



REVISTA BRASILEIRA DE REUMATOLOGIA

www.reumatologia.com.br



Artigo original

Reações infusionais imediatas a agentes imunobiológicos endovenosos no tratamento de doenças autoimunes: experiência de 2.126 procedimentos em um centro de infusão não oncológico

Ingrid Bandeira Moss^a, Monique Bandeira Moss^{a,b}, Debora Silva dos Reis^a,
Reno Martins Coelho^{a,*}

^aCentro de Investigações Diagnósticas – Centro de Infusão, Rio de Janeiro, RJ, Brasil

^bUniversidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), Rio de Janeiro, RJ, Brasil

INFORMAÇÕES

Histórico do artigo:

Recebido em 18 de junho de 2013

Aceito em 28 de outubro de 2013

Palavras-chave:

Reações infusionais imediatas

Imunobiológicos

Doenças autoimunes

RESUMO

Introdução: Com o crescimento do uso de drogas imunobiológicas (IBD) ampliamos o conhecimento sobre sua eficácia e segurança.

Objetivo: Analisar as reações infusionais imediatas (RII) às IBD endovenosas – infliximabe (IFX), rituximabe (RTX), abatacepte (ABT) e tocilizumabe (TCZ) – no tratamento de doenças autoimunes.

Método: Avaliamos 2.126 infusões feitas no CID (Centro de Infusão) em 268 pacientes. A droga usada, a indicação clínica, o tempo de infusão e o uso de pré-medicação foram determinados pelo médico prescritor. Foram consideradas RII todas as intercorrências apresentadas durante a infusão e/ou período observacional de 30 minutos. A conduta adotada nas RII seguiu os protocolos do CID.

Resultados: Em relação ao tipo de IBD, as infusões foram distribuídas em: IFX (1.584; 74,5%), TCZ (226; 10,63%), RTX (185; 8,7%) e ABT (131; 6,16%). As RII foram descritas em 87 procedimentos (4,09%): 77 no grupo IFX e 10 no grupo RTX. Não foram descritas RII nos grupos de ABT e TCZ. A maioria foi considerada leve (n = 5; 41,17%) ou moderada (n = 50; 58,81%) e não houve reações graves. Das infusões interrompidas, 79 (92,9%) foram reiniciadas e concluídas com êxito. Apenas seis (0,28%) não foram concluídas por causa das RII.

Conclusão: Apesar da diferença entre o número de procedimentos por droga, trata-se de uma análise de “vida real”, na qual a incidência de RII foi semelhante à descrita na literatura. A baixa incidência de RII corrobora os dados de segurança tanto de forma quantitativa como qualitativa e ressalta a importância do acompanhamento médico especializado durante a infusão.

© 2014 Elsevier Editora Ltda. Todos os direitos reservados.

* Autor para correspondência.

E-mail: dr.reno@cidmed.com.br (R.M. Coelho).

0482-5004/\$ - see front matter. © 2014 Elsevier Editora Ltda. Todos os direitos reservados.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.rbr.2014.03.004>

Immediate infusional reactions to intravenous immunobiological agents for the treatment of autoimmune diseases: experience of 2126 procedures in a non-oncologic infusion centre

ABSTRACT

Keywords:

Immediate infusional reactions
Immunobiological
Autoimmune diseases

Introduction: With the increasing use of immunobiological drugs (IBD), the knowledge about their effectiveness and safety has increased.

Objective: To analyze the immediate infusional reactions (IIR) to intravenous IBD: infliximab (IFX), rituximab (RTX), abatacept (ABT) and tocilizumab (TCZ) on the treatment of autoimmune diseases.

Method: 2126 infusions performed in the Infusion Centre - CID in 268 patients were analyzed. The used drug, its clinical indication, infusion time, and use of premedication were determined by the prescribing physician. All intercurrents presented during infusion and/or during a thirty minutes observation period were considered as IIR. The approach adopted in IIR followed the protocols of the Infusion Centre - CID.

Results: Regarding the type of IBD, the infused drugs given were: IFX (1584, 74.5%), TCZ (226, 10.63%), RTX (185, 8.7%) and ABT (131, 6.16%). IIR were described in 87 procedures (9.4%): 77 - IFX group and 10 - RTX group. IIR were not described in ABT and TCZ groups. Most were considered as mild (n = 5; 41.17%) or moderate (n = 50, 58.81%) reactions; there were no serious reactions. Regarding to discontinue infusions, 79 (92.9%) were resumed and completed successfully. Only six (0.28% of infusions) were not completed because of IIR.

Conclusion: Despite the differences between the number of procedures per drug, ours is a "real life" analysis, where the incidence of IIR was similar to that described in the literature. The low incidence of IIR corroborates the safety data, both quantitatively and qualitatively, and underscores the importance of specialized medical support during infusion.

© 2014 Elsevier Editora Ltda. All rights reserved.

Introdução e objetivos

Com o crescimento do uso das drogas imunobiológicas (DIB) no tratamento de diferentes patologias autoimunes foi possível ampliar o conhecimento sobre sua eficácia e segurança.

Atualmente estão disponíveis várias substâncias com diferentes mecanismos de ação e vias de administração e o seu uso vem se tornando cada vez mais frequente em especialidades como a reumatologia, gastroenterologia e dermatologia.¹

Muito do conhecimento a respeito de reações infusionais imediatas (RII) das DIB endovenosas (EV) está baseado nos resultados apresentados em estudos clínicos de fase II e III ou na experiência obtida nos protocolos de tratamentos oncológicos.^{2,3} Torna-se necessário, portanto, aprofundar o estudo em pacientes com doenças autoimunes, assim como aplicar essa análise em grupos de pacientes da prática clínica diária – "vida real".

Este estudo teve como objetivos descrever a prevalência, a gravidade e o desfecho das RII decorrentes do uso de DIB EV em um centro de infusão não oncológico – um cenário de "vida real" do uso dessas drogas no tratamento de diferentes doenças autoimunes.

Materiais e métodos

Amostra

Foram avaliadas 2.126 infusões de DIB EV – infliximabe (IFX), tocilizumabe (TCZ), rituximabe (RTX) e abatacepte (ABT) – fei-

tas em 268 pacientes submetidos a tratamento de doenças autoimunes (artrite reumatoide, espondilite anquilosante, artrite psoriásica, doenças inflamatórias intestinais, psoríase e outras, lúpus eritematoso sistêmico, síndrome de Sjogren, vasculites sistêmicas, uveíte, dermatomiosite, pênfigo e síndrome do anticorpo antifosfolípídeo) nas dependências do CID – Centro de Infusão, de outubro de 2006 a novembro de 2011.

A droga usada, a dose, a indicação clínica, o tempo de infusão – desde que respeitado o tempo infusional mínimo de cada droga determinado em bula (IFX,⁴ duas horas; TCZ,⁵ uma hora; RTX,⁶ quatro horas e ABT,⁷ 30 minutos) – e o uso ou não de pré-medicação foram determinados pelo médico prescritor assistente, conforme receituário e laudo médico, exceção feita ao grupo RTX, para o qual foi usada em todos os procedimentos medicação pré infusional, que incluiu obrigatoriamente corticosteroide EV e anti-histamínico – via oral ou EV. A pré-medicação usada nas infusões de IFX, TCZ e ABT variou de acordo com a prescrição do médico assistente, mas em todos os casos consistiu em corticosteroide EV e/ou anti-histamínicos – via oral ou EV.

Em relação à dose da DIB EV, apenas no grupo RTX foi usada dose-padrão de 1 g/infusão. Para as demais drogas respeitou-se a dosagem estabelecida pelo médico prescritor assistente. As diferentes doses usadas nos grupos IFX, TCZ e ABT, assim como o tipo de gotejamento usado por droga/infusão, estão discriminadas na tabela 1. Só foi usada bomba infusora nas infusões de RTX.

Todas as infusões foram feitas por via endovenosa e precedidas de avaliação médica. As aferições de sinais vitais foram feitas durante e ao término do período infusional.

Não foram coletados dados relativos ao uso de drogas concomitantes, índices de atividade de doença ou falha terapêutica.

Reações imediatas

Para o presente estudo, foram consideradas como RII as intercorrências, sintomáticas ou não, apresentadas durante a infusão e/ou o período observacional posterior de 30 minutos e classificadas de acordo com o tipo de ocorrência, a gravidade e o tempo de ocorrência após o início da infusão (tabela 2). Para facilitar a classificação, as reações foram agrupadas de acordo com sistemas e adotou-se a seguinte divisão: angioedema, cutânea, gastrointestinal, hemodinâmica, musculoesquelética, neurológica, respiratória ou mista (quando há envolvimento multissistêmico). Para avaliação da gravidade das RII foi usada a escala de eventos do National Cancer Institute⁸ (tabela 2). A conduta adotada nas RII seguiu os protocolos para intercorrências do CID – Centro de Infusão. Foram divididas em relação ao uso ou não de medicação de resgate, interrupção temporária ou não da infusão e/ou suspensão da infusão (tabela 2).

Análise estatística

Os dados foram armazenados em banco de dados gerado no programa Microsoft Access 2007 e analisados no programa

Prism 4.0. Os resultados foram apresentados em números percentuais absolutos – em relação ao número total de infusões e relativos – e em relação aos subgrupos analisados (tipo de droga e RII). Embora não tenha sido obtido consentimento informado em função da natureza retrospectiva da análise, os dados dos pacientes foram protegidos por códigos numéricos.

Resultados

Infusões de DIB

De outubro de 2006 a novembro de 2011, 268 pacientes portadores de doenças autoimunes foram submetidos a tratamento com DIB EV no CID – Centro de Infusão, com 2.126 infusões feitas. Em relação ao tipo de droga usada, as infusões foram distribuídas da seguinte forma, por ordem de prevalência: IFX, n =

Tabela 2 – Classificação da gravidade das RII de acordo com o NCI e protocolo de intercorrências do CID. Adaptado de Common Terminology Criteria for Adverse Events v4,02 (CTCAE)⁸

Gravidade das RII		Protocolo de Intercorrências – CID – Centro de Infusão
Grau	Descrição	Procedimento adotado no CID
1 – leve	Reação leve e transitória; não há indicação de interrupção da infusão; não há indicação de intervenção.	Não há necessidade de intervenção.
2 – leve/moderada	Há indicação de terapia ou de interrupção da infusão, porém há resposta imediata ao tratamento com sintomáticos (p. ex., anti-histamínicos, AINE, narcóticos, fluidos EV; uso de medicação profilática indicado por tempo ≤ 24 horas.	Interrupção temporária da infusão; uso de medicação de resgate se necessário; retomada da infusão após resolução completa dos sintomas.
3 – moderada	Interrupção da infusão breve ou prolongada (p. ex., não há resposta rápida às medicações sintomáticas); recorrência dos sintomas após a melhora inicial; indicada hospitalização para outras sequelas clínicas.	Interrupção temporária da infusão e uso de medicação de resgate; retomada da infusão após resolução completa dos sintomas. Considerar suspensão do procedimento.
4 – grave	Consequências com risco de vida; indicada intervenção urgente.	Interrupção da infusão e uso de medicação de resgate e suporte hemodinâmico. Suspender o procedimento.
5 – grave	Óbito	Óbito

Tabela 1 – Distribuição das RII por drogas x número de infusões e tempo decorrido de infusão

	Infliximabe	Rituximabe	Total
	1.584	185	2.126
	Reações = 77	Reações = 10	87
	n (%)	n (%)	n (%)
Número de infusões			
1ª	13 (16,88)	6 (60)	19 (21,83)
2ª a 4ª	23 (29,87)	4 (40)	27 (31,03)
5ª a 8ª	18 (23,37)	-	18 (9,19)
9ª a 16ª	16 (20,77)	-	16 (18,39)
Após a 16ª	7 (9,09)	-	7 (8,04)
Tempo de infusão			
< 30 min.	21 (27,27)	-	21 (26,25)
30 a 60 min.	26 (33,76)	2 (20)	28 (35)
60 a 120 min.	16 (20,77)	3 (30)	19 (22,5)
> 120 min.	5 (6,49)	1 (10)	6 (6,25)
NI	9 (11,68)	4 (40)	13 (17,56)
Desfecho			
Retomadas após medidas iniciais e finalizadas	69 (89,61)	10	79 (90,8)
Procedimento suspenso após medidas iniciais	4 (5,19)	0	4 (4,59)
Nova RII após medidas iniciais – finalização com êxito	2 (2,59)	0	2 (2,29)
Nova RII após medidas iniciais – procedimento suspenso	2 (2,59)	0	2 (2,29)

1.584 (74,50%); TCZ, n = 226 (10,63%); RTX, n = 185 (8,7%) e ABT, n = 131 (6,16%) (fig. 1). A distribuição de pacientes por droga e a média de infusões feitas em cada grupo se apresentaram da seguinte forma: IFX = 168 (62,68%) pacientes com média de 9,42 infusões/paciente (1-32); RTX = 59 (22,01%) pacientes com média de 3,13 infusões/paciente (1-12); TCZ = 26 (9,70%) pacientes com média de 8,60 infusões/paciente (1-23); ABT = 15 (5,59%) pacientes com média de 8,70 infusões/paciente (1-39).

Ressaltamos que, pelas características do estudo, um mesmo paciente pode ter sido submetido a mais de um tipo de tratamento. Em relação à distribuição do diagnóstico informado, o mais frequente foi artrite reumatoide n = 805 (37,86%), seguida por doenças intestinais inflamatórias, n = 416 (19,56%); espondilite anquilosante, n = 376 (17,68%); psoríase n = 237 (11,14%); artrite psoriásica, n = 185 (8,7%) e outros (lúpus eritematoso sistêmico, síndrome de Sjogren, vasculites sistêmicas, uveíte, dermatomiosite, pênfigo e síndrome do anticorpo antifosfolípido) n = 107 (5,03%). Todas as infusões de RTX foram precedidas de pré-medicação, também usada em 530 infusões de IFX (33,45%), uma infusão de TCZ (0,44%) e uma infusão de ABT (0,76%).

Quanto à dose usada, 925 infusões de IFX (58,39%) foram feitas com doses entre 3 e 5 mg/kg, 582 (36,74%) com doses superiores a 5 mg/kg e 77 (4,86%) com doses inferiores a 3 mg/kg. Para TCZ, doses iguais ou inferiores a 8 mg/kg foram usadas em 143 procedimentos (63,27%) e em 83 infusões (36,72%) doses superiores a 8 mg/kg. No grupo ABT a dose mais usada foi de 750 mg – 99 infusões (75,57%), seguida por 500 mg – 22 infusões (16,79%) e 250 mg – 10 infusões (7,63%).

Reações infusionais imediatas (RII)

Das 2.126 infusões, houve relato de RII em 87 procedimentos (4,09%), com 77 eventos no grupo de IFX (88,50% do total de reações e 4,86% do total de infusões) e 10 no grupo de RTX (11,49% do total de reações e 5,40% do total de infusões). Não foram descritas RII nos grupos de ABT e TCZ (fig. 1, tabela 3).

Com relação à gravidade, as RII classificadas como moderadas foram as mais frequentes e foram descritas em 50 (57,47%) infusões, seguidas das leves, que ocorreram em 37 procedimentos (42,52%) (tabela 3). Nenhuma reação grave foi descrita nesta casuística.

Em relação à apresentação clínica, a forma mais frequente foi a cutânea pura (rash, prurido, hiperemia, lesões urticariformes), descrita em 21 RII (24,13%), seguida por reações mistas (multissistêmicas), 19 (21,83%), hemodinâmi-

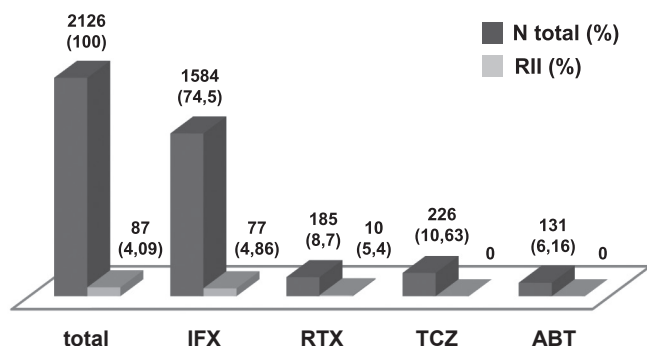


Figura 1 – Total e percentual de infusões e RII por droga.

cas (taquicardia, alterações de pressão arterial), 17 (19,54%), angioedema, nove (10,34%), manifestações gastrointestinais (náuseas, vômitos, dor abdominal), sete (8,04%), respiratórias (broncoespasmo, dispneia, tosse), cinco (5,74%), musculoesqueléticas (lombalgia, artralgia, mialgia), cinco (5,74%), e neurológicas (cefaleia, sonolência, confusão mental), três (3,44%) (tabela 3). Neste estudo não foi abordada a relação entre RII e doença de base.

Em relação aos desfechos pós-RII, em 60 casos de RII (68,96%) o gotejamento foi interrompido como medida inicial e em 72 casos (82,75%) foi necessária medicação de resgate (anti-histamínicos, corticosteroides, analgésicos, adrenalina) (tabela 3). Das RII relacionadas ao IFX, 36 (46,75%) ocorreram até a quarta infusão e 54 (70,12%) até a oitava. Na maioria dos casos, 47 (61,03%), na primeira hora do procedimento (tabela 1). Em relação às infusões de RTX, os 10 casos de RII relatadas ocorreram até a quarta infusão, oito (80%) na primeira infusão do ciclo de aplicação (D0) e duas (20%) na segunda (D15). Importante ressaltar que os dois casos de RII em D15 ocorreram em pacientes que já haviam apresentado RII no D0.

Com relação à dose usada, a maior parte das RII ao IFX ocorreu nas doses de 3 mg/kg e 5 mg/kg (50%-64,93%), seguidas pelas doses superiores a 5 mg/kg (26%-33,76%) e inferiores a 3 mg/kg (1%-1,29%).

Tabela 3 – Classificação das RII por drogas, gravidade, apresentação clínica e comportamento

	Infliximabe	Rituximabe	Total
	1.584	185	2.126
	n (%)	n (%)	n (%)
Reação infusional imediata			
Sim	77 (4,86)	10 (5,40)	87 (4,09)
Não	1.507 (95,14)	175 (95,60)	2.039 (95,91)
Gravidade			
Leve	33 (42,87)	4 (40)	37 (42,52)
Moderada	44 (57,13)	6 (60)	50 (57,47)
Grave	-	-	-
Tipo de reação			
Angioedema	6 (7,79)	3 (30)	9 (10,34)
Cutânea pura	19 (24,67)	2 (20)	21 (24,13)
Gastrointestinal pura	5 (6,49)	2 (20)	7 (8,04)
Neurológica pura	1 (1,29)	2 (20)	3 (3,44)
Musculoesquelética pura	4 (5,19)	1 (10)	5 (5,74)
Respiratória pura	5 (6,4)	-	5 (5,74)
Hemodinâmica pura	17 (22,07)	-	17 (19,54)
Multissistêmica	19 (24,67)	-	19 (21,83)
Outras	1 (1,29)	-	1 (1,14)
Interrupção da infusão			
Sim	56 (72,72)	4 (40)	60 (68,96)
Não	21 (27,27)	6 (60)	27 (31,03)
Medicação de resgate^a			
Sim	65 (84,41)	7 (70)	72 (82,75)
Não	12 (15,58)	3 (30)	15 (17,24)

^a Anti-histamínicos, corticosteroides, analgésicos, adrenalina.

No presente estudo, em que a pré-medicação foi determinada pelo médico prescritor assistente, o preparo foi prescrito em 33,72% infusões e em 52,87% dos casos de RII havia sido feita pré-medicação. Dos seis procedimentos em que a infusão não pôde ser concluída por causa das RII, três (50%) haviam sido precedidos de pré-medicação.

De todas as RII observadas, 79 (90,8%) foram resolvidas com manobras iniciais (interrupção da infusão e/ou uso de medicação de resgate), não houve novas ocorrências e o procedimento foi concluído com êxito. Em duas infusões de IFX houve recidiva dos sintomas reacionais após medidas iniciais e foi necessária nova intervenção, que resultou em sucesso do procedimento. Em seis infusões – todas do grupo IFX (7,79% dos casos de RII por IFX e 0,37% do total de infusões de IFX) – não foi possível a conclusão do procedimento em função da gravidade ou não resolução do quadro reacional. Todas as RII relacionadas ao RTX foram revertidas e o procedimento foi concluído com êxito. Como resultado global, dos 2.126 procedimentos, apenas seis (0,28%) não foram concluídos por causa das RII.

Discussão

Reações gerais

As reações infusionais são classificadas, de forma básica, quanto ao tipo, em alérgicas (mediadas por IgE ou hipersensibilidade tipo I) e não alérgicas (não mediadas por IgE, que geralmente são atribuídas à liberação de citocinas).^{9,10} A maior parte das reações infusionais relacionadas à infusão de anticorpos monoclonais é do tipo não alérgica,¹¹ mas na prática, como os sintomas são muito semelhantes, é difícil classificar com clareza a natureza da reação, especialmente para as doenças autoimunes, que exibem padrões fisiopatológicos diferenciados em relação às doenças neoplásicas.³ Em termos práticos, observamos que as reações mediadas por liberação de citocinas, em contraste com as que são mediadas por IgE, habitualmente se resolvem com a suspensão temporária do gotejamento e a administração de anti-histamínicos, o que permite o retorno da infusão.

As reações agudas às infusões de anticorpos monoclonais em sua maior parte são descritas como leves a moderadas [graus I e II, segundo a classificação publicada pelo *National Cancer Institute* (tabela 2)] e a incidência de reações graves é pequena.¹¹⁻¹⁴ Em estudos de uso de anticorpos monoclonais no tratamento de neoplasias, as reações são descritas como mais frequentes nas primeiras infusões e geralmente administradas com sucesso com a redução ou suspensão temporária da infusão e uso de medicação de resgate. A maior parte dos pacientes tolera bem as infusões subsequentes com uso de pré-medicação.^{6,15,16} Os resultados do presente estudo corroboram os dados da literatura, já que a maior parte das reações observadas permitiu a retomada da infusão após medidas iniciais e ocorreu mais frequentemente nos primeiros procedimentos.

Uma dificuldade que se impõe na análise dos estudos comparativos é a falta de padronização da nomenclatura e de classificação das reações nas diversas séries, uma vez que a denominação reação infusional pode ser encontrada como “reação alérgica”, “reação infusional aguda”, “reação infusio-

nal imediata” e outros termos usados, o que cria um possível viés na interpretação dos resultados. Em nossa análise, como foram classificadas como RII todas as intercorrências, sem distinção quanto à natureza alérgica ou não, os resultados devem ser interpretados considerando esse conceito mais abrangente e menos específico. É necessário destacar, da mesma forma, que os índices globais de RII observados em nossa casuística também podem ter sofrido influência da pré-consulta médica, feita antes de todas as infusões pela equipe médica do CID, que objetiva a detecção precoce de contraindicações absolutas à aplicação da infusão.

Infliximabe

O IFX é um anticorpo monoclonal quimérico (humano-murino) que se liga ao TNF (fator de necrose tumoral), usado com sucesso no controle de diversas doenças autoimunes.¹ Dentre as DIB EV avaliadas neste estudo, é a que tem maior número de indicações em bula (artrite reumatoide, artrite psoriásica, espondilite anquilosante, doenças intestinais inflamatórias e psoríase). Como as posologias recomendadas são diferentes para cada indicação (de 3 a 10 mg/kg/infusão),⁴ foi necessário dividir os procedimentos analisados por dose/kg de peso (tabela 1).

Em um trabalho que comparou a taxa de descontinuação entre IFX, etanercepte e adalimumabe, outras duas DIB que atuam sobre o TNF, porém cuja via de administração é subcutânea, a proporção de descontinuação por RII ao IFX foi de 23,9%, superior à média dos outros anti-TNF (16%) e a cada droga isoladamente.¹⁷ Possivelmente por ser o único anti-TNF disponível no Brasil para uso EV, é a droga desse grupo mais relacionada às RII. Na literatura, o risco de RII ao IFX varia de 0,8% a 8,8% por infusão.¹⁸⁻²⁴ Na maior parte dos casos as RII são consideradas leves ou moderadas. Relatos descrevem uma frequência de reações graves em torno de 0,5% e em apenas 2% dos pacientes a descontinuação do tratamento por causa da reação infusional.

Em pacientes com doença de Crohn a frequência de RII descrita é de 4%-5%, metade das quais ocorre até a terceira infusão (25% até a segunda).²⁵ Esses valores se encontram mais próximos aos observados em nossa casuística (4,86%), que incluiu pacientes com diversas patologias.

Destacamos que nos procedimentos analisados no CID, em 21 casos das RII (27,27%) não houve necessidade de interromper o gotejamento e mesmo após uma manifestação reacional recidivada foi possível completar o procedimento em dois casos. A infusão só não foi concluída em seis procedimentos (7,79% das RII e 0,37% de todas as infusões de IFX feitas), quando houve necessidade de suspensão da infusão.

Os sintomas mais frequentemente descritos nas RII são cefaleia, tontura, náuseas, rash cutâneo e prurido.^{21,23,24,26} Em nosso trabalho destacamos uma maior proporção relativa de alterações hemodinâmicas (hipo ou hipertensão arterial, taquicardia), que só foram menos frequentes do que as reações cutâneas.

Apesar da frequência elevada de reações descritas na literatura, e de alguns trabalhos estimularem o uso de pré-medicação nas infusões de IFX, a maior parte dos estudos com desenho adequado não recomenda o uso de anti-histamínicos ou corticoides como preparo para infusão em pacientes que

nunca desenvolveram reações infusionais.^{21,27,28} Em 52,87% dos casos de RII havia sido feita pré-medicação, o que sugere que não evitou a ocorrência de RII de uma forma global. Ressaltamos que em alguns casos a pré-medicação foi usada em pacientes que já haviam apresentado RII, o que determina um viés na análise dos dados. Destacamos, entretanto, a baixa frequência de RII entre os pacientes que não fizeram pré-medicação (5%), o que corrobora os dados da literatura e sugere que o uso rotineiro da pré-medicação não está justificado em pacientes que nunca apresentaram reação anterior. De forma semelhante, embora com pequeno número de eventos, aparentemente o uso de preparo medicamentoso não modificou o desfecho das RII, já que não houve diferença para esse critério entre os casos de suspensão do procedimento por RII.

Tocilizumabe

O TCZ é um anticorpo monoclonal recombinante humanizado que bloqueia o receptor da interleucina 6, que exerce papel fundamental na fisiopatologia da artrite reumatoide. A frequência de reações infusionais na literatura é de 7%. Os sintomas mais relatados são elevação transitória da pressão arterial, hiperemia no local da punção venosa, cefaleia, náuseas e erupções cutâneas.^{29,30} As RII habitualmente são leves e transitórias e permitem a manutenção do tratamento. A ausência de RII relacionadas ao TCZ neste estudo deve ser interpretada com cautela, em função do número reduzido de procedimentos – 226 – que representaram apenas 10,63%. Entendemos que os resultados obtidos em nosso estudo sinalizam positivamente em relação à segurança infusional do TCZ.

Rituximabe

O RTX é um anticorpo monoclonal quimérico (humano-murino) anti-CD20 usado originalmente nos protocolos de tratamento de linfoma não Hodgkin, também aprovado para o tratamento da artrite reumatoide.⁶ Em outras doenças autoimunes, como lúpus eritematoso sistêmico, dermatomiosite e algumas vasculites sistêmicas, o RTX também tem demonstrado eficácia e se apresenta como uma boa opção terapêutica *off label*. Em comparação com os estudos de linfoma não Hodgkin e leucemias, nos quais é uma droga amplamente usada há mais tempo, os conhecimentos acerca do seu uso nas doenças autoimunes ainda são pequenos.¹⁸ Talvez essa seja uma razão que explique a grande discrepância entre dados sobre segurança infusional.

Conforme determinação de estudos prévios e recomendações do fabricante,⁶ as infusões de RTX devem ser precedidas de preparo medicamentoso (anti-histamínico, corticosteroide e paracetamol). Esse protocolo, desenvolvido para o tratamento de linfoma, também é seguido no tratamento de pacientes com doenças autoimunes e foi usado nas infusões feitas no CID.^{31,32}

Estudos demonstram que a incidência de RII relacionadas ao RTX pode ser maior do que 70%, mas há evidências de que esse número pode variar de acordo com a indicação. São mais frequentes as reações no tratamento de neoplasias, por razões ainda desconhecidas (12% em vasculites sistêmicas, 27% na artrite reumatoide e 77% no linfoma não Hodgkin).³³ Um trabalho que analisou a segurança do RTX apenas para do-

enças autoimunes em 370 pacientes mostrou uma incidência bem menor de RII (em torno de 18%) e apenas em 2,4% foi necessária a descontinuação do tratamento por reação grave. Quando feita análise secundária, foi verificado que o risco de reação por paciente não foi superior a 2% e que não houve diferença estatisticamente significativa entre as patologias.³⁵

De forma semelhante aos anti-TNF, as reações ao RTX são mais comuns durante as primeiras infusões e ocorrem com maior frequência nas primeiras duas horas de infusão. A proporção de RII cai pela metade da primeira para a quarta infusão.^{12,34} Os sintomas relatados com maior proporção são urticária, hipotensão, angioedema, hipóxia e broncoespasmos, mas também há relatos de insuficiência respiratória, infarto do miocárdio, choque cardiogênico e anafilaxia grave.²⁸

A maior parte das RII é de gravidade leve a moderada. A literatura descreve uma taxa aproximada de 10% de reações graves e em raros casos ocasiona óbito. Dado de interesse específico é que 80% dos casos de óbito relacionados à infusão de RTX ocorrem na primeira infusão do medicamento.³⁴ Em nossa casuística a incidência de RII relacionadas ao RTX (em 69,72% dos casos indicados para o tratamento de artrite reumatoide) foi bem menor (5,40%), no entanto com padrão semelhante ao descrito na literatura. Todas foram consideradas leves ou moderadas (não houve reações graves nessa casuística) e ocorreram até a segunda infusão, 60% delas durante o primeiro procedimento. Apesar das reações apresentadas, todas as 185 infusões de RTX feitas no CID no período analisado foram finalizadas com êxito. Em nenhum procedimento houve necessidade de descontinuação da infusão por causa de RII.

Abatacepte

O ABT é uma proteína de fusão que bloqueia e modula um sinal fundamental de coestimulação e promove a *down regulation* dos linfócitos T.⁷ As indicações em que seu uso é mais frequentemente recomendado são artrite reumatoide^{36,37} e artrite idiopática juvenil.³⁸

A frequência de RII atribuídas ao ABT na literatura é de cerca de 9%.³⁹ Estudos específicos em artrite idiopática juvenil mostram taxas em torno de 4%.³⁸ Uma revisão sistemática descreve que a taxa de descontinuação do ABT por causa de eventos adversos sérios (incluindo anafilaxia grave) é significativamente menor do que a do IFX.³⁹ Uma análise de subgrupo, entretanto, destacou que a frequência de eventos adversos é maior nos pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica e diabetes mellitus. Como não foi objetivo do nosso trabalho avaliar a relação das RII com comorbidades, não foi possível atribuir a ausência de RII ao ABT às características dos pacientes. Entretanto, convém ressaltar que a existência de doença pulmonar obstrutiva é contraindicação relativa ao uso do ABT.

Em relação à ausência de RII nas 131 infusões (6,16% do total) de ABT do presente estudo, cabem as mesmas considerações feitas ao grupo do TCZ e a expectativa de resultados também promissores em relação ao perfil de segurança infusional dessa droga.

Reconhecemos que a principal limitação na análise combinada dos dados neste trabalho foi a discrepância entre o número de infusões de IFX quando comparada às outras três drogas. Algumas condições justificam esse achado:

- 1) Tempo das drogas no mercado brasileiro para uso não oncológico: foram avaliadas infusões feitas a partir de outubro de 2006, quando o IFX era a única droga disponível para uso no Brasil. As primeiras infusões das demais drogas no CID ocorreram em ABT – setembro de 2007, RTX – outubro de 2007 e TCZ – setembro de 2009.
- 2) Número de indicações em bula: o IFX tem cinco indicações em bula – artrite reumatoide, espondilite anquilosante, artrite psoriásica, doença de Crohn, retocolite ulcerativa e psoríase, enquanto que as demais drogas apenas uma – artrite reumatoide.
- 3) Esquema posológico (frequência de infusões): IFX, infusões a cada 6 semanas a 8 semanas – com mais 3 infusões/ano no caso de indução de tratamento; RTX, máximo de quatro infusões/ano (duas infusões duas vezes ao ano); TCZ, infusões a cada quatro semanas; e ABT, infusões a cada 4 semanas – com mais uma infusão/ano no caso de indução de tratamento.

Dessa forma, os resultados apresentados não podem ser interpretados de forma comparativa entre as diferentes drogas, mas são significativamente úteis para refletir a rotina prática do tratamento de doenças autoimunes com DIB EV.

Conclusões

Apesar de uma distribuição heterogênea entre o número de procedimentos por droga, acreditamos que os resultados obtidos refletem a análise de uma amostra de “vida real”, na qual a frequência de RII não foi superior à descrita na literatura. A forma de apresentação, o comportamento, a gravidade e os desfechos foram semelhantes aos descritos em diferentes casuísticas.

Ressaltamos que a baixa prevalência de RII corrobora os dados de segurança infusional das DIB EV tanto de forma quantitativa como qualitativa. No entanto, é necessário destacar que, apesar da ampliação da experiência com o uso dessas drogas, ainda é considerado imprescindível o acompanhamento médico especializado durante a infusão, seja no manejo imediato do evento, seja na decisão da retomada da infusão.

Conflitos de interesse

IBM recebeu pagamentos para palestras dos laboratórios Abbvie e Pfizer. RMC participou em boards do laboratório Janssen, e também recebeu pagamentos para palestras dos laboratórios AstraZeneca, Bristol, Janssen e Roche. Os demais autores declaram não haver conflitos de interesse.

REFERÊNCIAS

1. Moraes JCB, Aikawa NE, Ribeiro ACM, Saad CGS, Carvalho JF, Pereira RMR et al. Complicações imediatas de 3.555 aplicações de agentes anti-TNF α . *Rev Bras Reumatol.* 2010;50(2):165-170.
2. Chung CH. Managing premedications and the risk for reactions to infusional monoclonal antibody therapy. *Oncologist.* 2008;13(06):725-732.
3. Heinz JL. Management and preparedness for infusion and hypersensitivity reactions. *Oncologist.* 2007;12:601-609.
4. Remicade. [Bula]. Malvern: Centocor Inc.; 2006.
5. Actemra. [Bula]. San Francisco: Genentech Inc.; 2011.
6. Rituxan. [Bula]. South San Francisco: Genentech Inc.; 2006.
7. Oencia. [Bula]. Princeton: Bristol-Myers Squibb; 2008.
8. National Institutes of Health National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). Version 4.02: Sep 2009. Available from ftp://ftp1.nci.nih.gov/pub/cacore/EVS/CTCAE/Archive/CTCAE_4.02_2009-09-15_QuickReference_8.5x11.pdf
9. Vogel WH. Infusion reactions: diagnosis, assessment, and management. *Clin J Oncol Nurs.* 2010;14(2):E10-21.
10. Dillman RO, Hendrix CS. Unique aspects of supportive care using monoclonal antibodies in cancer treatment. *Support Cancer Ther.* 2003;1(1):38-48.
11. Breslin S. Cytokine-release syndrome: overview and nursing implications. *Clin J Oncol Nurs.* 2007;11(1):37-42.
12. Kang SP, Saif MW. Infusion-related and hypersensitivity reactions of monoclonal antibodies used to treat colorectal cancer – Identification, prevention, and management. *J Support Oncol.* 2007;5(9):451-457.
13. Kimby E. (MabThera). Tolerability and safety of rituximab. *Cancer Treat. Rev.* 2005;31:456-473.
14. Zanotti KM, Markman M. Prevention and management of antineoplastic induced hypersensitivity reactions. *Drug Saf.* 2001;24:767-779.
15. Dillman RO. Infusion reactions associated with the therapeutic use of monoclonal antibodies in the treatment of malignancy. *Cancer Metastasis Rev.* 1999;18:465-471.
16. Du Pan SM, Dehler S, Ciurea A, Ziswiler HR, Gabay C, Finckh A. Comparison of drug retention rates and causes of drug discontinuation between anti-tumor necrosis factor agents in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2009;61(5):560-568.
17. Kapetanovic MC, Larsson L, Truedsson L, Sturfelt G, Saxne T, Geborek P. Predictors of infusion reactions during infliximab treatment in patients with arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2006;8:R131.
18. Botsios C, Ostuni P, Todesco S. Incidence and management of infusion reactions to infliximab in 186 italian patients with rheumatoid arthritis: the Padua experience. *Reumatismo.* 2005;57:44-51.
19. Baeten D, Kruithof E, Van den Bosch F, Herssens A, Mielants H, Keyser F et al. Systematic safety follow up in a cohort of 107 patients with spondyloarthritis treated with infliximab: a new perspective on the role of host defense in the pathogenesis of the disease? *Ann Rheum Dis.* 2003;62:829-34.
20. Barbaud A, Granel F, Waton J, Poreaux C. How to manage hypersensitivity reactions to biological agents? *Eur J Dermatol.* 2011;21(5):667-74.
21. Shergy WJ, Isern RA, Cooley DA, Harshbarger JL, Huffstutter JE, Hughes GM et al. Open label study to assess infliximab safety and timing of onset of clinical benefit among patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2002;29:667-77.
22. Cheifetz A, Smedley M, Martin S, Reiter M, Leone G, Mayer L et al. The incidence and management of infusion reactions to infliximab: a large center experience. *Am J Gastroenterol.* 2003;98:1315-24.
23. Thaler KJ, Gartlehner G, Kien C, Van Noord MG, Thakurta S, Wines RCM et al. Drug class review: targeted immune modulators: final update 3. Portland: Oregon Health & Science University; 2012.
24. Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR, Mayer LF, Schreiber S, Colombel JF et al. Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomised trial. *Lancet.* 2002;359(9317):1541-1549.

25. Augustsson J, Eksborg S, Ernestam S, Gullström E, Van Vollenhoven R. Low-dose glucocorticoid therapy decreases risk for treatment limiting infusion reaction to infliximab in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2007;66:1462-6.
26. Hong DI, Bankova L, Cahill KN, Kyin T, Castells MC. Allergy to monoclonal antibodies: cutting-edge desensitization methods for cutting-edge therapies. *Expert Rev Clin Immunol*. 2012;8(1):43-54.
27. Wasserman MJ, Weber DA, Guthrie JA, Bykerk VP, Lee P, Keystone EC. Infusion-related reactions to infliximab in patients with rheumatoid arthritis in a clinical practice setting: relationship to dose, antihistamine pretreatment, and infusion number. *J Rheumatol*. 2004;31:1912-7.
28. Tanaka T, Ogata A, Narazaki M. Tocilizumab for the treatment of rheumatoid arthritis. *Expert Rev Clin Immunol*. 2010;6(6):843-54.
29. Nishimoto N, Hashimoto J, Miyasaka N, Yamamoto K, Kawai S, Takeuchi T et al. Study of active controlled monotherapy used for rheumatoid arthritis, an IL-6 inhibitor (Samurai): evidence of clinical and radiographic benefit from an x ray reader-blinded randomised controlled trial of tocilizumab. *Ann Rheum Dis*. 2007;66(9):1162-7.
30. Davis TA, White CA, Grillo-Lopez AJ, Velasquez WS, Link B, Maloney DG et al. Single-agent monoclonal antibody efficacy in bulky non-Hodgkin's lymphoma: Results of a phase II trial of rituximab. *J Clin Oncol*. 1999;17:1851-1857.
31. Davis TA, Grillo-Lopez AJ, White CA, McLaughlin P, Czuczman MS, Link BK et al. Rituximab anti-CD20 monoclonal antibody therapy in non-Hodgkin's lymphoma: safety and efficacy of re-treatment. *J Clin Oncol*. 2000;18:3135-3143.
32. Maloney DG, Grillo-Lopez AJ, White CA, Bodkin D, Schilder RJ, Neidhart JA et al. IDEC-C2B8 (rituximab) anti-CD20 monoclonal antibody therapy in patients with relapsed low-grade non-Hodgkin's lymphoma. *Blood*. 1999;90:2188-2195.
33. Plosker GL, Figgitt DP. Rituximab: a review of its use in non-Hodgkin's lymphoma and chronic lymphocytic leukemia. *Drugs*. 2003;63:803-843.
34. Tony HP, Burmester G, Schulze-Koops H, Grunke M, Henes J, Kotter I et al. Safety and clinical outcomes of rituximab therapy in patients with different autoimmune diseases: experience from a national registry (GRAID). *Arthritis Res Ther*. 2011;13:R75.
35. Kremer JM, Dougados M, Emery P, Durez P, Sibilia J, Shergy W et al. Treatment of rheumatoid arthritis with the selective costimulation modulator abatacept: twelve-month results of a phase iib, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2005;52(8):2263-2271.
36. Schiff M, Pritchard C, Huffstutter JE, Rodriguez-Valverde V, Durez P, Zhou X et al. The 6-month safety and efficacy of abatacept in patients with rheumatoid arthritis who underwent a washout after anti-tumour necrosis factor therapy or were directly switched to abatacept: the ARRIVE trial. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(11):1708-1714.
37. Ruperto N, Lovell DJ, Quartier P, Paz E, Rubio-Pérez N, Silva CA et al. Abatacept in children with juvenile idiopathic arthritis: a randomised, double-blind, placebo-controlled withdrawal trial. *Lancet*. 2008;372(9636):383-391.
38. Singh JA, Wells GA, Christensen R, TanjongGhgomu E, Maxwell L, Macdonald JK et al. Adverse effects of biologics: a network metaanalysis and Cochrane overview. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;(2):CD008794.
39. Weinblatt M, Combe B, Covucci A, Aranda R, Becker JC, Keystone E. Safety of the selective costimulation modulator abatacept in rheumatoid arthritis patients receiving background biologic and nonbiologic disease-modifying antirheumatic drugs: A one-year randomized, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum*. 2006;54(9):2807-2816.