inflamatórias, em particular IL-6 e IL-8, as quais são acompanhadas pela redução das células *natural killers*. Dessa forma, as citocinas pró-inflamatórias poderiam representar estratégias de intervenção para a redução da incidência e gravidade das reações infusionais³.

A manifestação da reação infusional na primeira administração também foi frequente com o uso do Rituximab. Sabe-se ainda que o risco à infusão é maior nos primeiros minutos (de 30 a 120) após o início da administração. Como consequência, recomenda-se que sejam realizadas infusões prolongadas (de 5 a 6 horas, durante a primeira infusão)²⁸. Entretanto, as literaturas sugerem que as infusões rápidas do Rituximab são seguras para os pacientes, principalmente a partir da segunda infusão, podendo usar com segurança o tempo de administração de 60 a 90 minutos^{13,28}.

A substituição do Rituximab pelo Obinutuzumab em pacientes com diagnóstico de linfoma não-Hodgkin já se tornou uma proposta de tratamento uma vez que o último apresentou melhor resposta terapêutica e diminuição do tempo de recidivas⁹. No entanto, foi observado que essa melhora clínica também vem acompanhada de

uma maior taxa a reações infusionais (74% de chance, contra 51% do Rituximab)⁹.

Pacientes com contagem alta de células malignas, doença cardíaca pré-existente, doenças pulmonares e que apresentaram reações graves relacionadas à primeira infusão possuem um alto risco de reações infusionais frente à terapia com Rituximab (Quadro 2)^{8,14}. É recomendado o início da primeira infusão de Rituximab com 50 mg/h e o acréscimo de 50 mg a cada 30 minutos com dose máxima de 400 mg/h. Se o paciente tolerar essa dosagem na primeira infusão, as infusões seguintes poderão ser iniciadas com 100 mg/h nos primeiros 15 minutos, sendo que o restante da dose poderá ser administrada nos próximos 45 minutos (protocolo de 60 minutos totais)^{13,14,31}. Com base nesse protocolo, foram evidenciadas poucas ou quase nenhuma reação infusional^{11,13}. Essa infusão rápida otimiza o tempo de cada paciente e diminui a utilização de recursos no centro de infusão, sendo uma opção viável^{11,13,14,16}.

Embora, em grande parcela dos centros, o padrão de 90 minutos para a velocidade de infusão do Rituximab seja utilizado, os estudos

indicam que a opção mais viável é a utilização do protocolo de 60 minutos^{11,13,14,31}.

Por outro lado, o Trastuzumab foi apontado como um mAb com perfil de segurança bom para o uso terapêutico. Foram encontradas poucas reações à infusão do fármaco (16,2%), sendo que 91% dessas reações ocorreram na primeira infusão e 97% foram de grau 2²¹. A administração segura desse medicamento pode ser feita com até 6 mg/kg, em 30 minutos. Sobre essa terapia, notou-se que IMC elevado e estágio IV do câncer são fatores significantes associados a uma maior taxa de reação infusional (Quadro 2). Foi evidenciado, também, que a pré-medicação, 30 minutos antes da infusão, não só diminui a incidência de reações relacionadas à infusão, como ainda melhora a eficácia terapêutica. Os pacientes que receberam pré-medicação tiveram 0,8% de reação infusional. Em contraste, os que não foram medicados tiveram 5% de reação. A respeito da primeira dose, reações ocorrem mais comumente em pacientes que não foram pré-medicados se comparados aos que foram, constatando-se 19% versus 10%²¹.

O Bevacizumab foi identificado como um mAb por uma amostra pequena de pacientes suscetíveis a reações infusionais. Notou-se, ao contrário dos demais anticorpos discutidos, que seu grupo de risco é composto por pacientes que receberam mais de quatro ciclos do tratamento. Tal fato levou a pesquisas de infusões cada vez mais rápidas do fármaco, das quais foi notado que o menor tempo de infusão não aumenta a chance de reações¹⁷.

A administração do Bevacizumab foi planejada para primeira infusão em 90 minutos e a segunda em 60 minutos e, caso bem toleradas, as infusões seguintes poderiam ocorrer em 30 minutos, na dosagem de 5 mg/kg. Um estudo publicado em 2012 analisou a infusão na dosagem de 0,5 mg/kg/min e evidenciou que essa dosagem não modificou o risco de proteinúria ou hipertensão (as principais reações devido à infusão do Bevacizumab)¹⁷. Notou-se, então, que a adoção da dosagem de 0,5 mg/kg/min, administrados em até 10 minutos, tem um impacto positivo nos gastos e no tempo de tratamento¹⁷.

Em contrapartida, no Daratumumab, a taxa de administração é o que determina a ocorrência de reação infusional. Altas doses e tempo curto de infusão, em geral, não são bem toleradas pelos pacientes, sendo que a maioria das reações ocorrem durante a primeira infusão do medicamento⁴. Sua administração segura seria: semanalmente, nas primeiras oito semanas, com a dosagem de 16 mg/kg; a cada duas semanas, nas 16 semanas seguintes, com 16 mg/kg; e, depois dessas 24 semanas, iniciar mensalmente com a mesma dosagem⁴.

A primeira infusão deve ser diluída em 1000 ml de soro fisiológico (SF) 0,9% estéril, sendo a taxa de infusão na primeira hora de 50 ml/h, podendo se aumentar 50 ml/h nas horas seguintes, respeitando-se o limite máximo de 200 ml/h. A segunda infusão deve ser diluída em 500 ml de SF, na primeira hora 50 ml/h, podendo aumentar para 50 ml/h nas horas seguintes, com o máximo de 200 ml/h. As infusões subsequentes devem ser diluídas em 500 ml de SF, administrando a 100 ml/hora na primeira hora, podendo mudar para 50 ml/h nas horas seguintes. Caso não ocorra relato de reações infusionais na primeira e segunda infusões, é possível reduzir o tempo de infusão para 3,5 horas¹⁸.

Um estudo com o Ipilimumab mostrou que a dosagem conservadora de algumas diretrizes, administrada de 3 ou 10 mg/kg, em 90 minutos, apresenta porcentagens de reações infusionais muito próximas (respectivamente, 2,2% e 4,3%). Demonstrou-se ainda a possibilidade de administração do medicamento em 30 minutos, usando uma taxa de 3 mg/kg. Esse método apontou 5,8% de reações

Quadro 2. Manejo das reações infusionais

Ao paciente ⁸
-Explicar ao paciente sobre o tratamento e suas etapas. Nesse momento, é importante destacar o uso da pré-medicação;
-Informar sobre o que são reações infusionais e como identificá-las;
-Relatar a importância de comunicar imediatamente a enfermeira quando apresentar qualquer sintoma;
-Informar que podem ocorrer reações infusionais tardias e que devem ser relatadas;
-Tranquilizá-lo, pois qualquer medicamento pode trazer riscos. Os riscos são minimizados quando o serviço tem uma equipe de profissionais aptos a manejar a reação infusional.
Médico(a) e Enfermeiro(a) ^{8,13,14,28}
-Entender sobre o mAb a ser administrado;
-Saber sobre a importância de identificar uma reação infusional precocemente e estar apto para isso;
-Documentar se o paciente possui fatores de risco;
-Documentar as comorbidades;
-Documentar o número de infusões anteriores, tempo e taxa;
-Documentar, ao final de cada sessão, se ocorreu eventos adversos, medicação de resgate utilizada, intervenções necessárias, sinais e sintomas apresentados, tempo de resolução dos sintomas e o tempo total da sessão;
-Garantir o uso das pré-medicações adequadas e que sejam administradas em seu tempo indicado;
-Ter conhecimento para analisar as prescrições médicas;
-Monitorar o paciente e estar alerta a possíveis sinais e sintomas relacionadas as reações aos anticorpos;
-Avaliar os sinais vitais de 15 em 15 minutos (temperatura, pressão sanguínea, frequência cardíaca, frequência respiratória), constantemente, nas primeiras 24 horas;
-Saber reconhecer uma reação infusional e ter autonomia e conhecimento para interrompê-la e iniciar hidratação com SF 0,9%;
-Jamais iniciar uma infusão sem garantir que todos os aparelhos para monitoração do paciente estejam em adequado funcionamento, assim como o suporte para atendimento de emergência;
-Toda a equipe deve ser treinada e ter certificação de treinamento e reciclagens.
Pré-medicação ^{18,19,21,22}
-Usar pré-medicação nos pacientes com objetivo de reduzir o número de reações infusionais;
-Administrar a pré-medicação de 30 minutos a uma hora antes de iniciar o mAb;
-Pode-se utilizar:
• Hidrocortisona 100 mg
• Difenidramina 25-30 mg
• Paracetamol 650-1000 mg
• Metilprednisona 100 mg ou equivalente
-Caso ocorram reações infusionais, deve-se descontinuar a infusão e realizar o uso de medicamentos de suporte como epinefrina, oxigênio, e broncodilatadores.

infusionais que, mesmo sendo um pouco maior que a dosagem-padrão, pode ser utilizado²². A pausa da infusão deve ser considerada primordial no manejo da reação e deve ser acrescentada ao uso de medicamentos de resgate como anti-histamínicos ou corticóides. Com pré-medicação adequada, difenidramina ou corticóides, as infusões posteriores às reações infusionais são seguras. As reações observadas, geralmente, ocorrem na segunda infusão e são incomuns na primeira, diferentemente, da observada em outros mAbs como o Rituximab. Pode-se considerar que a primeira dose desempenha papel sensibilizante²².

Nos casos de administração de Cetuximab, se o paciente apresentar reações leves ou moderadas, tais como febre, *rash* e urticária, a infusão deve ser diminuída ou interrompida e os sintomas do paciente devem ser tratados¹⁹. Após o tratamento adequado, pode-se reiniciar as infusões com o monitoramento do paciente. Reações graves são caracterizadas pelo início rápido de broncoespasmos, estridor, rouquidão, náuseas, vômitos, urticária e hipotensão. Nestes casos, faz-se necessário parar a infusão e administrar drogas adequadas como, epinefrina, anti-histamínicos EV, oxigênio e broncodilatadores. Para os pacientes que apresentaram reações graves, não é recomendado uma nova infusão¹⁹.

Entretanto, quando não há outra opção terapêutica ao paciente, a sugestão é diminuir a taxa de infusão e fazer pré-medicação com esteroides. Há relatos indicando que é possível continuar a infusão, mesmo em pacientes graves, desde que estendendo o tempo de administração para seis horas, utilizando diluição salina (1 mg/mL em uma taxa de 1mL/min) e monitoração intensiva¹⁹.

Pacientes que receberam doses elevadas do Obinutuzumab e Ocrelizumab tiveram maior risco de ter uma reação infusional^{5, 23}. Logo, recomenda-se que as dosagens do fármaco na infusão e as pré-medicações sejam avaliadas em cada ciclo de forma que possam ser alteradas de acordo com o paciente a fim de evitar eventos adversos¹¹.

A pré-medicação com hidrocortisona não é indicada no manejo do Obinutuzumab, pois não foi efetivo em reduzir taxas de reação infusional⁸. Geralmente, os pacientes que recebem pré-medicação intravenosa com corticoide, como dexametasona (20 mg) ou metilprednisona (80 mg), observam uma redução nas reações infusionais. Isso deve ser feito uma hora antes do início da infusão. Também devem ser administrados analgésico, antipirético oral (por exemplo, Paracetamol 1000 mg) e anti-histamínicos orais, pelo menos, 30 minutos antes da infusão, com o intuito de reduzir a ocorrência dessas reações^{3, 8, 14, 17, 28, 32}.

Em estudos com o Rituximab, evidenciou-se que, dependendo do grau da reação, é possível manejar as reações com corticóides, anti-histamínicos, inalação com B2-agonista, oxigenoterapia e reposição de fluidos intravenosos¹⁴. Em situações em que sejam diagnosticadas reações graves, como hipotensão severa, pode-se utilizar, também, a Atropina¹⁵. A monitorização do paciente nas primeiras 24 horas seguintes à infusão deve ser realizada^{9, 11, 12}.

Em pesquisas com o Trastuzumab²¹ e Daratumumab¹⁸, foi comprovado que o uso da dexametasona antes da infusão é eficaz para prevenir o índice de reação infusional. Dexametasona e difenidramida também se mostraram eficazes para prevenção de reações com o uso de Ipilimumab²² e Cetuximab¹⁹.

Portanto, a eficácia e não toxicidade desses fármacos dependem de sua manutenção e de administração. A segurança na implementação da administração intravenosa dos mAb se encontra condicionada à estabilidade e compatibilidade dos fármacos. Dessa forma, a ocorrência

de instabilidade e incompatibilidade, geralmente, decorrentes da exposição à luz, temperatura elevada, contato com materiais, diluentes impróprios, ou ainda, armazenamento inadequado, pode afetar adversamente a terapia, causando degradação do fármaco, que pode ficar inativo terapeuticamente e exibir toxicidade importante¹.

A estabilidade dos mAbs se encontra condicionada à manutenção desses agentes sob refrigeração, em baixa temperatura (2° a 8°C), não podendo ser congelados. As frações não utilizadas devem ser descartadas, pois não há adição de preservativos na formulação farmacêutica. A literatura não aponta incompatibilidade dos mAbs, com exceção dos imunoconjugados, com bolsas plásticas de cloreto de polivinil (PVC) ou dispositivos de polietileno. No entanto, a administração simultânea de mAb e de outros fármacos ou soluções é não é recomendável. Dessa forma, a infusão deve ocorrer em via exclusiva¹.

IMPLICAÇÕES AOS PROFISSIONAIS

A descoberta de recursos para a síntese de anticorpos é, indiscutivelmente, um dos grandes feitos da ciência nos últimos tempos. A tecnologia de humanização dos mAbs os direciona ao tratamento de doenças de significativa importância na medicina, como câncer, artrite reumatoide, asma, síndrome da imunodeficiência adquirida¹.

Especificamente, sobre o câncer, a imunoterapia com mAb tem sido uma grande ferramenta da indústria farmacêutica para minimizar os efeitos colaterais e aumentar a eficácia do fármaco, haja vista a capacidade do anticorpo em carregar um agente terapêutico e se ligar, de modo particular, ao antígeno de uma determinada célula ou tecido tumoral. No entanto, as reações durante a infusão podem se tornar um obstáculo e interferir na escolha dessa terapêutica³³.

Contudo, nessa classe de biofármacos, é uma nova perspectiva de sucesso no tratamento oncológico quando comparada aos agentes citotóxicos e radioterapia convencional, uma vez que tem menos efeitos adversos, maior eficácia e aumento da sobrevida global e sobrevida livre de progressão da doença. Entretanto, a infusão rápida dos mAbs com protocolos bem definidos e explicados podem reduzir, além da permanência do paciente nos centros de cuidados, o desgaste da equipe que presta cuidados, bem como o dinheiro gasto, visto que diminui o tempo necessário para infundir as drogas^{13, 14, 22, 28}.

Apesar disso, há estratégias de intervenção que visam às citocinas pró-inflamatórias liberadas na infusão. Sabe-se que podem ser promissoras para reduzir a incidência e a gravidade da reação infusional e estão, atualmente, sendo exploradas em ensaios clínicos³.

A padronização deve partir também do registro de dados com a utilização do monitoramento e avaliação dos eventos adversos sérios de acordo com os Critérios do Instituto Nacional do Câncer para Eventos Adversos (NCI CTCAE). O médico e o enfermeiro utilizam o CTCAE para definir o grau de gravidade, monitorar e definir a conduta⁹. De acordo com essa classificação, o que define maior gravidade do caso é a indicação de intervenções não-farmacológicas e farmacológicas.

Os pacientes devem ser educados e alertados sobre a possibilidade de reações e dos sintomas, bem como a importância de relatar esses sintomas imediatamente a um profissional de saúde⁹ e, assim, permitir a identificação precoce da reação infusional.

Com base em diferentes estudos, conclui-se que, para se manejar uma reação infusional, podem ser usadas as etapas contidas no Quadro 2.

Com o avanço do uso dos mAbs no tratamento de diferentes patologias como linfomas, carcinoma colorretal, doença de Crohn, psoríase, artrite reumatoide, colite ulcerosa e, também, na prevenção da rejeição de órgãos, é possível aumentar o conhecimento sobre sua eficácia e segurança. Hodiernamente, estão disponíveis vários medicamentos que apresentam diferentes mecanismos de ação, cujo uso vem se tornando cada vez mais frequente.

CONCLUSÃO

A maioria do conhecimento a respeito das reações infusoriais e o seu mecanismo ainda não é bem compreendido. Torna-se necessário, dessa forma, aprimorar os estudos em pacientes submetidos à terapêutica com mAb.

Todos os funcionários (sejam eles médicos ou enfermeiros) devem saber reconhecer uma reação relacionada à infusão da mesma maneira que o próprio paciente deve ser envolvido em seu tratamento e, assim, consiga identificar qualquer alteração durante a sua infusão.

Logo, é importante considerar que cada medicamento tem um mecanismo diferente e que cada paciente pode reagir de modo singular. Dessa forma, o médico e/ou enfermeiro que se dispõe para o atendimento do paciente com câncer e manejo das reações infusoriais deve se basear no mecanismo de ação mAbs, fatores de risco e prevenção e, com isso, contribuir para uma assistência personalizada e de qualidade ao paciente oncológico pela possibilidade da utilização de uma terapêutica inovadora e promissora. Com efeito, a padronização das condutas e capacitação dos profissionais podem evitar complicações, melhorar a sobrevivência do paciente e seu tempo de permanência no centro médico, evitar o desgaste emocional e, sobretudo, minimizar os riscos aos pacientes, contribuir para que o tratamento possa ser concluído na dose ideal e sem necessidade de interrupção precoce.

REFERÊNCIAS

- Del Debbio CB, Tonon LM, Secoli SR. TERAPIA COM ANTICORPOS MONOCLONAIS: uma revisão de literatura. *Revista Gaúcha de Enfermagem*. 2007;28(1):133-42.
- Casanova Estruch B. Safety profile and practical considerations of monoclonal antibody treatment. *Neurologia*. 2013;28(3):169-78.
- Freeman CL, Morschhauser F, Sehn L, Dixon M, Houghton R, Lamy T, et al. Cytokine release in patients with CLL treated with obinutuzumab and possible relationship with infusion-related reactions. *Blood*. 2015;126(24):2646-9.
- Lokhorst HM, Plesner T, Laubach JP, Nahi H, Gimsing P, Hansson M, et al. Targeting CD38 with Daratumumab Monotherapy in Multiple Myeloma. *N Engl J Med*. 2015;373(13):1207-19.
- Radford J, Davies A, Cartron G, Morschhauser F, Salles G, Marcus R, et al. Obinutuzumab (GA101) plus CHOP or FC in relapsed/refractory follicular lymphoma: results of the GAUDI study (BO21000). *Blood*. 2013;122(7):1137-43.
- Santos R, Lima P, Nitsche A, Harth F, Melo F, Akamatsu H. Aplicações terapêuticas dos anticorpos monoclonais. *Revista Brasileira de Alergia e Imunopatologia*. 2006;29(2):77-85.
- Clark O, Fanti L, Donato B, Amaral LM, Santinho C, Bernardino G. Valor clínico das terapias biológicas em oncologia: mensuração de desfechos para a avaliação de benefícios. *Jornal Brasileiro de Economia da Saúde*. 2013;5(1):29-37.
- Snowden A, Hayden I, Dixon J, Gregory G. Prevention and management of obinutuzumab-associated toxicities: Australian experience. *Int J Nurs Pract*. 2015;21 Suppl 3:15-27.
- Sehn LH, Goy A, Offner FC, Martinelli G, Caballero MD, Gadeberg O, et al. Randomized Phase II Trial Comparing Obinutuzumab (GA101) With Rituximab in Patients With Relapsed CD20+ Indolent B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma: Final Analysis of the GAUSS Study. *J Clin Oncol*. 2015;33(30):3467-74.
- Morschhauser FA, Cartron G, Thieblemont C, Solal-Céligny P, Haioun C, Bouabdallah R, et al. Obinutuzumab (GA101) monotherapy in relapsed/refractory diffuse large b-cell lymphoma or mantle-cell lymphoma: results from the phase II GAUGUIN study. *J Clin Oncol*. 2013;31(23):2912-9.
- Jean GW, Comeau JM. Role of obinutuzumab in the treatment of chronic lymphocytic leukemia. *Am J Health Syst Pharm*. 2015;72(11):933-42.
- Sehn LH, Assouline SE, Stewart DA, Mangel J, Gascoyne RD, Fine G, et al. A phase 1 study of obinutuzumab induction followed by 2 years of maintenance in patients with relapsed CD20-positive B-cell malignancies. *Blood*. 2012;119(22):5118-25.
- Dotson E, Crawford B, Phillips G, Jones J. Sixty-minute infusion rituximab protocol allows for safe and efficient workflow. *Support Care Cancer*. 2016;24(3):1125-9.
- Patel J, Ho M, Ho V, Bello C, Djulbegovic B, Sokol L, et al. Rapid infusion rituximab for maintenance therapy: is it feasible? *Leuk Res Treatment*. 2013;2013:629283.
- Norin S, Björkstrand B, Rommel F, Timberg L, Andersson PO, Häggström J, et al. Severe infusion-related reactions are uncommon in rituximab-treated CLL patients in clinical practice: results from a Swedish national observational study. *Leuk Res*. 2015;39(1):33-7.
- Mir O, Alexandre J, Coriat R, Ropert S, Boudou-Rouquette P, Bui T, et al. Safety of bevacizumab 7.5 mg/kg infusion over 10 minutes in NSCLC patients. *Invest New Drugs*. 2012;30(4):1756-60.
- Shah SR, Gressett Usery SM, Dowell JE, Marley E, Liticker J, Arriaga Y, et al. Shorter bevacizumab infusions do not increase the incidence of proteinuria and hypertension. *Ann Oncol*. 2013;24(4):960-5.
- Moreau P, van de Donk NW, San Miguel J, Lokhorst H, Nahi H, Ben-Yehuda D, et al. Practical Considerations for the Use of Daratumumab, a Novel CD38 Monoclonal Antibody, in Myeloma. *Drugs*. 2016;76(8):853-67.
- Chang PH, Huang JS. Successful rechallenge of cetuximab following severe infusion-related reactions: a case report. *Chin J Cancer Res*. 2014;26(1):E10-2.
- Emani MK, Zaiden RA. Aseptic meningitis: a rare side effect of cetuximab therapy. *J Oncol Pharm Pract*. 2013;19(2):178-80.
- Thompson LM, Eckmann K, Boster BL, Hess KR, Michaud LB, Esteva FJ, et al. Incidence, risk factors, and management of infusion-related reactions in breast cancer patients receiving trastuzumab. *Oncologist*. 2014;19(3):228-34.
- Momtaz P, Park V, Panageas KS, Postow MA, Callahan M, Wolchok JD, et al. Safety of Infusing Ipilimumab Over 30 Minutes. *J Clin Oncol*. 2015;33(30):3454-8.
- Emery P, Rigby W, Tak PP, Dörner T, Olech E, Martin C, et al. Safety with ocrelizumab in rheumatoid arthritis: results from the ocrelizumab phase III program. *PLoS One*. 2014;9(2):e87379.
- Baxley AA, Kumm DE, Bishop CB, Medina PJ, Holter-Chakrabarty J. Severe infusion reactions to brentuximab vedotin in two patients with Hodgkin lymphoma previously treated with allogeneic stem cell transplantation. *J Oncol Pharm Pract*. 2013;19(3):279-83.
- Delord JP, Taberner J, García-Carbonero R, Cervantes A, Gomez-Roca C, Bergé Y, et al. Open-label, multicentre expansion cohort to evaluate imigatuzumab in pre-treated patients with KRAS-mutant advanced colorectal carcinoma. *Eur J Cancer*. 2014;50(3):496-505.
- Gallimore E. Infusion-related risks associated with chemotherapy. *Nurs Stand*. 2016;30(25):51-60.
- Salzberg M. First-in-Human Phase 1 Studies in Oncology: The New Challenge for Investigative Sites. *Rambam Maimonides Med J*. 2012;3(2):e0007.
- Monem EA, Al-Bahrani B, Mehdi I, Nada A. Rapid rituximab infusion, local center experience. *Gulf J Oncology*. 2013;1(14):52-6.
- Patel SP, Woodman SE. Profile of ipilimumab and its role in the treatment of metastatic melanoma. *Drug Des Devel Ther*. 2011;5:489-95.
- Hanaizi Z, van Zwieten-Boot B, Calvo G, Lopez AS, van Dartel M, Camarero J, et al. The European Medicines Agency review of ipilimumab (Yervoy) for the treatment of advanced (unresectable or metastatic) melanoma in adults who have received prior therapy: summary of the scientific assessment of the Committee for Medicinal Products for Human Use. *Eur J Cancer*. 2012;48(2):237-42.
- Tuthill M, Crook T, Corbet T, King J, Webb A. Rapid infusion of rituximab over 60 min. *Eur J Haematol*. 2009;82(4):322-5.
- Vey N, Delaunay J, Martinelli G, Fiedler W, Raffoux E, Prebet T, et al. Phase I clinical study of RG7356, an anti-CD44 humanized antibody, in patients with acute myeloid leukemia. *Oncotarget*. 2016;7(22):32532-42.
- Arosa FA, Cardoso EM, Pacheco FC. Fundamentos de Imunologia. 2 ed. Lisboa2012.