



**PROTOCOLO DE ACTUAÇÃO
EM CASO DE REACÇÃO
À INFUSÃO DE INFliximab**

**Grupo de Estudos de Artrite Reumatóide
da Sociedade Portuguesa de Reumatologia**

RESUMO

O Grupo de Estudos de Artrite Reumatóide da Sociedade Portuguesa de Reumatologia apresenta um protocolo de actuação nas reacções à infusão de infliximab de acordo com a gravidade e a ocorrência temporal destas. São também propostas normas de procedimento para a prevenção de reacções subsequentes.

Palavras-Chave: Infliximab; Reacção à infusão; Profilaxia; Tratamento

ABSTRACT

The Rheumatoid Arthritis Study Group of the Portuguese Society of Rheumatology presents a treatment protocol for infliximab infusion-related reactions based on the severity and temporal occurrence of the reaction. Prophylaxis procedures for subsequent infusion reactions are also suggested.

Keywords: Infliximab; Infusion related reactions; Prophylaxis; Treatment.

PROTOCOLO DE ACTUAÇÃO EM CASO DE REACÇÃO À INFUSÃO DE INFliximab

Grupo de Estudos de Artrite Reumatóide da Sociedade Portuguesa de Reumatologia

Introdução

O infliximab é um anticorpo monoclonal quimérico antagonista do TNF- α aprovado para o tratamento da Artrite Reumatóide, Espondilite Anquilosante, Artrite Psoriática e Doença de Crohn refractárias à terapêutica convencional. Trata-se de um fármaco eficaz, seguro e geralmente bem tole-

rado, quando administrado nas doses e concentrações recomendadas. No entanto, à semelhança do que sucede com outros produtos biológicos, podem ocorrer reacções à infusão.

Nos doentes com Artrite Reumatóide, os efeitos adversos relacionados com a infusão de infliximab são em regra ligeiros e podem ser tratados ou prevenidos eficazmente. Na prática clínica ocorrem

Quadro 1. Protocolo de Actuação na Reacção à Infusão de Infliximab

Tipo de reacção	Tratamento
Ligeira	Reduzir a velocidade de perfusão para 10 ml/h Antihistamínico EV* Paracetamol 500 mg oral Monitorizar sinais vitais de 10/10 min Esperar 20 min Aumentar velocidade de perfusão de 15 em 15 min se tolerar: 20 ml/h; 40 ml/h; 80 ml/h; 100 ml/h até terminar
Moderada	Parar perfusão Antihistamínico EV*. Se necessário Hidrocortisona 100 mg EV Paracetamol 500 mg oral Broncodilatadores inalados (2 inalações com Salbutamol inalador ou nebulização com aerossol constituído por Salbutamol 0,5ml, Brometo de Ipratrópio 2ml e soro fisiológico 2ml ou Combivent®) Monitorizar sinais vitais de 5/5 min até normalização Esperar 20 min Retomar perfusão e aumentar velocidade de 15 em 15 min se tolerar: 20 ml/h ; 40 ml/h ; 80 ml/h até terminar
Grave	Parar perfusão Soro fisiológico 500-1.000 ml/h Assegurar via aérea; O ₂ Adrenalina 0,3 a 0,5 ml IM (ampolas a 1mg/ml); Pode repetir 3x de 5/5 min Hidrocortisona 100 mg EV Se necessário adicionar metilprednisolona 40-80 mg EV Monitorizar sinais vitais de 2/2 min até normalização
Reacção tardia	Instruir o doente para tomar anti-histamínico oral** e paracetamol durante 3 dias Prednisolona oral se sintomas intensos

*Antihistamínico EV: clemastina 2 mg, 1 fórmula em 100 ml de soro fisiológico a correr em 20 minutos. Em alternativa Hidroxizina 100 mg IM.

**Antihistamínico oral: cetirizina 10 mg; levocetirizina 5 mg; loratidina 10 mg, clemastina 1 mg; hidroxizina 25 mg (de 8/8 h).

reações adversas em 0,7–8,8% das infusões, mas menos de 3% dos doentes suspende o tratamento devido a essas reações^{1,2,3}.

As reações à infusão podem ser **imediatas**, isto é, se ocorrerem durante a infusão ou nas duas horas imediatas, ou **tardias**, surgindo tipicamente entre o 2º e o 14º dias após a administração deste fármaco.

Na maioria dos casos trata-se de reações **ligeiras** (cefaleias, *flushing*, diaforese, tonturas, prurido, náusea) ou **moderadas** (febre, urticária, palpitações, dor torácica, hipo ou hipertensão, com variação da pressão arterial sistólica entre 20-40 mmHg, vômitos, dispneia). Em menos de 1% dos casos, as reações são **graves** (hipo ou hipertensão, com variação da pressão arterial sistólica >40 mm/Hg, febre alta com calafrio, dispneia com pieira, estridor)^{1,3,4}.

As reações tardias são raras e caracterizam-se pelo aparecimento de cefaleias, mialgias, artralgias, urticária, *rash* inespecífico, edema da face,

dos lábios ou das extremidades.

É desejável que todos os locais onde se administra infliximab, particularmente os Hospitais de Dia de Reumatologia, disponham de meios e de normas de actuação no caso de ocorrerem reações adversas à infusão.

As recomendações aqui apresentadas baseiam-se em algoritmos empíricos de tratamento e profilaxia das reações à infusão, desenvolvidos por centros com grande experiência na utilização de infliximab^{3,5}.

Tratamento de reações imediatas e tardias (Quadro 1)

As reações imediatas ligeiras controlam-se com a redução da velocidade ou suspensão temporária da perfusão e terapêutica sintomática (antipirético, anti-histamínico, antiemético, elevação dos membros inferiores do doente). O tratamento de

Quadro 2. Profilaxia de Reacção Subsequente de Acordo com a Gravidade da Reacção Prévia

Tipo de reacção	Tratamento
Ligeira	Antihistamínico EV* 1/2 hora antes da infusão Paracetamol 500 mg oral 1/2 hora antes da infusão Administrar dose teste a 10 ml/h durante 15 min Se tolerar, aumentar velocidade de perfusão de 15 em 15 min: 20 ml/h; 40 ml/h; 80 ml/h; 100 ml/h; 125 ml/h até terminar
Moderada	Antihistamínico EV* 1/2 hora antes da infusão Paracetamol 500 mg oral 1/2 hora antes da infusão Hidrocortisona 100 mg EV ou metilprednisolona 40-80 mg EV 20 min antes Administrar dose teste a 10 ml/h durante 15 min Se tolerar, aumentar velocidade de perfusão de 15 em 15 min: 20 ml/h; 40 ml/h; 80 ml/h; 100 ml/h ; 125 ml/h até terminar
Grave	! Equacionar relação risco/benefício e ponderar outras alternativas terapêuticas. No caso deste tipo de reações aconselha-se a troca para outro fármaco antagonista do TNF α , sendo que as primeiras administrações deverão decorrer no Hospital de Dia. Antihistamínico EV* 1/2 hora antes da infusão Administrar prednisona 3x 50 mg oral nas 12 h prévias [§] ou hidrocortisona 100 mg EV ou metilprednisolona 40-80 mg EV 20 min antes Administrar dose teste a 10 ml/h durante 15 min Se tolerar, aumentar velocidade de perfusão de 15 em 15 min: 20 ml/h; 40 ml/h, 80 ml/h, 100 ml/h até terminar
Reacção tardia	Instruir o doente para tomar anti-histamínico oral ^{**} e paracetamol durante 3 dias Prednisolona oral se sintomas intensos

*Antihistamínico EV: clemastina 2 mg, 1 fórmula em 100 ml de soro fisiológico a correr em 20 minutos. Em alternativa Hidroxizina 100 mg IM. Para evitar o efeito sedativo, o antihistamínico EV pode ser substituído por antihistamínico oral de 2ª geração tomado nos 5 dias anteriores.

**Antihistamínico oral: cetirizina 10 mg; levocetirizina 5 mg; loratidina 10 mg, clemastina 1 mg; hidroxizina 25 mg (de 8/8 h).

§Ou metilprednisolona 32 mg oral 12h e 2 h antes⁷

reações mais graves passa por assegurar via aérea, infusão de soros e administração de corticóides e/ou adrenalina.

As **reações tardias** são tratadas com anti-histamínicos e paracetamol oral, podendo excepcionalmente haver necessidade de recurso a corticóides.

Profilaxia de reações subsequentes (Quadro 2)

Não se justifica pré-medicação por rotina a todos os doentes^{1,6}, mas aqueles que sofreram uma reação adversa prévia têm indicação para fazer profilaxia nas infusões subsequentes.

O tipo de profilaxia depende da gravidade da reação anterior.

Dado o risco aumentado de reação à infusão nos casos em que houve uma suspensão prolongada do tratamento com infliximab, deve-se efectuar profilaxia quando a suspensão for superior a 12 semanas.

À semelhança do que sucede na profilaxia de reações adversas a material de contraste, alguns doentes podem beneficiar de pré-medicação com corticóides orais nas 12 horas prévias⁷.

Referências

1. Wasserman MJ, Weber D, Guthrie JA et al. 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;31:1912-1917.
2. Neven N, Vis M, Voskuyl A et al. Adverse events in patients with rheumatoid arthritis treated with infliximab in daily clinical practice. *Ann Rheum Dis* 2005;64:645-646.
3. Botsios C, Ostuni P, Todesco S. Frequenza e trattamento delle reazioni all'infusione di infliximab in 186 pazienti com artrite reumatoide: esperienza di Padova. *Reumatismo* 2005;57:44-51.
4. Cheifetz A, Mayer L. Monoclonal antibodies, immunogenicity and associated infusion reactions. *Mount Sinai J Med* 2005;72:250-256.
5. Cheifetz A, Smedley M, Martin S et al. The incidence and management of infusion reactions to infliximab: a large center experience. *Am J Gastroenterol* 2003;98:1315-1324.
6. Sany J, Kaiser MJ, Jorgensen, Trape G. Study of the tolerance of infliximab infusions with or without betamethasone premedication in patients with active rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2005;64:647-9.
7. Lasser EC, Berry CC, Talner LB et al. Pretreatment with corticosteroids to alleviate reactions to intravenous contrast material. *N Eng J Med* 1987;317:845-849.

Agradecimentos:

Os autores agradecem à Dra. Elisa Pedro, imunologista do Hospital de Santa Maria, as sugestões e a revisão crítica do artigo.

Endereço para correspondência

Sociedade Portuguesa de Reumatologia
Rua D. Estefânia, 177 – 1ºD
1000-154 Lisboa
E-mail: info@spreumatologia.pt

11th EULAR Sonography Course

Holanda, Oranjewoud
19-21 de Junho de 2006