

REAÇÕES INFUSIONAIS: RELATOS DA EXPERIÊNCIA DE UM HOSPITAL DE DIA DE ONCOLOGIA

Infusion Reactions: Experience in Oncology Day Care Unit

Sandra Ponte

Enfermeira-chefe do Hospital de Dia de Oncologia Médica do Hospital São Francisco Xavier, Centro Hospitalar Lisboa Ocidental

sponte@chlo.min-saude.pt

Carla Santos Cabral

Enfermeira do Hospital de Dia de Oncologia Médica do Hospital de São Francisco Xavier, Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental

ccabral@chlo.min-saude.pt

Patrícia Cavaco

Farmacêutica do Hospital de Dia de Oncologia Médica do Hospital de São Francisco Xavier, Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental

pcavaco@chlo.min-saude.pt

Leonor Vasconcelos de Matos

Médica Interna de Oncologia Médica, Serviço de Oncologia do Hospital São Francisco Xavier, Centro Hospitalar Lisboa Ocidental, Portugal

alvmatos@chlo.min-saude.pt

Leonor Fernandes

Médica Interna de Oncologia Médica, Serviço de Oncologia do Hospital São Francisco Xavier, Centro Hospitalar Lisboa Ocidental, Portugal

RESUMO: A administração de fármacos antineoplásicos pode gerar reações de hipersensibilidade imediatas em Hospital de Dia de Oncologia. A incidência e a gravidade são difíceis de prever e os sinais e sintomas variam, podendo ir de reações cutâneas eritematosas a reações anafiláticas graves, com risco letal. A prevenção é fundamental para reduzir a prevalência e a gravidade destes eventos e o reconhecimento precoce é um elemento chave na resolução do quadro.

Definimos como objetivos do presente estudo: revisão das reações infusionais na nossa instituição, particularmente, sua gravidade, incidência, fármacos envolvidos, reações subsequentes, tipo de pré e pós-medicação administradas. Definimos ainda uma sub-análise para identificação de preditores para reações subsequentes.

Estudo observacional, retrospectivo e unicêntrico, de análise das notificações de reações infusionais ao longo de três anos. Foram colhidos dados demográficos e relativos à situação de reacção infusional. A análise dos dados foi realizada por meio de estatística descritiva, teste t, teste exato de Fisher e regressão logística, usando o software StataIC 15.1 (StataCorp LLC).

A revisão da história patológica e alérgica do doente, a monitorização da adesão medicamentosa da pré-medicação, a reconciliação terapêutica e vigilância de sinais vitais são essenciais na avaliação inicial pré-infusional aos tratamentos antineoplásicos.

No nosso estudo, a prevalência de reações infusionais aos taxanos e platinas está alinhada com relatos anteriores da literatura. Revisões institucionais sobre eventos adversos são cruciais para melhorar as práticas atuais e desenvolver protocolos de atuação mais eficientes.

PALAVRAS-CHAVE: Reações infusionais; Fármacos antineoplásicos.

ABSTRACT: *The administration of antineoplastic drugs can generate immediately hypersensitivity reactions, in Oncology-Day Care Unit hospitals. The incidence and severity are difficult to predict and the signs and symptoms vary, ranging from erythematous skin reactions to severe anaphylactic reactions, with a lethal risk. Prevention is essential to reduce the prevalence and severity of these events and early recognition is a key element in resolving the condition.*

The objectives of the present study were: reviewing of infusion reactions in our institution, particularly, their severity, incidence, drug, subsequent reactions, type of pre- and post-medication administered. We also defined a sub-analysis to identify predictors for subsequent reactions.

Observational, retrospective and single-center study, analyzing the reports of infusion reactions over 3 years. Demographic data and information regarding the infusion reaction situation were collected. Data analysis was performed using descriptive statistics, t test, Fisher's exact test and logistic regression, using the software StataIC 15.1 (StataCorp LLC).

The review of the patient's pathological and allergic history, the monitoring compliance to premedication, therapeutic reconciliation and surveillance of vital signs are essential in the initial pre-infusion assessment of antineoplastic treatments.

In our study, the prevalence of infusion reactions to taxanes and platinum is in line with previous reports in the literature. Institutional reviews of adverse events are crucial to improve current practices and develop more efficient practices.

KEYWORDS: *Infusional reactions; Antineoplastic drugs.*

Introdução

Consideram-se dois tipos de reações adversas a fármacos (RAF): Tipo A – previsíveis e dose dependentes (há reações infusionais deste tipo) – atividade própria do fármaco; Tipo B – imprevisíveis e dose independentes – suscetibilidade individual.

Ocorrem com qualquer tipo de fármaco:

Reações infusionais (RI): Reações adversas que ocorrem durante a infusão de um fármaco ≠ Reação de hipersensibilidade (RHS) – podem ser RAF tipo A ou RAF tipo B.

Reações Hipersensibilidade (RHS): Alérgica – mediada por IgE ou não mediada por IgE; Não alérgica – pseudoalérgica, idiossincrasia ou intolerância.

A administração de fármacos antineoplásicos pode gerar reações infusionais que podem ou não ser de hipersensibilidade, cujos sinais não são explicados pelo perfil de toxicidade conhecido do fármaco.

Estas reações ocorrem habitualmente na 1ª hora de infusão do fármaco e por isso é comum ocorrerem em Hospital de Dia de Oncologia. Podem ser, ou não, imu-

nomediadas, mas as manifestações clínicas são idênticas e independentes da etiologia subjacente. A sua apresentação varia, podendo ir de reações cutâneas eritematosas a reações anafiláticas graves e o reconhecimento dos sinais e sintomas de forma precoce, sobretudo quando há envolvimento sistémico, é um elemento chave na resolução do quadro. Para este efeito, a existência de uma equipa multidisciplinar com conhecimento dos principais fármacos causadores de reações infusionais (RI) é necessária, atendendo ao potencial risco de letalidade destes eventos (ESMO, 2016; Ana Joaquina *et al*, 2017).

Fundamentação teórica

As RI a fármacos antineoplásicos podem ser classificadas de acordo com o *National Cancer Institute – Common Terminology Criteria for Adverse Events* (NCI-CTCAE) (NCI, 2017) segundo a sua gravidade, em ligeiras, moderadas, graves e fatais. De acordo com o seu início temporal, podem ser classificadas em imediatas (na primeira hora de administração do fármaco) e não imediatas (após mais de uma hora de exposição ao fármaco). Entre

os fármacos antineoplásicos que mais frequentemente geram RI destacam-se os taxanos (paclitaxel, docetaxel, cabazitaxel) e os sais de platina (oxaliplatina, carboplatina, cisplatina) e ainda os anticorpos monoclonais (cetuximab, trastuzumab, rituximab). Na literatura, estão descritas taxas de reações infusionais com cetuximab de 15-20% (3% são de grau 3-4) e com o trastuzumab na ordem dos 40% na primeira infusão (10% grau 3-4), sendo que estas diminuem com a utilização sistemática de pré-medicação com corticoides e anti-histamínicos. No caso dos anticorpos humanizados (bevacizumab) e humanos (panitumumab) a taxa é substancialmente inferior atingindo apenas 3%. A incidência é também variável, podendo ocorrer logo nos primeiros ciclos (frequente nos taxanos) ou a partir do sétimo/oitavo ciclo de tratamento, como é o caso de RI a oxaliplatina (ESMO, 2016; ESMO, 2017).

A prevenção de RI à quimioterapia é fundamental para reduzir não só a prevalência como também a gravidade destes eventos. A profilaxia primária engloba pré-medicação com terapêutica anti-histamínica e corticoterapia. Adicionalmente, uma boa gestão e adequado manejo das RI são fundamentais para evitar a descontinuação do tratamento. A redução de ritmos de perfusão, o reconhecimento imediato e a ativação de protocolos de atuação multidisciplinar são essenciais para prevenir complicações, diminuir a sua incidência e gravidade, evitando a anafilaxia. No caso de administração de anticorpos monoclonais, a maioria tem também indicação de profilaxia primária ou secundária com antipiréticos, anti-histamínicos e corticoides, contudo, a probabilidade da sua ocorrência diminui nas administrações subsequentes (ESMO, 2017). Apesar da existência de profilaxia recomendada de acordo com o risco associado aos fármacos, a abordagem da equipa não se esgota na instituição e prescrição de pré-medicação para o domicílio e prévia à administração em hospital de dia, tornando-se necessário monitorizar a sua adesão terapêutica.

Questões de investigação

O presente estudo foi desenvolvido para responder à principal questão investigacional. “Qual a realidade de RI que ocorrem no nosso Hospital de Dia de Oncologia?”

E subsequentes questões: “Qual a incidência de RI e quais as suas características em termos de gravidade, RI subsequentes?”, “São os protocolos de pré-medicação introduzidos de forma sistemática?”, “Quais as atitudes instituídas perante a ocorrência de uma RI?”, “Quais as consequências da ocorrência de RI em termos de adia-mentos, redução de dose ou descontinuação do fármaco?”.

Definimos assim como objetivos do presente estudo: revisão das reações infusionais na nossa instituição, particularmente, sua gravidade, incidência, fármacos envolvidos, reações subsequentes, tipo de pré e pós-medicação administradas. Definimos ainda uma sub-análise para identificação de preditores para reações subsequentes em função da sua gravidade.

Metodologia

Realizámos um estudo observacional, retrospectivo e unicêntrico, baseado na análise do registo de notificações de RI ocorridas no Hospital de Dia de Oncologia da nossa instituição num período de 3 anos (julho de 2016 a junho de 2019). Nos doentes que experienciaram RI a fármacos antineoplásicos, foram colhidos dados relativos à idade, medicamento provável causal, pré-medicação, dose e número de tratamentos efetuados, tempo de início da reação relativamente ao início de administração de fármaco provável, sintomas e sinais vitais, intervenções e se houve reintrodução do fármaco. A análise dos dados foi realizada por meio de estatística descritiva, teste t, teste exato de Fisher e regressão logística, usando o software StataIC 15.1 (StataCorp LLC).

Resultados

Foram analisados 147 registos de RI, referentes a 117 doentes (idade média de 60 anos [18, 89]). A pré-medicação foi administrada em contexto hospitalar em 97% dos casos (n = 113) e incluiu anti-histamínicos e corticoides. Os fármacos causais mais comuns foram os sais de platino (52%, n=76 reações), especificamente oxaliplatina, contabilizando 37% (n=54) do total das RI. A tabela 1 apresenta as principais características das RI registadas.

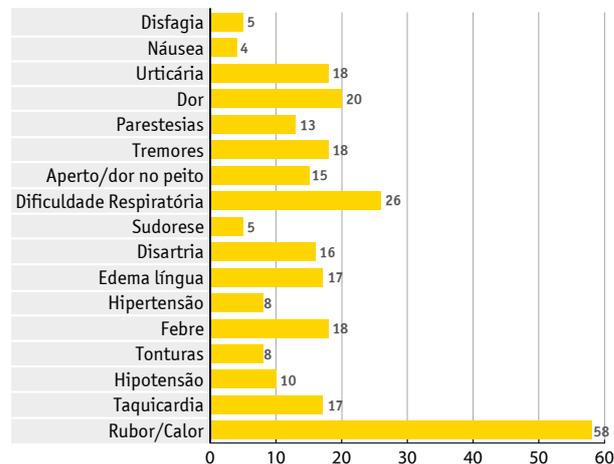
Tabela 1. Características das reações infusionais registradas.

VARIÁVEIS	REAÇÕES INFUSIONAIS (n=147)
IDADE (ANOS)	
Mediana	60
min, máx	18,89
CITOTÓXICO ADMINISTRADO, n(%)	
Taxanos	27 (18,3)
Docetaxel	6 (4)
Paclitaxel	21 (14)
Platinas	76 (52)
Oxaliplatina	54 (37)
Carboplatina	16 (11)
Cisplatina	6 (4)
ANTICORPOS MONOCLONAIS, n (%) 35 (18)	
Bevacizumab	5 (3)
Cetuximab	6 (4)
Pertuzumab	4 (3)
Trastuzumab	10 (7)
Rituximab	10 (7)
Esquema de Monoterapia vs Poliquimioterapia	30 (26) vs 117 (80)
CICLO AQUANDO DA 1º RI, n (%)	
1º - 3º	93 (63)
4º - 8º	37 (25)
9º ou subsequentes	17 (12)
PRÉ-MEDICAÇÃO, S/N (%) 141/6 (96/4)	
Timing da RI, n(%)	
1ºs 30 min	77 (52)
30-60 min	34 (23)
> 60 min	36 (25)
Administração de Protocolo de RI, S/N (%)	122/25 (83/17)
ATTITUDE APÓS RI, n(%)	
Retoma	88 (60)
Suspende	58 (40)
Reação Subsequente	22 (18,8)

Constatámos que as RI ocorreram maioritariamente nos primeiros 30 minutos após o início da infusão do fármaco antineoplásico (52%). A maioria das RI ocorreu no 1º ciclo de tratamento (31,2%, n = 46), nomeadamente com taxanos, tendo as reações com sais de platino ocorrido mais frequentemente entre o 8º e 11º ciclos. As RI foram também mais comuns com esquemas de poliquimioterapia (80%). Segundo a ESMO a maioria dos tra-

tamentos tem sempre associado o risco de reações infusionais e esse risco aumenta se tivermos vários agentes quimioterápicos a ser administrados concomitantemente. Os registos de sintomas mais comuns foram mucocutâneos (29%, n = 42), principalmente rubor facial, eritema, urticária e prurido localizado e generalizado (Figura 1).

Figura 1. Sintomatologia associada a RI.



No geral, as RI foram precocemente reconhecidas e o protocolo institucional (PI) foi seguido na sua totalidade em 83% (n = 122) dos casos. O tratamento foi retomado em 60% (n = 88) logo após os eventos ocorridos e foi reconduzido para dias posteriores em 68% (n = 100) após intensificação da pré-medicação ou com protocolo de dessensibilização ao fármaco ou encaminhamento para a consulta de imunoalergologia.

Do total de 117 pacientes com RI, 19% destes (n=22) apresentaram RI subsequente. A mediana de idades dos doentes aos quais ocorreu pelo menos uma 2ª RI foi de 56 anos (26 - 81). Estas ocorreram mais frequentemente com o uso de platinos (n=12, 55%). As RI subsequentes foram na generalidade mais graves que as RI anteriores. Na análise multivariada para risco de recorrência de RI, idade, agente causal, pré-medicação pelo tipo de medicamento utilizado, aplicação do protocolo institucional e resumo do tratamento não foram preditivos de subsequente RI.

Discussão

No tratamento oncológico, as RI podem ocorrer com qualquer agente sistémico (citotóxicos e anticorpos monoclonais). Os taxanos, frequentemente utilizados no

tratamento de diversos tumores sólidos, podem causar RI em até 30% dos casos com paclitaxel e 15% com docetaxel, dados estes plasmados pela nossa amostra, tendo ocorrido RI em menor percentagem, muito provavelmente devido aos esquemas de pré-medicação contemplados e implementados a nível institucional. Estas RI associadas a taxanos são mais frequentemente associadas aos solventes destes agentes, cremophor EL no caso do paclitaxel e polisorbato-80 no caso do docetaxel, sendo as RI substancialmente menos frequentes com os taxanos cabazitaxel e Nab-paclitaxel. No caso dos sais de platino, as RI, frequentemente mediadas por IgE, associam-se a exposições repetidas ao fármaco, como corroborado pelos nossos resultados.

Do mesmo modo, a maior prevalência de RI em doentes sob esquemas de poliquimioterapia está também em conformidade com os dados da Sociedade Europeia de Oncologia Médica (ESMO – Guidelines Committee, 2017).

A incidência e a gravidade das RI são difíceis de prever e os sinais e sintomas variam de doente para doente. A revisão de comorbilidades, medicação concomitante e alergias conhecidas, aliadas à monitorização da adesão medicamentosa da pré-medicação, à reconciliação terapêutica e à vigilância de sinais vitais são essenciais na avaliação inicial pré-infusional aos tratamentos com fármacos antineoplásicos.

Conclusão

Os dados existentes relativos à abordagem de RI advêm sobretudo de estudos observacionais, como o que aqui apresentamos, que são, portanto, essenciais à agregação de informação neste contexto. O registo sistemático e detalhado de RI é assim essencial na avaliação de efetividade dos protocolos institucionais visando a melhoria dos cuidados de atuação.

Ao longo deste estudo conseguimos inferir que a maioria das reações infusionais ocorridas em contexto de Hospital de Dia não são graves (sintomas mucocutâneos 29% e anafilaxia 24% - diferença muito pequena) e são revertidas rapidamente quanto mais célere for acionado o protocolo de atuação em reacção de anafilaxia. Todos os ciclos de poliquimioterapia têm um risco acrescido de reacção, logo têm associada pré-medicação, o que contribui para o decréscimo das reações infusionais, já que se verificou ser nestes ciclos onde as reações ocorrem com mais frequência.

Podemos afirmar que após uma reação infusional, nos ciclos seguintes, é importante instituir reforço de pré-medicação com corticoterapia e anti-histamínico para evitar as reações. Em caso de reações graves o fármaco deve ser descontinuado. A atualização contínua de protocolos de atuação multidisciplinares adequados à tipologia dos fármacos e das reações mais comuns permitem intervenções precoces mais eficazes. A consulta de imunoalergologia e a utilização de protocolos de dessensibilização pode ser considerada de forma individualizada e, em último caso, a mudança de linha terapêutica por forma a garantir a continuidade e segurança do tratamento da doença oncológica.

Adicionalmente, revisões institucionais sobre eventos adversos são cruciais para melhorar as práticas atuais e desenvolver protocolos de atuação mais eficientes.

Referências bibliográficas

- ESMO Handbook series, ESMO Handbook Of Oncological Emergencies, 2nd Edition. Europeann Society of Medical Ocology, 2016.
- NCI - Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 5.0. U.S. Department of Health and Human Services. Published november 27,2017,
- ESMO – Guidelines Commitee. Management of infusion reactions to systemic anticancer therapy: ESMO Clinical Practice Guidelines. Annals of Oncology 2017; 28 (supl. 4): 100-18
- Reações de Hipersensibilidade em Oncologia, 2ªEdição. Editoras: Ana Joaquim (SPO), Joana Silva (AEOP) e Susana Cadinha (SPAIC) – Apoio Merck, Dez 2017.
- Polyzos A, Tsavaris N, Kosmas C et al. Hypersensitivity reactions to carboplatin ad-ministration are common but not always severe: A 10-year experience. Oncology 2001;61:129-133.
- Gowda A, Goel R, Berdzyk J et al. Hypersensitivity reactions to oxaliplatin:Incidence and management. Oncology (Williston Park) 2004;18:1671-1675; discussion 1676, 1680, 1683-1684
- Brandi G, Pantaleo MA, Galli C et al. Hypersensitivity reactions related to oxaliplatin (OHP). British Journal of Cancer 2003;89:477-481.
- Muallaoglu S, Disel U, Mertsoylu H, Besen A, et al. Acute infusion reactions to chemotherapeutic drugs: A single institute experience. J BUON. 2013;18:261-7