

PRÁTICA DE CLÍNICA DOS ENFERMEIROS PORTUGUESES: ADMINISTRAÇÃO SUBCUTÂNEA DE TRASTUZUMAB (HERCEPTIN[®]) E RITUXIMAB (MABTHERA[®])

Alice Monteiro

Enfermeira Chefe, Hospital de Dia,
IPO Porto
alicecmonteiro@gmail.com

Carlos Góis

Enfermeiro Chefe, Hospital de Dia,
IPO Coimbra
carlos.gois.2@gmail.com

Cristina Lacerda

Enfermeira Chefe, Serviço de Oncologia,
IPO Lisboa
cristina_lacerda@hotmail.com

Elisabete Valério

Coordenação Clínica da Mama,
IPO Porto
elisabetesousavalerio@gmail.com

Helena Xavier

Enfermeira Chefe, Hospital de Dia -
Oncologia, Hospital Capuchos
helena.xavier@cblc.min-saude.pt

Ortélia Dias

Enfermeira Chefe, Hospital de Dia -
Oncologia, Hospital Santa Maria
ortelia.dias@cbln.min-saude.pt

Sandra Ponte

Enfermeira Chefe, Hospital de
Dia, Hospital S. Francisco Xavier
smfponte@gmail.com

Sara Torcato Parreira

Enfermeira Especialista, Hospital de
Dia - Oncologia, Hospital Cuf
sara.torcato@gmail.com

RESUMO: As formulações subcutâneas de Trastuzumab (Herceptin[®]) e Rituximab (MabThera[®]) têm a vantagem de permitir uma maior comodidade para a pessoa com doença oncológica e maior facilidade na prescrição, preparação e administração. A introdução deste tipo de formulações nos modos de administração de terapêutica antineoplásica exige, por parte dos enfermeiros, uma atualização de conhecimentos, que permita assegurar boas práticas na prestação de cuidados. Com o objetivo de suportar este processo, a Associação de Enfermagem Oncológica Portuguesa desenvolveu dois documentos (“Linhas de Consenso”), com recomendações para os enfermeiros que administram as terapêuticas antineoplásicas Rituximab e Trastuzumab, nas formulações subcutâneas. Um grupo de enfermeiros peritos avaliou a aplicabilidade destes documentos e concluiu que a utilização das “Linhas de Consenso” permite uniformizar procedimentos e orientar as intervenções de enfermagem, o que pode facilitar uma melhoria na educação e acompanhamento da pessoa com doença oncológica.

PALAVRAS-CHAVE: Rituximab; Trastuzumab; Subcutâneo; Intervenções de enfermagem; Boas práticas; Enfermagem oncológica.

ABSTRACT: *The subcutaneous formulations of Trastuzumab (Herceptin[®]) and Rituximab (MabThera[®]) are more comfortable for the people affected by cancer who need this type of treatment and are also easier to prescribe, prepare and administer. This type of formulations demands nurses to update their knowledge, so that good practices are assured in the health care setting. With the purpose to support nurses in this matter, the Portuguese Oncology Nursing Association developed two documents with recommendations for administration of subcutaneous Rituximab and Trastuzumab. A group of expert cancer nurses evaluated the applicability of those documents and concluded that they facilitate to standardize procedures and to guide nursing interventions, which might help in the education and follow-up of the people affected by cancer who are under this type of anti-cancer treatments.*

KEYWORDS: *Rituximab, Trastuzumab, Subcutaneous, Nursing interventions, Good practices, Cancer nursing.*

1. Introdução

Os tratamentos oncológicos originam alterações consideráveis na vida da pessoa com doença oncológica em todas as suas dimensões. Algumas destas alterações podem ser desagradáveis e multifatoriais, interferindo com o bem-estar da pessoa e com a sua qualidade de vida. Assim, tornam-se válidas todas as intervenções inovadoras utilizadas no tratamento oncológico, sejam elas de caráter físico, psico-oncológico ou psicossocial, que possam contribuir para uma melhoria da qualidade de vida.

A inovação farmacológica, através da introdução de formulações subcutâneas, exige conhecimentos e atualizações na prática profissional. Esta alternativa terapêutica proporciona aos doentes intervenções físicas menos invasivas e diminui o tempo de permanência nas unidades hospitalares, permitindo uma melhor adaptação da sua condição à sua vida pessoal e profissional. Não obstante, os doentes devem conhecer e compreender o seu processo de doença, bem como a eficácia e segurança do seu tratamento, tendo à sua disposição todos os recursos existentes. Neste sentido, torna-se essencial a análise dos benefícios da aplicabilidade das formulações subcutâneas na prática clínica, assim como a criação de linhas de consenso que orientem os enfermeiros para a otimização dos cuidados e promoção das boas práticas em saúde.

2. Objetivos

Neste artigo, pretende-se descrever o processo de introdução da formulação subcutânea (SC) de Trastuzumab (Herceptin®) e Rituximab (Mabthera®), junto dos enfermeiros portugueses, com a subsequente elaboração e avaliação das Linhas de Consenso para Trastuzumab (Herceptin®) e Rituximab (MabThera®) subcutâneos.

3. Contextualização

Foi desenvolvido, durante um ano, um projeto de parceria entre a Associação de Enfermagem Oncológica Portuguesa (AEOP) e a Roche Farmacêutica, com o objetivo de facilitar, junto dos enfermeiros oncologistas portugueses, a introdução das formulações subcutâneas dos fármacos acima descritos. Este projeto desenvolveu-se durante dois anos, e teve as seguintes fases:

- Revisão narrativa da literatura (com pesquisa nas bases de dados MEDLINE; CINAHL; Nursing&Allied

Health Collection), utilizando palavras-chave de acordo com a temática a abordar, por forma a dar resposta a algumas questões pertinentes, tais como: *Seria a formulação subcutânea de Trastuzumab (Herceptin®) e Rituximab (Mabthera®) equivalente à intravenosa (IV)?; Qual o papel dos enfermeiros na introdução das novas formulações subcutâneas?; Como preparar, administrar e monitorizar estas formulações?; Qual o impacto de custo-efetividade em saúde com a introdução destas novas formulações?;*

- Leitura e análise dos estudos resultantes dos ensaios clínicos que compararam as formulações intravenosas (IV) versus subcutâneas (SC) em termos de segurança e eficácia terapêutica;

- Partilha de experiências com enfermeiros portugueses (muitos deles envolvidos nos ensaios clínicos acima mencionados) sobre as novas formulações subcutâneas.

Operacionalização

- Foram realizadas Reuniões Regionais de Enfermagem relacionadas com cada fármaco, onde foi efetuado um levantamento das necessidades educativas e técnicas dos enfermeiros, de acordo com a introdução da nova formulação SC. Nas reuniões alusivas ao Trastuzumab (Herceptin®) estiveram representados 22 hospitais, com um total de 45 enfermeiros; nas reuniões para discussão do Rituximab (Mabthera®) estiveram representados 23 hospitais e participaram 57 enfermeiros. Estas reuniões permitiram perceber a experiência destes profissionais relativamente à forma de preparação e administração da formulação SC nos diferentes contextos nacionais, bem como perceber quais os principais benefícios e dificuldades sentidas na sua utilização.

- Após colheita e análise das informações recolhidas nas reuniões, foi reunido um painel de peritos, com a participação de 8 enfermeiros experientes na área da hematologia e da oncologia. Identificou-se, nessa altura, a necessidade de uniformização de procedimentos e elaboração de algumas recomendações para a utilização das formulações subcutâneas de Trastuzumab (Herceptin®) e Rituximab (Mabthera®).

- Foram criados grupos de trabalho que elaboraram, com o apoio científico da Associação de Enfermagem Oncológica Portuguesa (AEOP), dois documentos denominados “Linhas de Consenso”, cujo objetivo é o de

melhorar os conhecimentos e uniformizar as práticas dos enfermeiros na utilização das formulações subcutâneas dos dois fármacos acima descritos.

• As “Linhas de Consenso” foram divulgadas e disponibilizadas em eventos científicos de enfermagem a nível nacional e publicadas na página da Internet da AEOP.

4. Rituximab (Mabthera®) e Trastuzumab (Herceptin®) Subcutâneos

O Rituximab (MabThera®) SC está indicado para adultos, no tratamento de Linfoma Não-Hodgkin: a) com linfoma folicular no estágio III-IV, não tratados previamente, em associação com o regime de quimioterapia;

b) no tratamento de doentes com linfoma folicular que responderam à terapêutica de indução; c) no tratamento de doentes com linfoma não-Hodgkin difuso de grandes células B, positivo para CD20, em associação com o regime de quimioterapia CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, prednisolona) (AEOP, 2016a).

O Trastuzumab (Herceptin®) SC está indicado para adultos, no tratamento de cancro da mama com sobreexpressão e/ou amplificação de HER2 (HER 2+) (AEOP, 2016b).

Os estudos comparativos (Figuras 1 e 2) realizados para o Rituximab e Trastuzumab, demonstraram equivalência entre a formulação intravenosa e a subcutânea.

Figura 1. Rituximab (MabThera®) (Salar, *et al*; 2010)

| ENSAIO/FASE | INDICAÇÃO | TRATAMENTO | ENDPOINT PRIMÁRIO |
|--|---|---|--|
| BP22333 Ib Spark Thera ESTUDO DE REGISTO | Manutenção LF primeira linha e recidivante | Rituximab IV vs. rituximab SC | PK: Rituximab SC e rituximab IV |
| B022334 III Sabrina ESTUDO DE REGISTO | Manutenção LF primeira linha e recidivante | Rituximab IV vs. rituximab SC mais indução CVP ou CHOP Seguido de: Rituximab IV ou rituximab SC, manutenção pela mesma via de administração | PK: Rituximab SC e rituximab IV Eficácia: TRG |
| B025341 Ib/III SAWYER | Indução LLC primeira linha | Rituximab IV vs. rituximab SC mais FC | PK: Rituximab SC e rituximab IV |
| M025455 IIIb Mabcute | Manutenção prolongada LF recidivante até progressão | Manutenção rituximab SC vs. observação após resposta a indução e manutenção rituximab SC | SLP |
| M028107 Mabease IIIb | Indução LDGCB primeira linha | Rituximab SC vs. rituximab IV mais CHOP | Eficácia, satisfação com o tratamento, utilização de recursos médicos, segurança |

Abreviaturas: LF - linfoma folicular; LLC - leucemia linfocítica crónica; LDGCB - linfoma difuso de grandes células B; CVP - ciclofosfamida, vincristina e prednisolona; CHOP - ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina e prednisolona; FC - fludarabina e ciclofosfamida; PK - Farmacocinética; SLP - sobrevida livre de progressão da doença.

Figura 2. Resumo dos ensaios com Trastuzumab SC (Herceptin®) (Martorell, *et al*; 2014)

| ENSAIO | DESENHO DO ESTUDO | TRATAMENTO | N | OBJETIVO PRIMÁRIO | OUTROS OBJETIVOS |
|------------------------|--|---|---|--|---|
| NCT00800436 | Fase I/Ib aberto | Parte 1: determinação da dose IV: 6 mg/kg – voluntários saudáveis do sexo masculino e doentes com cancro da mama SC: 6, 8 e 10 mg/kg voluntários saudáveis do sexo masculino Parte 2: confirmação da dose SC: 8 e 12 mg/kg – doentes com cancro da mama | 24 voluntários saudáveis do sexo masculino 42 doentes com cancro da mama | Parte 1: identificação da dose SC de trastuzumab | Segurança e tolerabilidade |
| HANNAH (NTC00950300) | Fase III (neo) adjuvante, aberto, randomizado | 600 mg SC trastuzumab/6 mg/kg IV trastuzumab + T(4) seguido por FEC-75 (4) (finalização do adjuvante ao fim de 1 ano) | 596 | C _{trough} não inferioridade dos valores no braço SC; taxas de pCR na mama | Perfil PK Taxa de resposta Tempo de resposta Toxicidade Tolerabilidade |
| PREFHER (NTC01401166) | Fase II Adjuvante, aberto, randomizado, cruzado | Braço A: 600 mg Trastuzumab SC dispositivo portátil (4 ciclos) após o qual cruzamento para 6 mg/kg Trastuzumab IV Braço B: 6 mg/kg Trastuzumab IV (4 ciclos), após o qual cruzamento para 600 mg Trastuzumab SC | 248 | Proporção de pacientes indicando preferência por um ou outro método de administração | Segurança Tolerabilidade Sobrevivência livre de eventos Imunogenicidade Preferência do profissional de saúde Economia de tempo |
| SAFEHER (NTC01566721) | Fase III Adjuvante, aberto, não randomizado (em curso) | 600 mg Trastuzumab SC administração assistida/600 mg Trastuzumab SC auto-administração via dispositivo portátil | Estim. 2.500 | Incidência de eventos adversos | Sobrevivência livre de doença Sobrevida global Satisfação do paciente |
| CHANGHER (NTC01875367) | Fase III Doença avançada, aberto, randomizado (em curso) | Braço A: 600 mg Trastuzumab SC dispositivo de injeção única (2 ciclos) e cruzamento para 6 mg/kg Trastuzumab IV (2 ciclos) Braço B: 6 mg/kg Trastuzumab IV (2 ciclos) e cruzamento para 600 mg Trastuzumab SC dispositivo de injeção única Continuação com a modalidade preferida | Estim. 160 | Incidência de eventos adversos | Sobrevivência livre de doença Sobrevida global Satisfação do paciente |

Por sua vez, a revisão narrativa da literatura realizada demonstrou a importância do papel do enfermeiro na administração das formulações subcutâneas e a necessidade de respeitar as normas de administração destas formulações, de forma a garantir a adequada eficácia e segurança destes tratamentos.

4.1. Recomendações para a prática

A estrutura e fisiologia do tecido subcutâneo restringem a administração de grandes volumes, pois a matriz de fibras de ácido hialurónico e colagénio limitam a administração subcutânea de volumes superiores a 1 ml. No desenvolvimento da formulação SC destes dois medicamentos,

Trastuzumab (Herceptin®) e Rituximab (Mabthera®), introduziu-se uma nova enzima (rHuPH20) como excipiente, o que permite a injeção, por via subcutânea, de volumes muito maiores, como sejam: 5 ml (no caso do Herceptin®) e 11,7 ml (no caso do Mabthera®). O mecanismo de ação deste excipiente provoca a degradação local e temporária do ácido hialurónico, permitindo a administração de volumes maiores por via SC. Esta enzima é usada para aumentar a dispersão e absorção dos fármacos administrados na via subcutânea, permitindo a injeção de maiores volumes por esta via, ao longo de aproximadamente 5 minutos. Há que referir que esta (rHuPH20) não tem efeito terapêutico, sendo o seu efeito reversível e transitório.

As formulações subcutâneas destes dois medicamentos aumentam a segurança na prescrição e administração, devido à sua dose única, que elimina os riscos de erros relacionados com os cálculos de dose e preparação de terapêutica. Ademais, o facto de se utilizar apenas uma ampola, sem necessidade de reconstituição (pronta a administrar), diminui os resíduos utilizados na preparação, assim como os gastos com material de uso clínico (embalagem de soro, sistema de administração e cateter periférico ou central, necessários para a via IV).

Estas formulações, para além de simplificarem a prescrição e administração, promovem, também, uma maior comodidade para a pessoa com doença oncológica, pela sua administração mais rápida e simplificada. A comprovar, os estudos *PrefMab* e *PrefHer* demonstram uma clara preferência dos doentes, e dos profissionais, na utilização da via SC em detrimento da via IV, por eliminar o risco de extravasão, diminuir a ansiedade associada à punção endovenosa, bem como por permitir a administração segura em doentes com risco ou com presença de linfedema. Por ter um tempo de administração curto, cerca de 5-7 minutos, esta via permite maior flexibilidade no agendamento dos tratamentos, com maior possibilidade de ajustar às necessidades do doente e de permitir uma gestão mais eficaz e eficiente dos Hospitais de Dia.

Não obstante, a utilização destas novas formulações subcutâneas deve seguir as seguintes indicações:

1. Administrar com agulhas apropriadas para administração subcutânea (25-27G);
2. Administrar apenas num local do corpo: Herceptin® SC (Coxas) e Mabthera® SC (Abdómen) (preferencialmente com alternância de lateralidade entre esquerda e direita, a cada administração);
3. Evitar mudança de planos durante a administração, para permitir a degradação do ácido hialurónico e a biodisponibilidade dos fármacos coinjectados.

De ressaltar que a administração destes fármacos deve garantir a privacidade do doente, tendo em conta o local de administração Trastuzumab (Herceptin®) (coxa) ou Rituximab (MabThera®) (abdómen).

Existem mais recomendações específicas na administração de cada fármaco, que podem ser encontradas nas “Linhas de Consenso”.

5. Avaliação da operacionalização das “Linhas de Consenso”

Reuniram-se, em 2017, oito enfermeiros experientes na área da Hematologia e da Oncologia a nível nacional. Nestas reuniões, foi discutida a operacionalização das recomendações presentes nas “Linhas de Consenso”, elaboradas em 2016, com base em duas questões de partida:

- Que benefícios consideram existir na utilização das “Linhas de Consenso” e na sua aplicabilidade na prática clínica?
- Quais os benefícios de utilização das formulações SC, de acordo com:
 - A perspetiva das Equipas de Enfermagem?
 - A perspetivas dos doentes?
 - A perspetiva das instituições de saúde?

A avaliação do grupo de peritos considerou que as “Linhas de Consenso” auxiliam o enfermeiro na sua prática, pois permitem clarificar conceitos, uniformizar procedimentos e sistematizar informação. Ademais, são públicas e de fácil acesso (através do website da AEOP) e de conhecimento nacional.

No que concerne aos benefícios na utilização das formulações subcutâneas destas terapêuticas, verificam-se vantagens quer para as equipas de enfermagem, quer para os doentes como, também, para as instituições de saúde.

Para a equipa de enfermagem, o facto de ser uma dose única minimiza a possibilidade de erro terapêutico, permitindo um menor tempo de preparação. Acresce, ainda, a vantagem de, por se tratar de um tratamento de curta duração (apenas alguns minutos), possibilitar uma melhor rentabilização na gestão de cadeirões em Hospital de Dia, além da maior segurança profissional. Já para o doente, a redução no tempo de permanência na instituição hospitalar traduz-se num menor impacto na sua vida pessoal, social e/ou profissional, mas também numa redução do risco de infeção associado às punções e administrações intravenosas. Também para as instituições de saúde existem grandes vantagens na utilização das formulações subcutâneas, com diminuição nos custos de recursos materiais, preparação de medicação mais simplificada, menor tempo de ocupação de cadeirões, com possibilidade de tratar mais doentes, e maior credibilidade da instituição, associada a inovação na saúde.

6. Conclusão

A utilização das “Linhas de Consenso” na prática clínica do enfermeiro oncologista permite uniformizar procedimentos e orientar boas práticas, o que promove uma melhoria na educação e acompanhamento da pessoa com doença oncológica.

A utilização das formulações subcutâneas de Trastuzumab (Herceptin®) e Rituximab (MabThera®) permite maior comodidade para a pessoa com doença oncológica e maior facilidade na prescrição, preparação e administração, com obtenção de ganhos quer para a pessoa com doença oncológica, quer para os contextos/organizações.

A parceria nos cuidados é essencial durante o processo de tratamentos. Cabe aos profissionais de enfermagem promoverem essa parceria e orientarem a pessoa com doença oncológica na sua autonomia, capacitando-a na sua decisão terapêutica, e proporcionando-lhe os melhores e mais atuais cuidados de enfermagem.

Referências bibliográficas

1. AEOP (2016a). Linhas de Consenso Linfoma Não-Hodgkin: utilização de Rituximab SC (MabThera 1400mg) em doentes com Linfoma Não-Hodgkin (LNH) – Recomendações para Enfermeiros. Associação de Enfermagem Oncológica Portuguesa;
2. AEOP (2016b). Linhas de Consenso Cancro da Mama: utilização de Trastuzumab SC em doentes com cancro de mama com expressão HER2+ - Recomendações para Enfermeiros. Associação de Enfermagem Oncológica Portuguesa;
3. Andrade, S. et al. (2014). Estudo de avaliação do Consumo de recursos hospitalares associados à administração de Trastuzumab; *Revista Port Farmacoter*, 6, 7-15;
4. Carlson, J.; Cox, K.; Bedwell, K.; Ku, M. (2015). Rituximab for subcutaneous delivery: Clinical management principles from a nursing perspective. *International Journal of Nursing Practice*, 21 (2), 1–13;
5. Martorell, P.; Heras, B.; Perez-Fidalgo, J.; Alvaro, M.; Martin, M.; Albanell, J.; Hernandez, A. (2014). Subcutaneous trastuzumab: drug development and current position. *Clinical and Translational Oncology*, 16, 859-864;
6. Pivot X, et al. (2013). PefHer. *The Lancet Oncology*;
7. Rummel, M. (2015). PefMab Study: Final Analysis Of Patient Satisfaction With Subcutaneous Versus Intravenous Rituximab In Previously Untreated Cd20+ Diffuse Large B-Cell Lymphoma Or Follicular Lymphoma. *Value Health*, 18 (7), A469;
8. Salar, A.; Bouabdallah, R.; McIntyre, C.; Sayyed, P.; Bittner, B. (2010). A Two-Stage Phase Ib Study to Investigate the Pharmacokinetics, Safety and Tolerability of Subcutaneous Rituximab In Patients with Follicular Lymphoma as Part of Maintenance Treatment. *Blood*, 116 (21), 2858;
9. Serverson Cherie, C. (2015). Evaluating the benefits of transitioning from intravenous to subcutaneous Rituximab for Alberta cancer patients. *Canadian Oncology Nursing Journal*, 25(3), 341-346.