

Reações de
Hipersensibilidade em
ONCOLOGIA



PATROCÍNIOS
CIENTÍFICOS



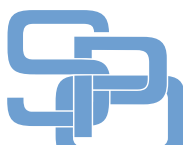
Associação de
Enfermagem
Oncológica
Portuguesa



SPAIC

SOCIEDADE PORTUGUESA DE
ALERGOLOGIA E IMUNOLOGIA CLÍNICA

www.spaic.pt



SOCIEDADE
PORTUGUESA DE
ONCOLOGIA

APOIO

MERCK



Editoras

Ana Joaquim

Assistente de Oncologia Médica
Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia/Espinho
Sociedade Portuguesa de Oncologia

Joana Silva

Enfermeira Hospital de Dia de Oncologia
Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia/Espinho
Associação de Enfermagem Oncológica Portuguesa

Susana Cadinha

Assistente Graduada de Imunoalergologia
Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia/Espinho
Grupo de Interesse de Alergia a Fármacos /
Sociedade Portuguesa de Alergologia e Imunologia Clínica



Prefácio

Numa era em que cada vez mais pessoas têm, em alguma fase da sua vida, contacto com uma doença como o cancro, com tratamentos sistémicos cada vez mais dirigidos às características biológicas da neoplasia, importa salientar que ainda há muito por conhecer sobre o hospedeiro, ou seja, a pessoa doente.

Muitas vezes decorrentes do tratamento surgem reações de hipersensibilidade, resultantes de um processo de resposta imunológica do doente. Podem ter vários níveis de gravidade e é obrigação das Unidades de Oncologia assegurar a adequada gestão destas reações com envolvimento da equipa de enfermagem e muitas vezes recorrendo à Alergologia, para garantir a continuidade do tratamento.

Cada vez mais, a Oncologia Moderna é multiprofissional e multidisciplinar, e este trabalho que aqui apresentamos resulta do envolvimento de vários profissionais que tentaram responder a uma necessidade não resolvida: O Manuseamento das Reações de Hipersensibilidade!

Em nome da Sociedade Portuguesa de Oncologia agradeço a todos os autores que prontamente aceitaram colaborar neste trabalho e espero vivamente que possa vir a ajudar muitos dos nossos doentes!

Bem hajam,
E Boa leitura!

Gabriela Sousa
Sociedade Portuguesa de Oncologia

A imunoalergologia tem ganho proeminência crescente na medicina moderna, como um ramo de ciência que mudou hipóteses em explicações racionais e que permitiu conhecer os mecanismos envolvidos na doença e desenvolver melhores armas no diagnóstico e na terapêutica.

O capítulo das reações adversas a fármacos tem merecido cada vez maior atenção pelos imunoalergologistas. A história de um sintoma ou sinal inexplicável, relacionado no tempo com a administração de um fármaco, é o fato mais importante para se considerar o diagnóstico de reação adversa ao fármaco utilizado. São eventos que ocorrem de um modo indesejável, não esperado, diferente do que se pretendia com a terapêutica aplicada.

O aumento de reações de hipersensibilidade reportadas na maioria dos fármacos utilizados em oncologia necessita de um reconhecimento e de uma atuação, não só por especialistas de imunoalergologia mas também pelos médicos oncologistas que lidam com os doentes submetidos a esses fármacos.

Estas reações podem ser causadas por mecanismos imunológicos (reações alérgicas, mediadas ou não pela IgE) ou não imunológicos. Independentemente do mecanismo etiológico subjacente, existe uma grande sobreposição das manifestações clínicas, que se podem verificar a nível de um órgão, sendo as manifestações cutâneas as mais frequentes, ou serem reações sistêmicas, como a anafilaxia, que pode ser fatal.

Existem fármacos com maior potencial para desencadear reações de hipersensibilidade e fatores relacionados com o doente e com a sua carga tumoral. É indispensável saber tratar de imediato, sobretudo quando há envolvimento sistémico, dependendo o tratamento das características da reação e da sua gravidade.

Para o diagnóstico de reações de hipersensibilidade, a realizar sempre 4 semanas depois do episódio, dispomos de testes *in vivo* como testes cutâneos e testes de provocação, com utilização de doses crescentes do fármaco, e testes *in vitro*, no entanto a ausência de alérgenos standardizados para o diagnóstico dificulta a terapêutica. A determinação de IgE específica para platinas e o teste de desgranulação de basófilos ainda dão resultados controversos.

Face a uma reação de hipersensibilidade, o fármaco suspeito deve ser substituído por outro de grupo farmacológico diferente, desde que não haja um impacto negativo na doença.

Os protocolos de dessensibilização constituem uma abordagem inovadora, permitindo que os doentes sensibilizados mantenham a sua terapêutica de primeira linha.

Um grupo de imunoalergologistas foi convidado a escrever este livro destinado a oncologistas que lidam diariamente com doentes submetidos a este grupo de fármacos. Pretendem fornecer aos médicos oncologistas recomendações baseadas na evidência científica sobre o reconhecimento, avaliação e tratamento

dos doentes que apresentam, apresentaram ou estão em risco de apresentar uma reação de hipersensibilidade a um fármaco.

A bem de uma estreita colaboração para fornecer o melhor aos doentes!

Marianela Vaz
Sociedade Portuguesa de Alergologia e Imunologia Clínica

O tema das Hipersensibilidades é pouco abordado nas atividades científicas das diferentes organizações de Oncologia pelo que este trabalho vem ocupar uma lacuna científica. Simultaneamente poderá esclarecer, aos diferentes intervenientes no processo de tratamento do doente oncológico, muitas questões importantes para a decisão clínica.

A Associação de Enfermagem Oncológica Portuguesa (AEOP), que representa em Portugal os enfermeiros oncologistas, associa-se a esta iniciativa e reforça o seu papel multidisciplinar na abordagem terapêutica dos nossos doentes, sendo que os nossos enfermeiros terão uma intervenção importante na Gestão destes sintomas e destas complicações associadas aos tratamentos diários em contexto hospitalar e ambulatório.

Esperamos que este documento científico vá de encontro às necessidades dos nossos profissionais e traga *inputs* positivos para os nossos doentes.

Jorge Freitas
Associação de Enfermagem Oncológica Portuguesa

FICHA TÉCNICA

TÍTULO: **REAÇÕES DE HIPERSENSIBILIDADE EM ONCOLOGIA**
COM O APOIO: **MERCK**

PAGINAÇÃO, DESENHO DE CAPA E REVISÃO: **FACTORCHAVE**
AVENIDA DAS TULIPAS Nº6 19º ANDAR
1495-161 ALGÉS

2ª EDIÇÃO
500 EXEMPLARES
DEZEMBRO, 2017

OS CONTEÚDOS E OPINIÕES EXPRESSAS NOS DIVERSOS CAPÍTULOS SÃO DA INTEIRA RESPONSABILIDADE DOS SEUS AUTORES.

TODOS OS DIREITOS RESERVADOS, NENHUMA PARTE DESTA LIVRO PODE SER REPRODUZIDA, ARMAZENADA POR QUALQUER SISTEMA OU TRANSMITIDA POR QUALQUER FORMA OU MEIO, SEM PRÉVIA AUTORIZAÇÃO DO DETENTOR DOS DIREITOS.



Índice

Capítulo 1	
. REAÇÕES DE HIPERSENSIBILIDADE EM ONCOLOGIA	11
Capítulo 2	
. FATORES DE RISCO PARA REAÇÕES EM ONCOLOGIA	19
Capítulo 3	
. TRATAMENTO IMEDIATO DE REAÇÕES EM ONCOLOGIA	31
Capítulo 4	
. DIAGNÓSTICO DE REAÇÕES DE HIPERSENSIBILIDADE EM ONCOLOGIA	37
Capítulo 5	
. DESSENSIBILIZAÇÃO A FÁRMACOS UTILIZADOS EM ONCOLOGIA	43
Capítulo 6	
. UNIDADES HOSPITALARES COM CONSULTA DE IMUNOALERGOLOGIA	51
Glossário	53

Capítulo 1

REAÇÕES DE HIPERSENSIBILIDADE EM ONCOLOGIA

Emília Faria

Assistente Graduada de Imunoalergologia
Centro Hospitalar Universitário de Coimbra

Grupo de Interesse de Alergia a Fármacos /
Sociedade Portuguesa de Alergologia e Imunologia Clínica

Carmelita Ribeiro

Assistente de Imunoalergologia
Centro Hospitalar Universitário de Coimbra

Grupo de Interesse de Alergia a Fármacos/
Sociedade Portuguesa de Alergologia e Imunologia Clínica

Definição de conceitos

Ao abordarmos o tema de reações a fármacos é essencial definir a terminologia usada na descrição destas reações. Nos últimos anos houve por parte da Organização Mundial de Saúde (OMS) e da *European Academy of Allergy Asthma and Clinical Immunology* (EAACI) uma tentativa de definição e uniformização destes conceitos.

Reação adversa (RAF)

A OMS define **reação adversa a fármacos** (RAF) como uma “resposta nociva e indesejada a um fármaco que ocorre com doses normalmente utilizadas para profilaxia, diagnóstico ou terapêutica de doenças, ou para alteração, modificação ou correção de uma função fisiológica”. A RAF é preditiva de reação com a futura administração e requer medidas no sentido da alteração da dose ou a suspensão do fármaco.

As RAF são genericamente classificadas em **tipo A**, mais comuns (cerca de 85% de todas as RAF), previsíveis e dose dependentes, e **tipo B**, menos frequentes (até 15% dos casos), imprevisíveis e independentes da dose. As RAF do tipo A podem afetar qualquer indivíduo, decorrem das propriedades farmacológicas ou tóxicas do fármaco e são subdivididas em sobredosagem, efeitos laterais, efeitos secundários e interações medicamentosas. As RAF do tipo B, geralmente sem relação com a atividade farmacológica do fármaco, afetam apenas indivíduos suscetíveis.

Reação infusional (RI)

Uma reação infusional é uma reação adversa que ocorre durante a infusão de um fármaco, não explicada pelo perfil farmacológico ou tóxico do mesmo. Apesar de frequentemente referida como reação de hipersensibilidade, a maioria não tem um mecanismo alérgico subjacente. O NCI-CTCAE (*National Cancer Institute - Common Terminology Criteria for Adverse Events*) classifica as reações a fármacos antineoplásicos segundo a sua gravidade, em ligeiras, moderadas, graves, com risco de vida e fatais.

Para efeitos práticos, vamos considerar como reação infusional qualquer reação que ocorra durante a infusão do fármaco ou até 1 hora após a sua conclusão.

Reação de hipersensibilidade (RHS)

Segundo a EAACI e a OMS, deve considerar-se **reação de hipersensibilidade** (RHS) uma reação que desencadeia sintomas e sinais objetivamente reproduzíveis, atribuídos à exposição a um determinado estímulo, numa dose tolerada por indivíduos normais. As RHS são RAF do tipo B e subdividem-se, de acordo com o mecanismo subjacente, em alérgica e não alérgica (Figura 1).

A **síndrome de libertação de citocinas**, tal como o nome indica, resulta da rápida libertação de citocinas pró-inflamatórias e, embora não relacionada diretamente com a imunogenicidade do fármaco, em termos de apresentação clínica sobrepõe-se com a anafilaxia e outras reações adversas imunologicamente relacionadas. Deste modo deve ser incluída nas reações de hipersensibilidade.

Reação de hipersensibilidade alérgica

Uma **RHS alérgica** a fármacos corresponde a um acontecimento adverso que não resulta das propriedades tóxicas do fármaco, mas sim de uma reação imunológica à substância farmacológica ou seus metabolitos e pode envolver uma reação mediada por IgE, por linfócitos T ou outros mediadores celulares.

Ao considerarmos o mecanismo imunológico subjacente nas RHS, utiliza-se classicamente a classificação de Gell e Coombs modificada, que inclui 4 tipos de RHS (tipo I mediadas por IgE; tipo II citotóxicas; tipo III mediadas por imunocomplexos; tipo IV mediadas por células). *Pichler, et al* propuseram ainda uma subdivisão das RHS a fármacos dependentes das células T, tipo IV, de acordo com o tipo de citocinas produzidas pelos linfócitos T e com o tipo de células efectoras. A maioria das RHS a fármacos é do tipo I e tipo IV, sendo os tipos II e III muito raros.

Atendendo à relação temporal entre a exposição ao fármaco e o início da reação, classificam-se em imediatas, quando ocorrem na primeira hora após a administração do fármaco (geralmente reações de tipo I, de que são exemplo urticária, angioedema, rinite, conjuntivite, asma, manifestações gastrointestinais, anafilaxia), e não imediatas, quando ocorrem mais de uma hora após a administração do mesmo (de que são exemplo exantemas maculopapular/morbiliforme, urticária/angioedema retardados, FDE, vasculite, SJS-TEN, AGEP, DRESS, SDRIFE, manifestações específicas de órgão).

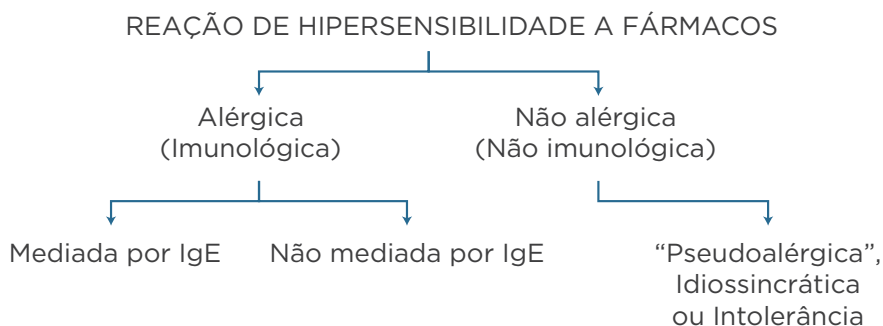


Figura 1 • Classificação das reações de hipersensibilidade a fármacos (Adaptado de *Allergy* 2014;69(4):420-37)

Anafilaxia

A anafilaxia representa uma RHS sistêmica aguda grave com atingimento simultâneo de dois ou mais órgãos, particularmente a pele, as vias respiratórias, o aparelho gastrointestinal e/ou o sistema cardiovascular, e resulta da liberação massiva de mediadores vasoativos dos mastócitos e basófilos por todo o organismo (Tabela 1).

Deve considerar-se anafilaxia como muito provável quando exista uma reação sistêmica grave, na presença de, pelo menos, um dos três critérios clínicos seguintes:

- 1** Início súbito (minutos a poucas horas) com envolvimento da pele e/ou mucosas (ex: urticária, eritema ou prurido generalizado; edema dos lábios, da língua ou da úvula) e pelo menos um dos seguintes:
 - Compromisso respiratório (dispneia, sibilância /broncoespasmo, estridor, diminuição do PEF/FEV1, hipoxemia)
 - Hipotensão ou sintomas associados de disfunção de órgão (hipotonia, síncope, incontinência)
- 2** Ocorrência de dois ou mais dos seguintes, rapidamente após exposição a um alérgeno provável para aquele doente (minutos a poucas horas):
 - Envolvimento da pele e/ou mucosas (urticária, eritema ou prurido generalizado; edema dos lábios, da língua ou da úvula)
 - Compromisso respiratório (dispneia, sibilância/broncoespasmo, estridor, diminuição do PEF/FEV1, hipoxemia)
 - Hipotensão ou sintomas associados de disfunção de órgão (hipotonia, síncope, incontinência)
 - Sintomas gastrointestinais súbitos (dor abdominal em cólica, vômitos)
- 3** Hipotensão após exposição a um alérgeno conhecido para aquele doente (minutos a poucas horas):
 - Lactentes e crianças: PA sistólica reduzida (específica para a idade) ou diminuição da PA sistólica superior a 30%
 - Adultos: PA sistólica inferior a 90 mmHg ou diminuição do valor basal do doente superior a 30%

Tabela 1 • Diagnóstico clínico de anafilaxia

(FEV1: volume expiratório forçado no primeiro segundo; PEF: débito expiratório máximo instantâneo; PA: pressão arterial PA sistólica diminuída para crianças é definida como: <1 ano idade: inferior a 70mmHg; 1-10 anos: inferior a [70 mmHg + (2x idade)]; 11-17 anos: inferior a 90 mmHg)

A distinção de anafilaxia das outras RI é fundamental, pois o seu correto reconhecimento conduz atempadamente ao tratamento eficaz e orientação terapêutica futura, dado que se trata de uma reação que, numa reexposição ao fármaco, é provável que recorra apesar da pré-medicação e se manifeste com maior gravidade, independentemente da gravidade da reação inicial. Qualquer reação anafilática deve ser registada no Catálogo Português de Alergias e outras Reações Adversas (CPARA) e reportada à Farmacovigilância para a monitorização da segurança dos fármacos.

Classificação das reações e fármacos implicados

É universalmente aceite que qualquer fármaco pode potencialmente desencadear uma RHS e que os doentes que recebem múltiplas doses de quimioterapia podem desenvolver sensibilização a estes fármacos. Os imunoalergologistas são consultados cada vez mais frequentemente para a abordagem e orientação destas reações.

As reações podem dever-se ao fármaco propriamente dito, aos seus metabolitos ou ao seu solvente. Os mecanismos de hipersensibilidade a fármacos antineoplásicos são ainda objeto de controvérsia e dependem essencialmente do grupo de fármacos implicado.

As RHS mais graves apresentam características de um mecanismo mediado por IgE (Tipo I), incluindo manifestações cutâneas, respiratórias, gastrointestinais e sistêmicas (anafilaxia). As reações não mediadas por IgE podem manifestar-se pelos mesmos sintomas que as reações mediadas pela IgE e designam-se por reações “anafilactóides” ou “anafilaxia não imunológica”; podem dever-se à desgranulação direta dos mastócitos e basófilos ou à ativação da cascata do complemento. Também há casos reportados de reações de Tipo II, III e IV.

Enquanto o NCI-CTCAE classifica as reações com fármacos antineoplásicos segundo a sua gravidade, os imunoalergologistas têm uma abordagem diferente que divide as reações naquelas que apresentam características de ativação celular (reações imunológicas), daquelas que não têm estas características, sendo que estas últimas representam a maioria das reações que ocorrem com fármacos antineoplásicos. Este tipo de classificação das reações, considerando a gravidade de forma independente, tem por objetivo identificar os doentes com maior risco de anafilaxia numa reexposição.

Do exposto depreende-se que, independentemente do mecanismo etiológico subjacente, há uma grande sobreposição entre os diferentes tipos de reação no que respeita às manifestações clínicas. Face a esta sobreposição, as RI moderadas a graves, à semelhança de todas as reações suspeitas de hipersensibilidade, em particular a anafilaxia, devem ser referenciadas à Imunoalergologia antes de se decidir a reintrodução do fármaco.

Os fármacos associados a uma maior incidência de RHS são as **platinas** (carboplatina, oxaliplatina e, menos frequentemente, a cisplatina), os **taxanos** (pa-

clitaxel, docetaxel e cabazitaxel), a **L-asparaginase**, as **antraciclinas**, a **pro-carbazina**, as **epipodofilotoxinas** (etoposido, teniposido) e a **bleomicina**; os **anticorpos monoclonais** e a **terapia molecular dirigida**. As reações de hipersensibilidade às platinas variam em incidência e ocorrem habitualmente entre o 6º e o 8º ciclos, pressupondo a necessidade de um período de sensibilização, o que favorece um mecanismo mediado por IgE subjacente, sendo frequente a reatividade cruzada entre os fármacos deste grupo. As reações de hipersensibilidade aos taxanos são comuns e ocorrem habitualmente nos primeiros minutos do 1º ou 2º ciclos, o que é mais compatível com um mecanismo não alérgico, encontrando-se também descrita reatividade cruzada neste grupo de fármacos. A pré-medicação com anti-histamínicos e corticoides e a redução do ritmo de perfusão têm vindo a reduzir a taxa de reações e a sua gravidade (<10% paclitaxel e docetaxel). Os anticorpos monoclonais são habitualmente responsáveis por reações relacionadas com a infusão (> 10% dos doentes), que parecem associar-se à carga tumoral e à administração ou libertação de citocinas, sendo estas mais frequentes durante os primeiros ciclos. As reações de hipersensibilidade são menos frequentes com estes fármacos e podem ser mediadas por anticorpos ou células.

Bibliografia

- World Health Organization. Internacional drug monitoring: the role of national centres. Report of a WHO Meeting. 1972:1-25.
- Demoly P, Adkinson NF., Brockow K. et al. International Consensus on drug Allergy. *Allergy* 2014 Apr;69 (4):420-37.
- Edwards IR, Aronson JK. Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management. *Lancet* 2000; 356(9237):1255-9.
- UpToDate. Disponível em <http://www.uptodate.com/contents/infusion-reactions-to-systemic-chemotherapy>; atualizado em 06/01/2017, consultado em 04/09/2017.
- Common terminology criteria for adverse events (CTCAE) Version 4.0 Published: May 28, 2009 (v4.03: June 14, 2010) https://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03_2010 [Internet]. Consultado em 9/9/2017.
- Johansson SG, Bieber T, Dahl R et al. Revised nomenclature for allergy for global use: Report of the Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organization, October 2003. *J Allergy Clin Immunol.* 2004 May;113(5):832-6.
- Doessegger L, Banholzer ML. Clinical development methodology for infusion-related reactions with monoclonal antibodies. *Clin Transl Immunology* 2015;4(7):e39.
- Posadas SJ and Pichler WJ. Delayed drug hypersensitivity reactions – new concepts. *Clinical and Experimental Allergy* 2007;37:989-99.
- Joint Task Force on Practice Parameters; American Academy of Allergy AalACoA, Asthma and Immunology; Joint Council of Allergy, Asthma and Immunology. Drug allergy: An updated Practice Parameter. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2010;105:259-73.
- Muraro A, Roberts G, Worm M, Bilo M B, Brockow K, Fernandez Rivas M, et al. Anaphylaxis: guidelines from the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *Allergy* 2014; 69(8):1026-45.
- Caiado J, Rodrigues T, Pedro E, Costa L, Barbosa MP. Dessensibilização a fármacos em oncologia: Experiência de um Serviço de Imunoalergologia. *Rev Port Imunoalergologia* 2009;17 (1): 57-74 .
- Castells MC, Tennant NM, Sloane DE, Hsu FI, Barrett NA, Hong DI, et al. Hypersensitivity reactions to chemotherapy: Outcomes and safety of rapid desensitization in 413 cases. *J Allergy Clin Immunol.* 2008;122(3):574-80
- Lee C, Gianos M, Klaustermeyer W B. Diagnosis and management of hypersensitivity reactions related to common cancer chemotherapy agents. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2009;102:179-87.
- Cernadas JR, Brockow K, Romano A, Aberer W, Torres MJ, Bircher A, et al. General considerations on rapid desensitization for drug hypersensitivity - a consensus statement. *Allergy* 2010;65(11):1357-66.
- Roselló S., Blasco I., Fabregat L. García, Cervantes A., Jordan K., ESMO Guidelines Committee. *Ann Oncol.* 2017; 28 (suppl 4):100-18.
- Castells MC. Anaphylaxis to chemotherapy and monoclonal antibodies. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2015;35(2):335-48.
- UpToDate. Disponível em <http://www.uptodate.com/contents/infusion-related-reactions-to-therapeutic-monoclonal-antibodies-used-for-cancer-ytherapy>; atualizado em 03/08/2017, consultado em 04/09/2017
- Liu A, Fanning L, Chong H, Fernandez J, Sloane D, Sancho-Serra M, et al. Desensitization regimens for drug allergy: state of the art in the 21st century. *Clin Exp Allergy* 2011;41:1679-89.
- Castells M, Sancho-Serra Mdel C, Simarro M. Hypersensitivity to antineoplastic agents: mechanisms and treatment with rapid desensitization. *Cancer Immunol, Immunotherapy* 2012;61:1575-84.

Capítulo 2

FATORES DE RISCO PARA REAÇÕES EM ONCOLOGIA

Andreia Capela

Assistente de Oncologia Médica
Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia/Espinho
Sociedade Portuguesa de Oncologia

Helena Magalhães

Enfermeira chefe do Hospital de Dia de Oncologia
Instituto Português de Oncologia Lisboa
Associação de Enfermagem Oncológica Portuguesa

Nuno Bonito

Assistente de Oncologia Médica
Instituto Português de Oncologia Coimbra
Sociedade Portuguesa de Oncologia

Ana Joaquim

Assistente de Oncologia Médica
Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia/Espinho
Sociedade Portuguesa de Oncologia

Quando se prescreve um tratamento antineoplásico, devem ser considerados os fatores de risco para reações infusionais, tanto os relacionados com os fármacos como os que dependem do doente. Na generalidade, apenas uma equipa experiente e dedicada à Oncologia tem capacidade para a identificação adequada e atempada de uma reação infusional e rápido estabelecimento dos diagnósticos diferenciais.

FATORES DE RISCO RELACIONADOS COM OS FÁRMACOS

A maioria dos tratamentos oncológicos tem risco de reações infusionais, nomeadamente de hipersensibilidade. Este risco aumenta em esquemas de tratamentos combinados.

Entre os medicamentos com maior propensão para desencadear reações infusionais encontram-se a L-asparaginase, os taxanos, os sais de platina, a procarbazina, as epipodofilotoxinas e os anticorpos monoclonais. Seguem-se as antraciclinas, a mercaptopurina e azatioprina e, com menor risco, a bleomicina, clorambucil, melfalano, ciclofosfamida e ifosfamida, citarabina e fludarabina, dactinomicina, dacarbazina, 5-fluorouracilo, hidroxiureia, metotrexato e alcalóides da vinca.

1. Quimioterapia

Faz-se de seguida uma revisão do risco associado aos citostáticos supracitados. Alguns fármacos têm preconizadas abordagens profiláticas primárias para reações de hipersensibilidade (tabela 1).

Tabela 1 • Reações infusionais a agentes de quimioterapia*1

AGENTE		INCIDÊNCIA E GRAVIDADE	PROFILAXIA	MOMENTO
Sais de platina	Carbo.	12% (>27% após o 7º ciclo; >50% moderadas a graves) Risco elevado de anafilaxia Risco de reação cruzada com a cisplatina	Não recomendada	1ºs 60 min da infusão a horas; > incidência no 8º ciclo
	Cis	5-14%		1ºs 60 minutos de infusão (tipicamente em 5-10 minutos); Mais frequente: 7º ou 8º ciclos
	Oxaliplat	0.5-25% Graves <1%		
Taxanos	Doce.	3.5-16.5%	Dexametasona 8 mg, ou equivalente, bid, a iniciar 24h antes da infusão e manter por 3 dias	Nos 1ºs minutos da 1ª ou 2ª infusão
	Pacli.	30% sem pré-medicação 2-4% com pré-medicação	Dexametasona ev 30 min antes da infusão, anti-histamínico e anti-H2.	
	Cabaz	6%		
Antraciclina		Doxorrubicina: raras e ligeiras; formas lipossômicas: 3-12.4 %	Infusão de 1 hora para as formas lipossômicas Dose inicial a ritmo 1 mg/min	1ª infusão; Raramente ocorrem após a primeira ocorrência
L-Asparaginase e Peg-asparaginase		60% (10% graves); Peg-asparaginase (peguilada): 10-25% Reações graves: administração EV, isolada, longos intervalos entre tratamentos ou exposição prévia	Não recomendada	Após administração de várias doses; Durante a 1ª hora após a administração
Epipodofilotoxinas		1-3%	Não recomendada	1ªs infusões; 1ºs minutos de infusão
Bleomicina		1%	Não recomendada	1ª ou 2ª infusões
Procarbazina		6-18%, maior no tratamento de tumores cerebrais aparentemente devido ao uso de anticonvulsivantes	Não recomendada	1ªs infusões

*1 Nota: as referências bibliográficas da tabela são os RCM dos respectivos produtos, disponíveis online.

1.1. Sais de platina:

As reações de hipersensibilidade a sais de platina são frequentemente mediadas por IgE e associam-se a exposições repetidas aos fármacos. A pré-medicação não impede o reaparecimento de uma reação de hipersensibilidade, e cerca de metade dos doentes que são re-expostos ao fármaco sofrem de hipersensibilidade.

- **Carboplatina:** As taxas de hipersensibilidade para carboplatina são inferiores a 1% para doentes que realizaram menos de 6 ciclos de tratamento e de até 10 a 27% para doentes com mais de 7 tratamentos. Metade destas reações são moderadas a graves, ocorrendo o primeiro episódio em média ao 8º tratamento. Em doentes com carcinoma do ovário, as reações frequentemente ocorrem após um período de pausa (por estabilidade de doença ou conclusão de tratamento adjuvante), aquando da reintrodução do fármaco, entre o 7º e 8º tratamento. A maioria das reações ocorre durante a infusão, podendo contudo ocorrer até várias horas após a sua conclusão. Em doentes com carcinoma do ovário, doses elevadas de carboplatina, períodos longos de interregno do fármaco e mutações patogénicas dos genes BRCA1/2 foram identificados como fatores de risco para hipersensibilidade. O risco de hipersensibilidade é maior em doentes com o esquema de carboplatina e paclitaxel do que com carboplatina e doxorrubicina lipossómica.
- **Cisplatina:** O risco aumenta com o número de exposições. A hipersensibilidade cruzada a cisplatina pode estar presente em até 30% dos doentes com hipersensibilidades a carboplatina. Por outro lado, estão também relatados casos de exposição segura ao fármaco em doentes com hipersensibilidade a carboplatina.
- **Oxaliplatina:** Taxa de reações de hipersensibilidade de 0.5-25%. Às manifestações comuns aos restantes sais de platina, acrescem outras apresentações atípicas como febre, arrepios e dor abdominal ou torácica.

1.2. Taxanos

As reações infusionais a taxanos são do tipo anafilactóide, associadas a libertação inespecífica de histamina e triptase pelos mastócitos, e ocorrem frequentemente nas primeiras infusões do fármaco, logo no início da infusão. Maioritariamente são desencadeadas pelos solventes.

A pré-medicação com anti-histamínicos e corticoides reduz consideravelmente a incidência de reações infusionais, pelo que está recomendada em todos os tratamentos com esta classe de fármacos, com exceção do nab-paclitaxel. Apesar da pré-medicação, cerca de 40% dos doentes sofrem reações ligeiras e 1-2% reações graves. As reações infusionais aos taxanos podem ser prevenidas pela redução do ritmo de perfusão em administrações posteriores. Perante reações graves a taxanos, a re-infusão não controlada não deve ser tentada. Aos sintomas comuns em reações de hipersensibilidade, pode associar-se a dor lombar intensa.

- **Paclitaxel:** A taxa de reações infusionais pode atingir os 30% na ausência de pré-medicação, sendo grave em 2 a 4%. As reações têm sido associadas ao solvente do fármaco (cremophor EL).

- **Docetaxel:** A incidência de reações de hipersensibilidade é de 3.5 a 16.5% em doentes pré-medicados. As reações têm sido atribuídas ao co-solvente do fármaco (polisorbato-80).
- **Cabazitaxel:** Menor incidência de reações de hipersensibilidade do que com o paclitaxel e com o docetaxel, podendo atingir os 6%.
- **Nab-paclitaxel:** Devido à sua tecnologia de ligação à albumina humana, este taxano não necessita de solvente, pelo que as reações infusionais são muito raras (4% dos casos), não havendo necessidade de pré-medicação. Doentes com reações de hipersensibilidade a paclitaxel podem ser submetidos a nab-paclitaxel, sem relato de aumento ou gravidade de reações de hipersensibilidade.

1.3. Antraciclinas

As reações são mais frequentes com doxorubicina lipossômica peguilada e daunorrubicina atingindo 7 - 11%. A incidência de reações infusionais pode diminuir quando aumentado o tempo de perfusão. A maioria das reações são ligeiras e acontecem nas primeiras exposições ao fármaco, logo no início da infusão.

1.4. Epipodofilotoxinas

Este grupo farmacológico compreende o teniposido, mais utilizado em neoplasias hematológicas, e o etoposido. A incidência de reações com teniposido varia entre 5 e 53% e com etoposido entre 31-51%. As reações tendem a ocorrer na primeira ou segunda infusão do fármaco e ocorrem frequentemente nos primeiros minutos de exposição. A taxa de reações infusionais na primeira infusão pode atingir os 33%. Os sintomas caracterizam-se por hipotensão, *flush*, broncoespasmo e dor abdominal. A re-infusão a ritmo mais lento e a pré-medicação com corticoides e anti-histamínicos diminui a taxa de reações infusionais.

1.5. Procarbazina

Em algumas séries antigas, a taxa de reações de hipersensibilidade variava entre 6 e 18%, com aparecimento de eritema maculopapular e desenvolvimento de infiltrados pulmonares com a re-exposição ao fármaco. Uma série apresentou taxas de 24%, contudo todos os doentes estavam simultaneamente medicados com anticonvulsivantes indutores do CYP-3A, que aumenta a metabolização da procarbazina no composto activo.

1.6. Bleomicina

Os doentes podem apresentar reação com hipotensão, broncoespasmo, febre e tremores com uma taxa de incidência até 1%. Estes efeitos acontecem durante a primeira ou segunda infusão do fármaco, podendo ocorrer durante a perfusão ou até algumas horas após. O quadro habitualmente reverte com tratamento sintomático com antipirético e anti-histamínicos.

2. Anticorpos monoclonais

Os anticorpos monoclonais podem ser quiméricos (com uma região humana constante e uma região variável murínica), humanizados (moléculas IgG humanas com incorporação de sequências CDR murínicas) e humanos (derivados de hibridomas humanos ou de ratos transgênicos que expressam genes de imunoglobulinas humanas). Embora menos comuns, também existem anticorpos de origem murínica e anticorpos biespecíficos híbridos que se ligam a dois epítomos diferentes. Os sufixos de cada designação farmacológica identificam a origem: -omab, origem murínica; -axomab, biespecíficos híbridos; -ximab, quiméricos; -zumab, humanizados; -umab, humanos. O potencial imunogênico é superior nos quiméricos, seguindo-se os humanizados e, por fim, os humanos.

A administração de anticorpos monoclonais cursa frequentemente com reações infusionais, maioritariamente associadas ao síndrome de libertação de citocinas. Esta situação assemelha-se clinicamente a reações do tipo I (eritema, prurido, rinofaringite, hipotensão, hipertermia, tremores, cefaleias), contudo, contrariamente às reações alérgicas, a probabilidade de ocorrência diminui com as administrações subsequentes. Estas reações podem ir de sintomas ligeiros como cefaleias, desconforto abdominal e diarreia, *rash* e prurido, a reações graves, como anafilaxia e dermatites tóxicas.

Na literatura, estão descritas taxas de reações infusionais com o cetuximab de 15-20% (3% Grau 3-4) (sendo que estas diminuíram com a utilização sistemática de pré-medicação com corticoide e anti-histamínico), com o trastuzumab de 40% na primeira infusão (<1%, Grau 3-4) e com rituximab 77% na primeira infusão (10%, grau 3-4). No caso dos anticorpos humanizados (bevacizumab) e humanos (panitumumab), a taxa é substancialmente inferior, atingindo os 3%. (tabela 2)

Tabela 2 • Reações infusionais a anticorpos monoclonais*2

ANTICORPO (TIPO)	INCIDÊNCIA	PROFILAXIA E PRECAUÇÕES
Rituximab (Quimérico)	1ª infusão: 77% Grau 3-4: 10%	- Pré-medicação: antipirético e anti-histamínico. - Ponderar corticoide em esquemas que não incluam corticoides. 1ª infusão a ritmo mais lento
Cetuximab (Quimérico)	15-20% 1ª infusão: maioria (90%) Graves: 2-5%	- Pré-medicação (1ª infusão; na ausência de RI, pode ser suspensa): corticoide e anti-histamínico 1ª infusão a ritmo mais lento
Brentuximab (Quimérico - conjugado)	11-15% Grau 1-2: maioria	Profilaxia secundária: anti-histamínico, paracetamol e corticoides
Dinutuximab (Quimérico)	63% 1ª e 2ª infusões: maioria	- Pré-medicação: anti-histamínico (antes da infusão e repetido a cada 4-6 horas); analgésica (opióides endovenosos, paracetamol ou ibuprofeno) (durante todo o ciclo) e com gabapentina (a iniciar 3 dias antes da infusão) - Em caso de sintomas respiratórios, deve ser usada adrenalina em inalação
Trastuzumab (Humanizado)	1ª infusão: 40% Grau 3-4: <1%	- Formulação EV: dose de carga a ritmo mais lento - Formulação SC: não foram descritas reações infusionais graves
Alemtuzumab (Humanizado)	3%	Pré-medicação: corticoide; ponderar anti-histamínico e antipirético
Bevacizumab (Humanizado)	< 3% Graves: < 1%	- Pré-medicação não recomendada 1ª infusão a ritmo mais lento
Pertuzumab (Humanizado)	11-13% Grau 3-4: 2-3%	Pré-medicação não recomendada
Obinutuzumab (Humanizado)	8% 1ª e 2ª infusões: maioria	- Pré-medicação (1ª e 2ª ciclos): corticoide, antipirético e anti-histamínico - Pré-medicação (ciclos seguintes): - Se no 1º e 2º ciclos não ocorrer RI: antipirético - Se reação prévia G1-2: antipirético e anti-histamínico - Se reação prévia G3-4: corticoide, antipirético e anti-histamínico - Ponderar suspender anti-HTA 12 horas antes da infusão até 1h após terminar. - No 1º ciclo administrar a dose em 2 dias.
Trastuzumab emtansina Humanizado - combinado)	RI: 4%; RHS: 2.6% Grau 1-2: maioria	1ª infusão a ritmo mais lento.
Pembrolizumab (Humanizado)	3% Grau 3-4: <1%	Ponderar pré-medicação com antipirético e anti-histamínico
Atezolizumab (Humanizado)	1-2%	1ª infusão a ritmo mais lento

REAÇÕES DE HIPERSENSIBILIDADE EM ONCOLOGIA

Ramucirumab (Humano)	Maioria nas 1ª e 2ª infusões	- Pré-medicação (1ª infusão): anti-histamínico. - Se reação G1-2: manter anti-histamínico em todas as infusões - Se repetir reação G1-2: associar corticoide e antipirético.
Daratumumab (Humano)	Até 50% Grau 1-2: maioria 1ª infusão: 95% Recorrência: 4%	- Pré-medicação: corticoide; paracetamol; anti-histamínico 1ª infusão a ritmo mais lento - DPOC: considerar broncodilatadores de curta e longa duração e corticoides inalados após infusão.
Olaratumab (Humano)	12.5 % Grau 3-4: 3.1% 1ª Infusão: maioria	- Pré-medicação (1ª infusão): corticoide ; anti-histamínico - Se ausência de RI: anti-histamínico - Se RI: corticoide; anti-histamínico; antipirético
Necitumumab (Humano)	1.5 % Grau 3-4: 0.4 % 1ª e 2ª infusões: maioria	Profilaxia secundária: anti-histamínico, corticoide e antipirético.
Panitumumab (Humano)	4% Grau 3-4: < 1%	1ª infusão a ritmo mais lento
Ofatumumab (Humano)	61% 1ª infusão: maioria	Pré-medicação: anti-histamínico; corticoide
Denosumab (Humano)	Raro	Pré-medicação não recomendada
Ipilimumab (Humano)	2-5% Grau 2: maioria 1ª infusão: maioria	- Ponderar pré-medicação com antipirético e anti-histamínico. - Deve evitar-se corticoide pelo risco de diminuição da ação do fármaco.
Nivolumab (Humano)	4-5% (monoterapia) Grau 1-2: maioria	Profilaxia secundária: antipirético e anti-histamínico.
Avelumab (Humano)	25 % Grau 3-4: 0.7%	Pré-medicação (1as 4 infusões): anti-histamínico e antipirético
Durvalumab (Humano)	1.6-1.8% Grau 3: 0.4%,	Pré-medicação não recomendada
Blinatumomab (Biespecífico células T)	67% (graves 0.5%) Tempo mediano até início da reação: 5 dias	- Pré-medicação: corticoide e antipirético. - Internamento nos primeiros 10 dias da 1ª infusão e 2 dias da 2ª infusão.
Ibritumomab (Murino - conjugado)	Comuns Graves: <1%	Pré-medicação não recomendada
Tositumomab (Murino - conjugado)	29%	Pré-medicação: anti-histamínico e antipirético

*2 Nota: as referências bibliográficas da tabela são os RCM dos respectivos produtos, disponíveis online.

FATORES DE RISCO RELACIONADOS COM O DOENTE E COM A DOENÇA

Para além do conhecimento dos fármacos que têm maior potencial de desencadear reações infusionais, a equipa responsável pela administração dos tratamentos oncológicos deve estar a par de outros fatores de risco.

Entre os fatores dependentes do doente, há que considerar os fatores intrínsecos, como a idade (idosos e crianças são mais vulneráveis), género feminino, história de reações a tratamentos antineoplásicos e comorbilidades, nomeadamente doenças alérgicas, mastocitose sistémica, doenças respiratórias crónicas, doenças cardiovasculares e infeções. Entre os fatores extrínsecos, é essencial tomar conhecimento de medicação com bloqueadores beta e inibidores da enzima de conversão da angiotensina. Por fim, a carga tumoral elevada é um fator de risco para reações infusionais do tipo síndrome de libertação de citocinas, em particular no caso de utilização dos anticorpos monoclonais. Nestes casos, é importante reduzir a velocidade de perfusão.

Bibliografia

- Roselló S, Blasco I, García Fabregat L et al. Management of infusion reactions to systemic anticancer therapy: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* 2017;28(suppl 4): iv100-iv118
- Cortijo-Cascajares S, Jiménez-Cerezo MJ, Herreros de Tejada A. Revisión de las reacciones de hipersensibilidad a antineoplásicos. *Farm Hosp.* 2012;36(3):148-158
- Shepherd GM. Hypersensitivity reactions to chemotherapeutic drugs. *Clin Rev Allergy Immunol* 2003; Jun;24(3):253-62
- Gell PGH, Coombs RRA. *Clinical aspects of immunology*, 3rd Ed. Oxford: Blackwell Scientific Publications, 1975
- Lenz HJ. Management and Preparedness for Infusion and Hypersensitivity Reactions. *Oncologist* 2007;12:601-609
- Zanotti KM, Rybicki LA, Kennedy AW, Belinson JL, Webster KD, Kulp B, et al. Carboplatin skin testing: a skin-testing protocol for predicting hypersensitivity to carboplatin chemotherapy. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2001;19(12):3126-9
- Markman M, Zanotti K, Peterson G, Kulp B, Webster K, Belinson J. Expanded experience with an intradermal skin test to predict for the presence or absence of carboplatin hypersensitivity. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2003;21(24):4611-4
- Banerji A, Lax T, Guyer A, et al. Management of Hypersensitivity Reactions to Carboplatin and Paclitaxel in an Outpatient Oncology Infusion Center: A 5-Year Review. *J Allergy Clin Immunol Pract* Jul/Aug 2014, 2(4):428-433
- Hesterberg P, Banerji A, Oren E, et al. Risk stratification for desensitization of patients with carboplatin hypersensitivity: Clinical presentation and management. *J Allergy Clin Immunol* 2009;123:1262-1267.
- Caiado J, Picard M. Diagnostic Tools for Hypersensitivity to Platinum Drugs and Taxanes: Skin Testing, Specific IgE, and Mast Cell/Basophil Mediators. *Curr Allergy Asthma Rep* 2014;14:451
- Castells M. Rapid desensitization for hypersensitivity reactions to chemotherapy agents. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2006;6:271-277
- Moon DH, Lee JM, Noonan AM, et al. Deleterious BRCA1/2 mutation is an independent risk factor for carboplatin hypersensitivity reactions. *Br J Cancer* 2013;109(4):1072-1078
- Boulanger J, Boursiquot JN, Cournoyer G, et al, Comité de l'évolution des pratiques en oncologie. Management of hypersensitivity to platinum- and taxane-based chemotherapy: cepto review and clinical recommendations. *Curr Oncol* 2014 Aug;21(4):e630-41
- Dizon DS, Sabbatini PJ, Aghajanian C, et al. Analysis of patients with epithelial ovarian cancer or fallopian tube carcinoma retreated with cisplatin after the development after a carboplatin allergy. *Gynecol Oncol.* 2002;84(3):378-82
- Bergamini A, Pisano C, Di Napoli M, et al. Cisplatin can be safely administered to ovarian cancer patients with hypersensitivity to carboplatin. *Gynecol Oncol.* 2017 Jan;144(1):72-76
- Joerger M. Prevention and handling of acute allergic and infusion reactions in oncology. *Ann Oncol* 2012 Sep;23 Suppl 10:x313-9
- Taxotere, INN-docetaxel.pdf [Internet] (26 Sep 2017, date last accessed). http://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000073/WC500035264.pdf
- Jevtana, INN-cabazitaxel.pdf [Internet] (26 Sep 2017, date last accessed). https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170403137409/anx_137409_pt.pdf
- Abraxane, INN-nabpaclitaxel.pdf [Internet] (26 Sep 2017, date last accessed). https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2016/2016111136267/anx_136267_pt.pdf

- Leon MCB, Bolla S, Greene B et al. Successful treatment with nab-paclitaxel after hypersensitivity reaction to paclitaxel and docetaxel. *Gynecol Oncol Case Rep.* 2013 Aug; 5: 70-71
- Caelyx, INN-doxorubicin.pdf [Internet] (31 Aug 2017, date last accessed). http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000089/WC500020180.pdf
- Bleo-Kyowa Powder for solution for injection [Internet] (10 September 2017, date last accessed). <https://www.medicines.org.uk/emc/medicine/26918>
- DeVita VT, Lawrence TS, Rosenberg SA. *Cancer Principles and Practice of Oncology*. 9th Ed. 2011. Chapter 48 Monoclonal Antibodies
- Harding F, Stickler MM, Razo J. The immunogenicity of humanized and fully human antibodies Residual immunogenicity resides in the CDR regions. *mAbs* May/June 2010, 2(3): 256-265
- Baldo B. Adverse events to monoclonal antibodies used for cancer therapy Focus on hypersensitivity responses. *Oncolmunology* October 2013, 2(10):e26333
- 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;5:451-457
- Simons FE, Arduzzo LR, Bilo MB et al. World allergy organization guide- lines for the assessment and management of anaphylaxis. *World Allergy Organ J* 2011; 4: 13-37

Capítulo 3

TRATAMENTO IMEDIATO DE REAÇÕES EM ONCOLOGIA

Susana Cadinha

Assistente Graduada de Imunoalergologia
Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia/Espinho

Grupo de Interesse de Alergia a Fármacos /
Sociedade Portuguesa de Alergologia e Imunologia Clínica

Joana Silva

Enfermeira Hospital de Dia de Oncologia
Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia/Espinho

Associação de Enfermagem Oncológica Portuguesa

Introdução

As reações de hipersensibilidade a fármacos, imprevisíveis e não dependentes de dose, representam cerca de um terço de todas as reações adversas e estima-se que afetem mais de 7% da população geral. As reações alérgicas são reações de hipersensibilidade em que se demonstra um mecanismo imunológico subjacente, mais frequentemente mediado por IgE ou por células T.

As manifestações cutâneas são a forma mais comum de apresentação das reações de hipersensibilidade, em particular o exantema maculopapular, urticária e angioedema. As situações em que há envolvimento sistêmico, nomeadamente a anafilaxia e as SCARs, são as formas mais graves de apresentação, com elevadas taxas de morbidade e mortalidade.

A anafilaxia é uma reação de hipersensibilidade sistêmica ou generalizada, grave e potencialmente fatal. Classicamente definida como um fenómeno multiorgânico com comprometimento de dois ou mais sistemas diferentes, sendo os mais frequentemente atingidos o cutâneo, respiratório, cardiovascular e gastrointestinal, atualmente a sua definição tem evoluído para uma descrição mais pormenorizada dos mecanismos subjacentes, baseada na caracterização de diferentes fenótipos e endótipos.

O reconhecimento precoce desta entidade pode ser difícil porque as manifestações cutâneas são discretas ou ausentes em mais de 20% dos casos, podendo ocorrer diferentes padrões de reação que não só confundem o diagnóstico como atrasam o seu tratamento. O diagnóstico de anafilaxia a fármacos tem aumentado nos últimos 20 anos e são cada vez mais os fármacos implicados nas reações de hipersensibilidade, incluindo fármacos antineoplásicos e anticorpos monoclonais, responsáveis pelo aparecimento de novas formas de apresentação clínica, em particular arrepios, febre e dor.

A administração de fármacos em oncologia pressupõe, por si só, a necessidade de pessoal especializado, quer na administração, quer no reconhecimento de potenciais reações que dela resultem. As equipas, médica e de enfermagem, devem estar plenamente conscientes do tipo de reações mais frequentemente associadas aos fármacos antineoplásicos e anticorpos monoclonais, bem como dos fatores de risco que predis põem a reações mais graves, nomeadamente a anafilaxia.

Avaliação pré-infusional

Antes de iniciar a perfusão do fármaco é fundamental realizar uma avaliação minuciosa, bem como verificar a disponibilidade de material adequado ao tratamento de uma eventual reação (tabela 1).

AVALIAÇÃO PRÉ-INFUSIONAL

	Rever antecedentes patológicos, nomeadamente história alérgica e tratamentos prévios
	Rever medicação habitual, nomeadamente no que respeita a Betabloqueadores e IECA
	Questionar sobre a toma de pré-medicação oral prevista e se teve/tem queixas gastrointestinais
	Avaliar os parâmetros vitais (PA, FC, temperatura axilar, sO ₂) e alterações da pele e mucosas
	Colocar um acesso de emergência (ex: torneira de 3 vias com 1 acesso livre), o mais proximal possível ao doente
	Verificar a existência de protocolos de atuação de emergência atualizados e conhecidos por toda a equipa, bem como material adequado para tratamento da reação

Tabela 1 • Avaliação pré-infusional (Adaptado de Annals of Oncology 2017;28(4):100-18)

Tratamento imediato

Na suspeita de uma reação, o(s) fármaco(s) em perfusão deve(m) ser suspenso(s) de imediato. O tratamento a instituir de seguida depende das características da reação e da sua gravidade, encontrando-se sumariado na tabela 2. Em caso de anafilaxia, a administração de adrenalina por via intramuscular é recomendada como tratamento de 1ª linha, sendo a precocidade na sua administração um dos fatores mais eficazes na prevenção da mortalidade e na rápida reversão do quadro clínico. O posicionamento do doente, a suplementação com oxigénio e a rápida reposição de fluídos são consideradas medidas de 2ª linha, enquanto o tratamento com anti-histamínico, anti-H₂ e corticoide é considerado de 3ª linha, este último prevenindo o risco de reação bifásica. Após resolução do quadro está recomendada vigilância por um período mínimo de 4-6 horas e contraindicada a reintrodução do fármaco(s) suspeito(s). Se o fármaco for imprescindível, o doente deve ser referenciado ao imunoalergologista para ser estudado e equacionada a hipótese de readministração por dessensibilização.

TRATAMENTO IMEDIATO

Rápido reconhecimento da reação e assistência médica imediata (qualquer queixa deve ser valorizada)

Suspender a administração do fármaco

Manter acesso EV o mais proximal ao doente

Avaliar ABC (*Airway, Breathing, Circulation*), nível de consciência, queixas específicas do doente

Posicionar:

- . se hipotensão, posicionar em *Trendelenbourg*
- . se dificuldade respiratória, doente deve permanecer sentado com cabeça elevada
- . se perda de consciência, posicionar em PLS (posição lateral de segurança)

Contactar médico de apoio ao Hospital de Dia

Anafilaxia

- . Adrenalina IM (0.01mg/kg; na diluição de 1mg/ml, dose de 0.3-0.5ml; repetir dose cada 5-15min até máximo de 2)
- . Oxigenoterapia a 10l/min, se necessário
- . Fluidoterapia (1-2 litros de SF a 5-10ml/kg nos primeiros 5 min; cristaloídes ou colóides em bólus de 20ml/kg, seguidos de infusão lenta)
- . Anti-histamínico EV (ex: Clemastina 1-2mg em bólus)
- . Anti-H2 EV (ex: Ranitidina 50mg diluída em 20ml de SF)
- . Corticoide EV (ex: Metilprednisolona 1-2mg/kg) para prevenção de reação bifásica
- . Se má resposta a Adrenalina
 - . Glucagon SC, IM, EV (1mg SC, IM, EV), em doentes betabloqueados
 - . Adrenalina EV*
 - . Aminas vasoactivas*
- . Colheita de sangue para doseamento de triptase (tubo de bioquímica)
- . Monitorização de parâmetros vitais e vigilância de reação bifásica, com observação até 24h

Reação cutânea ligeira

- . Anti-histamínico PO (ex: Ebastina liofilizado 10-20mg ou Hidroxizina 25mg)

Reação cutânea generalizada ou angioedema

- . Anti-histamínico EV (ex: Clemastina 1-2mg em bólus)
- . Corticoide EV (ex: Metilprednisolona 1-2mg/kg)

Reação respiratória

- . Beta2-agonista inalado (ex: nebulização com 0.5cc de Salbutamol em 3cc de SF)
- . Oxigenoterapia a 6l/min
- . Corticoide EV (ex: Metilprednisolona 1-2mg/kg)
- . Corticoide inalado (ex: nebulização com 1000ug de Budesonido em 3cc de SF)

Tabela 2 • Tratamento imediato (*Recomendado contacto com equipa de reanimação intra-hospitalar para apoio) (Adaptado de Emergency Medicine Practice 2015;17:1-24 e de Annals of Oncology 2017; 28(4):100-18))

Registo da reação

A avaliação do doente por imunoalergologia é tanto mais fácil quanto mais claros, precisos e concisos forem os registos sobre as características da reação, fármaco(s) suspeito(s), número de ciclos prévios, resposta ao tratamento instituído e resultado de uma possível reintrodução (tabela 3).

Ao contrário da anafilaxia e de todas as outras reações em que há suspeita de um mecanismo de hipersensibilidade alérgico subjacente, as reações infusionais ligeiras podem não ser contraindicação para a reintrodução do fármaco implicado. A pré-medicação com anti-histamínicos e corticoides, a redução do ritmo de perfusão e o fracionamento da dose têm sido descritas como medidas eficazes na prevenção e redução da gravidade de sintomas associados a este tipo de reações. Por seu lado, as reações infusionais moderadas a graves, face ao risco de evolução para reações mais graves ou mesmo morte, devem ser referenciadas à imunoalergologia antes de se decidir a reintrodução do fármaco.

REGISTO DA REAÇÃO	
	Fármaco(s) administrado(s) antes da reação e relação temporal entre eles
	Ritmo de perfusão e volume infundido (dose administrada)
	Número de tratamentos (ciclos) efetuados previamente com aquele(s) fármaco(s)
	Pré-medicação administrada
	Descrição da reação com registo de queixas, parâmetros vitais e exame objetivo
	Registo do tratamento instituído e resposta ao mesmo
	Co-morbilidades e medicação concomitante (nomeadamente Betabloqueadores e IECA)
	Em caso de reintrodução, registo do ritmo de perfusão, volume infundido e tolerância

Tabela 3 • Registo da reação (Adaptado de Annals of Oncology 2017;28(4):100-18)

Bibliografia

- Gomes ER, Demoly P. Epidemiology of hypersensitivity drug reactions. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2005;5(4):309-16.
- Demoly P, Adkinson NF, Brockow K, Castells M, Chiriac AM, Greenberger PA, et al. International Consensus on drug allergy. *Allergy* 2014;69:420-37.
- Joint Task Force on Practice Parameters; American Academy of Allergy AalACoA, Asthma and Immunology; Joint Council of Allergy, Asthma and Immunology. Drug allergy: An updated Practice Parameter. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2010;105:259-73.
- Brown SG, Stone SF, Fatovich DM, Burrows SA, Holdgate A, Celenza A, et al. Anaphylaxis: clinical patterns, mediator release, and severity. *J Allergy Clin Immunol* 2013;132(5):1141-49.
- Simons FE, Arduso LR, Bilò MB, Cardona V, Ebisawa M, El-Gamal YM, et al. International consensus on (ICON) anaphylaxis. *World Allergy Organ J.* 2014;7(1):9.
- Muraro A, Lemanske RF Jr, Castells M, Torres MJ, Khan D, Simon HU, et al. Precision medicine in allergic disease-food allergy, drug allergy, and anaphylaxis-PRACTALL document of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology and the American Academy of Allergy, Asthma and Immunology. *Allergy* 2017;72(7):1006-21.
- Brown SG. Clinical features and severity grading of anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol.* 2004 Aug;114(2):371-6.
- Castells M. Diagnosis and management of anaphylaxis in precision medicine. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;140(2):321-33.
- Singer, Elizabeth & Zodda, David & Moellman, Joseph & Silverburg, Mark. Allergy And Anaphylaxis: Principles Of Acute Emergency Management. *Emergency medicine practice* 2015;17: 1-24.
- Doessegger L, Banholzer ML. Clinical development methodology for infusion-related reactions with monoclonal antibodies. *Clin Transl Immunology* 2015;4(7):e39.
- S. Rosello, I. Blasco, L. Garcia Fabregat, A. Cervantes, K. Jordan, on behalf of the ESMO Guidelines Committee. Management of infusion reactions to systemic anticancer therapy: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Annals of Oncology* 2017;28(4):100-18.

Capítulo 4

DIAGNÓSTICO DE REAÇÕES DE HIPERSENSIBILIDADE EM ONCOLOGIA

Joana Caiado

Assistente de Imunoalergologia
Hospital de Santa Maria – Centro Hospitalar Lisboa Norte

Grupo de Interesse de Alergia a Fármacos /
Sociedade Portuguesa de Alergologia e Imunologia Clínica

Introdução

As reações de hipersensibilidade (RHS) a fármacos têm sido reportadas com a maioria dos fármacos usados em quimioterapia (QT). Entre os fármacos antineoplásicos com maior potencial para induzir reações de hipersensibilidade encontram-se os taxanos, platinas e anticorpos monoclonais e menos frequentemente as epipodofilotoxinas e asparaginases. O aumento da incidência de reações a antineoplásicos tem sido paralela ao aparecimento de novas armas terapêuticas em Oncologia e maior longevidade dos doentes oncológicos.

Perante a suspeita de uma reação de hipersensibilidade a um antineoplásico, o doente deverá ser referenciado à **consulta de Imunoalergologia**. O seu objetivo é orientar estes doentes, não só documentando as reações de hipersensibilidade mas também oferecendo-lhes alternativas terapêuticas, evitando-se assim o uso de fármacos de segunda linha, menos eficazes, com perfil de segurança menos favorável e geralmente mais caros.

Em primeiro lugar, a documentação de uma RHS passa pela execução de uma história clínica completa (caracterização da reação, *timing* da reação, número de infusões prévias, pré-medicação, etc), sendo também essencial a exclusão de outros potenciais fatores confundidores nomeadamente alimentares ou infecciosos.

Para complementar a história clínica, estão disponíveis testes *in vivo* e *in vitro* que podem ser úteis como auxiliares de diagnóstico.

Triptase sérica

A triptase é um mediador derivado dos mastócitos (e basófilos) que é libertado após desgranulação destas células em contexto de reação alérgica sistémica, ou seja, quando ocorre uma anafilaxia. O doseamento da triptase sérica, disponível na maioria dos hospitais portugueses, é um marcador importante de anafilaxia. A colheita deverá ser efetuada 1 a 2 horas após a reação, altura em que se atingem níveis séricos mais elevados. Devem ser valorizados doseamentos acima de 11,4 ng/ml (de triptase total, uma vez que não estão habitualmente disponíveis os doseamentos das subunidades α e β da triptase). Um valor positivo suporta uma reação de tipo alérgico, devendo este sempre ser comparado com um valor basal, colhido pelo menos 6 semanas depois da reação. Um valor normal não exclui no entanto uma reação alérgica, principalmente nos casos de anafilaxia ligeira a moderada.

Testes cutâneos

Os testes cutâneos têm como objetivo avaliar o grau de sensibilização ao fármaco. Têm indicação para realizar testes todos os doentes com suspeita de reação imediata (reações ocorridas durante a infusão ou no período de uma hora após

a infusão), habitualmente reações alérgicas IgE mediadas, como é o caso das platinas (cisplatina, carboplatina e oxaliplatina) e alguns anticorpos monoclonais, no caso de já terem ocorrido múltiplas infusões. Em relação aos taxanos, tem-se verificado que alguns doentes podem ter reações após múltiplas infusões; assim, nestes casos em que há suspeita de um mecanismo alérgico mediado por IgE, dever-se-á também efetuar testes cutâneos com taxanos.

Os testes cutâneos têm também sido utilizados para identificar doentes em risco de ter uma RHS. Isto é especialmente importante com a carboplatina, para a qual está demonstrado que a probabilidade de RH após uma 3ª série de tratamentos pode atingir os 100%. Assim, tem-se proposto que os doentes sob terapêutica com carboplatina devam ser testados após a 7ª infusão (habitualmente 1ª infusão do 2º ciclo); para a oxaliplatina não tem sido tão consensual, mas alguns autores propõem que se efetuem testes a partir da 5ª infusão, a partir da qual está demonstrado que o risco de reação está mais aumentado.

São contraindicações para realização de testes os doentes com patologia cardiopulmonar descompensada e reações tardias bolhosas como é o caso do síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica, pustulose exantemática generalizada aguda ou síndrome de hipersensibilidade induzido por fármaco. As reações febris são geralmente contraindicação para realização de testes cutâneos, mas em relação aos antineoplásicos, especialmente no caso da oxaliplatina e rituximab, a febre pode fazer parte do quadro de hipersensibilidade pelo que não limita a sua realização.

Os testes devem ser idealmente efetuados pelo menos quatro semanas após a reação inicial. No entanto, dado por vezes o curto intervalo de tempo entre as infusões de alguns antineoplásicos como é o caso da oxaliplatina, os testes poder-se-ão efetuar após duas semanas. Deverão ser suspensos anti-histamínicos e antidepressivos nos 5 dias antes, e corticoides 7 dias antes dos testes.

Nos testes cutâneos por picada (*prick*) é habitualmente utilizada a solução do fármaco não diluído (1:1), e no caso destes serem negativos efetuam-se testes intradérmicos com várias diluições do fármaco até à concentração não irritativa (com leitura aos 20 minutos), tal como descrito na tabela 1. Poderá ser ainda efetuada uma leitura tardia às 48 horas, especialmente quando há suspeita de reações não-imediatas. Não se devem efetuar testes com doxorubicina por se ter demonstrado toxicidade cutânea. Dada a elevada sensibilidade dos testes cutâneos, especialmente para platinos (na maioria dos estudos >80%), a doentes com testes cutâneos positivos deve ser ponderada a substituição do fármaco ou dessensibilização, mesmo na ausência de reação prévia.

Prova de provocação

No caso dos testes de diagnóstico não serem conclusivos, se a suspeita de reação alérgica não é elevada e se a reação foi ligeira (excluindo-se as platinas pelo risco de reação mais grave), o próximo passo é a realização de prova de provocação com o antineoplásico suspeito no sentido de excluir o diagnóstico. Consiste na administração de doses mais pequenas do fármaco (habitualmente

começa-se a 1/10 da velocidade), aumentando-se de forma progressiva e crescente até se atingir a dose terapêutica. Trata-se no entanto de um procedimento de risco, face à possibilidade de desenvolvimento de uma reação mais grave que a inicial, pelo que deve ser efetuada em Hospital de Dia por pessoal treinado e com terapêutica de emergência sempre preparada. A negatividade da prova dá-nos segurança para propor a manutenção das infusões regulares do fármaco; no caso da prova ser positiva, o fármaco deverá ser suspenso, ou, na ausência de alternativas, deve ser proposta dessensibilização.

Outros meios auxiliares de diagnóstico em investigação

IgE específica para platinas

Muitos têm sido os esforços para o aperfeiçoamento de alguns métodos *in vitro* que permitam a identificação de IgE específicas para sais de platina. Tal como em relação aos testes cutâneos, a colheita deverá ser efetuada pelo menos 4 semanas depois da reação, não sendo necessária a suspensão da medicação habitual do doente. Alguns grupos já dosearam IgE específicas e compararam-nas com os testes cutâneos. Foram descritas diferentes sensibilidades (54-75%) e especificidades (75-100%) para os sais de platina, que apesar de elevadas será necessário ampliar a amostra de doentes para se poder generalizar a sua utilização. Um dado importante foi observado numa série em que foram doseadas IgE específicas para os 3 sais de platina, tendo-se verificado uma elevada taxa de positividade para todas as platinas, mesmo aqueles com os quais os doentes não tinham tido contacto; ficou assim demonstrada uma reatividade cruzada importante entre as 3 platinas, especialmente nos doentes sensibilizados à oxaliplatina (89% tinham também IgE específicas para a carboplatina e cisplatina), o que deverá ser tido em conta quando se pensa em substituir um platino por outro.

Esta metodologia ainda em investigação parece ser uma potencial alternativa aos testes cutâneos, que em alguns doentes podem ser irritativos.

Teste de ativação de basófilos (TAB)

Outro meio de diagnóstico *in vitro* em investigação é o TAB. Este exame é efetuado com uma pequena amostra de sangue e baseia-se no fato de os basófilos serem ativados após contacto com o alérgénio, neste caso o antineoplásico que desencadeou a reação. A ativação de basófilos é quantificada por citometria de fluxo com marcação das células com Ac anti-IgE/CD 63 (marcador de ativação), após incubação com o fármaco. A colheita de sangue deverá ser efetuada pelo menos 4 semanas depois da reação, sendo necessária a suspensão de anti-histamínicos e corticoides 5 e 7 dias antes, respetivamente. Este método tem sido aplicado essencialmente a platinas visto induzirem reconhecidamente reações IgE

mediadas. Apesar de parecer uma alternativa muito promissora, os trabalhos publicados incluíram pequenas amostras de doentes, não sendo ainda possível estabelecer valores de sensibilidade e especificidade.

ANTINEOPLÁSICO		CONCENTRAÇÕES MÁXIMAS NÃO IRRITATIVAS ID
PLATINAS	Cisplatina	1 mg/ml
	Carboplatina	1-10 mg/ml
	Oxaliplatina	1-5 mg/ml
ANTICORPOS MONOCLONAIS	Rituximab	1 mg/ml
	Trastuzumab	2,1 mg/ml
	Cetuximab	5 mg/ml
TAXANOS	Docetaxel	0,4 mg/ml
	Paclitaxel	0,01 mg/ml

Tabela 1 • Testes a antineoplásicos- concentrações não irritativas (testes intradérmicos)
ID- intradérmico

Bibliografia

- Roselló S, Blasco I, García Fabregat L e col. Management of infusion reactions to systemic anticancer therapy: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol*. 2017;28(suppl_4):iv100-iv118
- Brockow K, Garvey LH, Aberer W. Skin test concentrations for systemically administered drugs - an ENDA/EAACI Drug Allergy Interest Group position paper. *Allergy* 2013;68(6):702-12
- Cadinha S. Hipersensibilidade a fármacos-os estudos in vivo. *Rev Port Imunoalergologia* 2016;24(2):87-92
- Caiado J, Picard M. Diagnostic tools for hypersensitivity to platinum drugs and taxanes: skin testing, specific IgE, and mast cell/basophil mediators. *Curr Allergy Asthma Rep* 2014;14(8):451
- Madrigal-Burgaleta R, Berges-Gimeno MP, Angel-Pereira D. Hypersensitivity and desensitization to antineoplastic agents: outcomes of 189 procedures with a new short protocol and novel diagnostic tools assessment.
- Caiado J, Castells M. Presentation and Diagnosis of Hypersensitivity to Platinum Drugs. *Curr Allergy Asthma Rep* 2015;15(4):15.
- Cernadas JR, Brockow K, Romano A. General considerations on rapid desensitization for drug hypersensitivity - a consensus statement. *Allergy*. 2010;65(11):1357-66
- Picard M, Pur L, Caiado J e col. Risk stratification and skin testing to guide re-exposure in taxane-induced hypersensitivity reactions. *J Allergy Clin Immunol* 2016;137(4):1154-1164
- Galvão VR, Castells MC. Hypersensitivity to biological agents-updated diagnosis, management, and treatment. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2015;3(2):175-85
- Caiado J, Venemalm L, Pereira-Santos MC, Costa L, Barbosa MP, Castells M. Carboplatin, oxaliplatin and cisplatin-specific IgE: cross-reactivity and value in the diagnosis of carboplatin and oxaliplatin allergy. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2013;1(5): 494-500.

Capítulo 5

DESSENSIBILIZAÇÃO A FÁRMACOS UTILIZADOS EM ONCOLOGIA

Susana Cadinha

Assistente Graduada de Imunoalergologia
Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia/Espinho

Grupo de Interesse de Alergia a Fármacos /
Sociedade Portuguesa de Alergologia e Imunologia Clínica

Joana Silva

Enfermeira Hospital de Dia de Oncologia
Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia/Espinho

Associação de Enfermagem Oncológica Portuguesa

Josefina Rodrigues

Assistente Graduada Sénior de Imunoalergologia
Centro Hospitalar de São João

Grupo de Interesse de Alergia a Fármacos /
Sociedade Portuguesa de Alergologia e Imunologia Clínica

Introdução

A crescente utilização de fármacos antineoplásicos e anticorpos monoclonais tem sido responsável pelo aumento dramático das reações de hipersensibilidade e de anafilaxia a nível mundial, condicionando a utilização de terapêuticas de 1ª linha e interferindo na sobrevivência e qualidade de vida dos doentes. A ausência de alergénios estandardizados para o diagnóstico, a escassez de testes de diagnóstico com valores preditivos positivo e negativo fidedignos e o limitado número de opções terapêuticas, dificultam o tratamento de doentes com suspeita de alergia a fármacos.

Os protocolos de dessensibilização constituem uma abordagem inovadora para o tratamento de reações de hipersensibilidade a fármacos, permitindo que doentes sensibilizados mantenham a sua terapêutica de primeira linha em segurança e representando assim um importante avanço no seu tratamento e prognóstico.

Protocolos de dessensibilização

A dessensibilização consiste na indução de um estado de tolerância clínica temporária a um fármaco que causou uma reação de hipersensibilidade e está indicada sempre que este é indispensável, ou seja, sempre que as alternativas são menos eficazes ou não se encontram disponíveis. A tolerância clínica só se mantém mediante administração continuada do fármaco (diária), pelo que quando os fármacos são administrados com um determinado espaçamento temporal (ciclos) é necessário repetir a dessensibilização sempre que o doente é submetido ao tratamento. Na tabela 1 encontram-se resumidas as indicações e contraindicações para dessensibilização rápida a fármacos.

INDICAÇÕES	DOENTES DE ALTO RISCO	CONTRAINDICAÇÕES
Reação tipo I (mastócitos/IgE/basófilos)	Anafilaxia grave (intubação)	SCARs
Reação tipo IV (excepto SCARs)	Doença respiratória grave	Reações tipo II (imunocitotóxicas)
Ausência de fármaco alternativo	Doença cardíaca grave	Vasculite
Fármaco mais eficaz e/ou associado com menos efeitos laterais	Doença sistêmica grave	Reações tipo III (tipo doença do soro)
Fármaco com mecanismo de ação único	Beta-bloqueadores, IECA, gravidez	

Tabela 1 • Indicações e contraindicações de dessensibilização rápida a fármacos (Adaptado de Clin Rev Allerg Immunol. DOI10.1007/s12016-016-8556-5)

Os protocolos de dessensibilização mais frequentemente utilizados pressupõem a administração do fármaco em 12 passos, através da preparação de 3 soluções com concentrações crescentes, o que permite aumentar a dose de fármaco, pelo aumento gradual do ritmo de perfusão, até se atingir a dose cumulativa pretendida. No caso de doentes com reações mais graves ou que reagiram numa dessensibilização de 12 passos deve ser adicionada uma 4ª solução, aumentando o número de passos para 16. Os protocolos com 16 passos (4 soluções) ou 20 passos (5 soluções) são reservados habitualmente para os doentes de alto risco. Estes protocolos não são rígidos e devem ser adaptados ao doente em questão, tendo em atenção diversos fatores:

- Avaliação do doente e caracterização da natureza da reação;
- Determinação da probabilidade da dessensibilização ser eficaz e segura;
- Elaboração de um protocolo individualizado e adequado, tendo por base os protocolos standardizados,
- Avaliação da resposta a cada dessensibilização e alteração do protocolo, sempre que necessário (adicionando, subtraindo ou alterando a pré-medicação; alterando o número de passos; alterando o ritmo ou o tempo de perfusão em 1 ou mais passos; alguma combinação das anteriores).

A pré-medicação inclui uma dose única de um anti-histamínico associado a um anti-H2, embora os protocolos adaptados possam incluir ainda corticoides, ácido acetilsalicílico e montelucaste. Como se trata de um procedimento de alto risco, em que as reações são frequentes, os fármacos que podem interferir com o tratamento das reações ou potenciá-las devem ser interrompidos. Os betabloqueadores e os IECA devem ser suspensos 24h horas antes da dessensibilização.

Segurança

As reações mais frequentemente descritas durante este procedimento são o eritema facial, calor, prurido, exantema e urticária, embora os doentes sejam esclarecidos sobre um risco potencial de anafilaxia. À medida que vão aumentando o número de dessensibilizações, as reações vão diminuindo em termos de gravidade e vai aumentando a tolerância ao fármaco.

Apesar da base molecular da dessensibilização rápida a fármacos não se encontrar totalmente esclarecida, os protocolos utilizados têm sido bem sucedidos.

Numa revisão da literatura relativa a dessensibilização rápida a diversos fármacos, incluindo antibióticos, antineoplásicos e anticorpos monoclonais, os autores concluíram que nos 10 anos analisados mais de 99.9% de cerca de 800 doentes receberam a dose recomendada do seu tratamento de 1ª linha em milhares de dessensibilizações, sem registo de morte por reações de hipersensibilidade.

Eficácia clínica

Num estudo recente que pretendeu avaliar a segurança, eficácia, custos e esperança de vida dos doentes submetidos a dessensibilização rápida a fármacos antineoplásicos e anticorpos monoclonais, **os autores concluíram que, relativamente à Carboplatina, o fármaco mais frequentemente utilizado neste estudo, a administração por dessensibilização é tão eficaz quanto a administração standard, permitindo um aumento não significativo da esperança de vida em doentes dessensibilizados.** Este foi o primeiro estudo sobre dessensibilizações em que foi efetuada uma análise de custo. Apesar de não terem entrado em linha de conta com os custos diretos, os autores concluíram que os doentes dessensibilizados recorreram menos ao hospital e tiveram menos custos totais do que os que não foram submetidos a dessensibilização.

Abordagem multidisciplinar

Em termos práticos, perante uma suspeita de reação de hipersensibilidade a um fármaco antineoplásico ou anticorpo monoclonal, ainda que ligeira, as opções possíveis são:

- Manter o tratamento com o mesmo esquema, assumindo que o doente pode ter uma reação grave e potencialmente fatal;
- Descontinuar e interromper o tratamento;
- Substituir o fármaco suspeito por outro de um grupo farmacológico diferente, com um possível impacto negativo na evolução da doença;
- Substituir o fármaco suspeito por um alternativo igualmente eficaz;

- e) Tratar o doente utilizando o mesmo esquema terapêutico, mas minimizando o risco de reação através da instituição de um protocolo de dessensibilização ao fármaco implicado.

A decisão mais consensual e adequada será a escolha de um esquema terapêutico alternativo, desde que igualmente eficaz. Na ausência de um fármaco alternativo igualmente eficaz, cabe ao oncologista referenciar o doente ao imunoalergologista, para que seja estratificado o risco e ponderada a instituição de um protocolo de dessensibilização. Após uma decisão final concordante por parte de ambos, é necessário envolver os farmacêuticos da área para garantir a preparação das diferentes soluções necessárias para implementar este protocolo individualizado, elaborado caso a caso pelo imunoalergologista. Por fim, e não menos importante, é a existência de uma equipa de enfermagem treinada neste tipo de procedimento e em clara articulação com o imunoalergologista e o oncologista.

O risco de reação inerente a este procedimento é muito grande, razão pela qual é fundamental uma monitorização apertada do doente, com valorização de todas as queixas que possam ser referidas. Dependendo do risco de reação estimado para cada doente, este procedimento poderá ser realizado num Hospital de Dia ou numa Unidade de Cuidados Intensivos, considerando alguns autores que o *ratio* enfermeiro-dessensibilização deverá ser de 1:1. Na tabela 2 e figura 1 apresentam-se alguns aspetos práticos relativamente a este procedimento, destinados em particular à equipa de enfermagem.

Em resumo, a dessensibilização é atualmente considerada um procedimento seguro e eficaz que, no caso dos doentes com alergia comprovada aos antineoplásicos e naqueles em que os testes foram negativos mas a história clínica é muito sugestiva de reação grave, permite a manutenção do tratamento de 1ª linha.

A abordagem multidisciplinar, com a estreita colaboração entre imunoalergologistas, oncologistas, farmacêuticos e enfermeiros, é a chave para o sucesso deste procedimento.

AVALIAÇÃO PRÉ-INFUSIONAL

Idêntica à efetuada antes de qualquer tratamento e abordada no capítulo 3, com especial ênfase para confirmação de suspensão de betabloqueadores e IECA na véspera e cumprimento de pré-medicação indicada.

PROTOCOLO DE DESSENSIBILIZAÇÃO

- . Cumprir pré-medicação instituída no protocolo;
- . Colocar os acessos por forma a perfundir o número de soluções pretendidas, mantendo ainda um acesso livre para medicação de emergência, o mais proximal possível ao doente;
- . Colocar as soluções da menor para a maior concentração, do acesso mais distal para o mais proximal ao doente (ver figura 1);
- . Avaliar os parâmetros vitais do doente antes de cada passo (antes de alterar o ritmo de perfusão) e registá-los no protocolo;
- . Cumprir os passos rigorosamente como indicado no protocolo de dessensibilização, que devem contemplar a purga do sistema e a administração de fármaco, por forma a minimizar o risco de reação;
- . No final de todo o procedimento, registar com precisão a informação contida nos rótulos do fármaco.

Outras notas importantes:

- . Da primeira vez, não efetuar a dessensibilização no dia de administração de outros fármacos do esquema; reavaliação em dessensibilizações subsequentes;
- . O acesso de emergência deve ser utilizado de forma segura para o enfermeiro, estando por isso desaconselhada a aspiração do fármaco.

Tabela 2 • Considerações práticas para a equipa de enfermagem

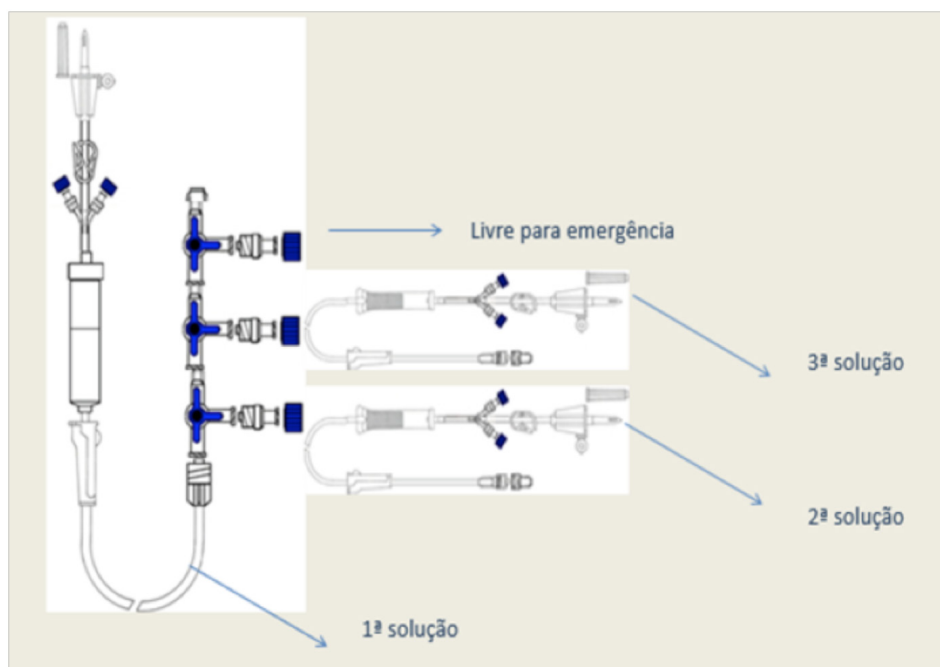


Figura 1 • Exemplo de colocação de sistemas de infusão para um protocolo com 3 soluções de diferentes concentrações, sendo a primeira solução a menos concentrada e a terceira a mais concentrada.

Bibliografia

- Castells M. Diagnosis and management of anaphylaxis in precision medicine. *J Allergy Clin Immunol* 2017;140:321-33.
- Bonamichi-Santos R, Castells M. Diagnoses and Management of Drug Hypersensitivity and Anaphylaxis in Cancer and Chronic Inflammatory Diseases: Reactions to Taxanes and Monoclonal Antibodies. *Clinic Rev Allerg Immunol*. DOI 10.1007/s12016-016-8556-5
- Muraro A, Lemanske RF Jr, Castells M, Torres MJ, Khan D, Simon HU, et al. Precision medicine in allergic disease-food allergy, drug allergy, and anaphylaxis-PRACTALL document of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology and the American Academy of Allergy, Asthma and Immunology. *Allergy* 2017;72(7):1006-21.
- Liu A, Fanning L, Chong H, Fernandez J, Sloane D, Sancho-Serra M, Castells M. Desensitization regimens for drug allergy: state of the art in the 21st century. *Clin Exp Allergy* 2011;41(12):1679-89.
- Cernadas JR, Brockow K, Romano A, Aberer W, Torres MJ, Bircher A, et al. General considerations on rapid desensitization for drug hypersensitivity - a consensus statement. *Allergy* 2010;65(11):1357-66.
- Madrigal-Burgaleta R, Berges-Gimeno MP, Angel-Pereira D, Ferreiro-Monteagudo R, Guillen-Ponce C, Pueyo C, et al. Hypersensitivity and desensitization to antineoplastic agents: outcomes of 189 procedures with a new short protocol and novel diagnostic tools assessment. *Allergy* 2013;68(7):853-61.
- Castells MC, Tennant NM, Sloane DE, Hsu FI, Barrett NA, Hong DI, et al. Hypersensitivity reactions to chemotherapy: outcomes and safety of rapid desensitization in 413 cases. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122(3):574-80.
- Brennan PJ, Rodriguez Bouza T, Hsu FI, Sloane DE, Castells MC. Hypersensitivity reactions to mAbs: 105 desensitizations in 23 patients, from evaluation to treatment. *J Allergy Clin Immunol* 124:1259-66.
- Caiado J, Rodrigues T, Pedro E, Costa L, Barbosa MP. Dessensibilização a fármacos em oncologia: Experiência de um Serviço de Imunoalergologia. *Rev Port Imunoalergologia* 2009;17 (1): 57-74.
- Sloane D, Govindarajulu U, Harrow-Mortelliti J, Barry W, Hsu FI, Hong D, et al. Safety, Costs, and Efficacy of Rapid Drug Desensitizations to Chemotherapy and Monoclonal Antibodies. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2016;4(3):497-504.
- MC Castells Guitart. Rapid drug desensitization for hypersensitivity reactions to chemotherapy and monoclonal antibodies in the 21st Century. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2014; Vol.24:72-79.

Capítulo 6

UNIDADES HOSPITALARES COM CONSULTA DE IMUNOALERGOLOGIA

Apresenta-se de seguida a tabela que inclui os diversos Serviços/Unidades/ Consultas de Imunoalergologia nacionais.

REGIÃO/INSTITUIÇÃO

ALENTEJO

Hospital do Espírito Santo de Évora, E.P.E.

ALGARVE

Hospital de Faro, Centro Hospitalar do Algarve, E.P.E.

Hospital de Portimão, Centro Hospitalar do Algarve, E.P.E.

CENTRO

Hospital Universidade Coimbra, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, E.P.E

Hospital de São Teotónio, Centro Hospitalar Tondela-Viseu, E.P.E.

Hospital Infante D. Pedro, Centro Hospitalar do Baixo Vouga, E.P.E.

Hospital da Covilhã, Centro Hospitalar Cova da Beira, E.P.E

Hospital Amato-Lusitano, Unidade Local de Saúde de Castelo Branco, E.P.E.

Hospital de Santo André, Centro Hospitalar de Leiria, E.P.E.

LISBOA E VALE DO TEJO

Hospital D. Estefânia, Centro Hospitalar de Lisboa Central, E.P.E

Hospital Egas Moniz e Hospital São Francisco Xavier, Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental, E.P.E.

Hospital de S. Bernardo, Centro Hospitalar de Setúbal, E.P.E.

Hospital Santa Maria e Hospital Pulido Valente, Centro Hospitalar de Lisboa Norte, E.P.E.

Hospital Distrital de Torres Vedras e Hospital Distrital de Caldas da Rainha, Centro Hospitalar do Oeste, E.P.E.

Hospital Beatriz Ângelo

NORTE

Hospital de Vila Nova de Gaia, Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia/Espinho, E.P.E.

Hospital Nossa Sra. Oliveira, Centro Hospitalar do Alto Ave, E.P.E.

Hospital Geral de Sto. António, Centro Hospitalar do Porto, E. P. E.

Hospital de S. João, Centro Hospitalar do São João, E.P.E.

Hospital Pedro Hispano, Unidade Local de Saúde de Matosinhos, E.P.E.

Hospital de S. Pedro, Centro Hospitalar de Trás-os-Montes e Alto Douro, E.P.E.

Hospital de Braga

Hospital de Sta. Luzia, Unidade Local de Saúde do Alto Minho, E.P.E.

MADEIRA E AÇORES

Hospital Dr. Nélcio Mendonça, Hospital Central do Funchal

Hospital do Divino Espírito Santo de Ponta Delgada, E.P.E.

Glossário

- AGEP** • Acute generalised exanthematous pustulosis
- DRESS** • Drug reaction eosinophilia systemic symptoms
- FDE** • Fixed drug eruption
- IECA** • Inibidores da enzima de conversão da angiotensina
- RCM** • Resumo das características do medicamento
- SCAR** • Severe cutaneous adverse reactions
- SDRIFE** • Symmetrical drug-related intertriginous and flexural exanthema
- SJS** • Stevens-Johnson Syndrome
- TEN** • Toxic epidermal necrolysis



PATROCÍNIOS
CIENTÍFICOS



Associação de
Enfermagem
Oncológica
Portuguesa



SPAIC

SOCIEDADE PORTUGUESA DE
ALERGOLOGIA E IMUNOLOGIA CLÍNICA

www.spaic.pt



SOCIEDADE
PORTUGUESA DE
ONCOLOGIA

APOIO

MERCK

PATROCÍNIOS
CIENTÍFICOS



Associação de
Enfermagem
Oncológica
Portuguesa



SPAIC

SOCIEDADE PORTUGUESA DE
ALERGOLOGIA E IMUNOLOGIA CLÍNICA

www.spaic.pt



SOCIEDADE
PORTUGUESA DE
ONCOLOGIA

APOIO

MERCK