

**TERAPIA COM ANTICORPOS MONOCLONAIS:
uma revisão de literatura**Carolina Beltrame DEL DEBBIO^a
Lenita Maria TONON^b
Silvia Regina SECOLI^c**RESUMO**

Os anticorpos monoclonais (AM) representam uma nova opção terapêutica utilizada em oncologia. Assim, buscou-se identificar os AM disponíveis no mercado e descrever seus aspectos farmacológicos. Trata-se de estudo de revisão, cuja coleta de informações ocorreu em bases de dados, *index* e acervos de bibliotecas. Foram identificados oito AM, destes 37,4% são imunoconjugados, 62,5% tratam cânceres hematológicos, 75,0% são diluídos com solução salina e não devem ser misturados com outros fármacos, 100,0% causam efeitos colaterais no sistema digestório, e 87,5% no hematopoiético. A segurança e eficácia da terapia com AM dependem do conhecimento do enfermeiro acerca das características destes fármacos.

Descritores: Anticorpos monoclonais. Imunoterapia. Enfermagem oncológica.

RESUMEN

Los anticuerpos monoclonales (AM) representan una nueva opción de tratamiento usada en oncología. El objetivo de este estudio fue identificar los AM disponibles en el mercado y describir sus características farmacológicas. Es un estudio de revisión fundado en informaciones obtenidas en bases de datos electrónicas, index y en el acervo de bibliotecas. Se identificaron ocho AM, de los cuales el 37,4% son imunoconjugados, 62,5% tratan cánceres hematológicos, el 75,0% son diluidos con SF al 0,9% y no deben ser mezclados con otros fármacos, el 100,0% causan efectos colaterales en el aparato digestivo y el 87,5% en el hematopoyético. Para garantizar la seguridad y la eficacia del tratamiento, es necesario que los enfermeros conozcan muy bien las características farmacológicas de estas medicinas.

Descriptor: Anticuerpos monoclonales. Inmunoterapia. Enfermería oncológica.

Título: Terapia con anticuerpos monoclonales: una revisión de la literatura.

ABSTRACT

Monoclonal antibodies (MA) are an important group of drugs used in oncology. The objective of this study was to identify MAs used in oncology, and to describe their pharmacological characteristics. This literature review was based on database, index, and library collections. Eight MA were identified, out of which, 37.4% are immunoconjugated, 62.5% are recommended for hematological neoplasms, 75.0% are diluted in saline solution and should not be mixed with other drugs, 100.0% cause digestive side effects, and 87.5% affect the hematopoietic system. In order to guarantee MA's therapeutic efficacy and safety, professionals must fully understand their pharmacological characteristics.

Descriptors: Antibodies, monoclonal. Immunotherapy. Oncologic nursing.

Title: Monoclonal antibody therapy: a literature review.

^a Graduanda do 8º semestre do Curso de Enfermagem da Escola de Enfermagem da Universidade de São Paulo (USP).

^b Enfermeira Oncológica. Aluna do Programa de Pós-Graduação em Enfermagem na Saúde do Adulto, Nível Mestrado, da Escola de Enfermagem da USP.

^c Professora Doutora do Departamento de Enfermagem Médico-Cirúrgica da Escola de Enfermagem da USP.

1 INTRODUÇÃO

Nos últimos anos, a elucidação de alterações genéticas e expressões fenotípicas como características de tipos específicos de cânceres permitiram aos pesquisadores identificar alvos potenciais, que resultaram no desenvolvimento de vários agentes antitumorais. Dentre estes, os anticorpos monoclonais (AM) representam, na atualidade, o grupo mais variado e bem estudado, além de ser um dos mais utilizados em oncologia.

Os AM são imunoproteínas capazes de reconhecer e ligar-se a antígenos tumorais específicos (alvos), desencadeando respostas imunológicas. Desta forma, poupam as células normais e provocam efeitos menos tóxicos que a quimioterapia tradicional. Esses agentes são efetivos através de vários mecanismos, podendo, por exemplo, bloquear receptores ou fatores de crescimento essenciais à célula, induzir apoptose, ligar-se a alvos celulares e recrutar funções, como citotoxicidade celular anticorpo-dependente (ADCC) ou citotoxicidade complemento-dependente (CDC), ou distribuir partículas citotóxicas como os radioisótopos e as toxinas^(1,2).

A seleção de alvos específicos representa a chave para o sucesso da criação de AM usados na terapia do câncer. O alvo ideal para o AM deve ser seletivamente ou altamente expresso por células tumorais e não por células normais; estável na superfície celular para que possa ser reconhecido; expresso por todas ou quase todas as células tumorais, em vários tipos tumorais e estar funcionalmente envolvido no processo tumoral⁽¹⁻⁵⁾.

O conceito anticorpos anti-tumorais foi proposto pela primeira vez em 1897 por Paul Ehrlich, que apontava as vacinas como terapia contra agentes infecciosos. Esta teoria foi aprimorada por Burnet na década de 60 do século passado, no trabalho de observação imunológica no câncer, em que o autor verificou que as neoplasias se formavam apenas quando os linfócitos falhavam ao reconhecer células com transformações neoplásicas⁽⁶⁾.

A tecnologia para criar AM em ratos foi descrita por Kohler e Milstein em 1975⁽⁷⁾. Todavia, estes anticorpos murinos demonstraram ser bastante imunogênicos, assim, formas quiméricas foram criadas para substituir os domínios ligantes do rato por domínios humanos. Esta mudança, ocorrida graças às técnicas de recombinação gê-

nica, ajudou a “humanizar” o anticorpo e reduziu, consideravelmente, a imunogenicidade dos AM. Hoje, pode-se encontrar AM completamente humanos ou geneticamente modificados^(1,8).

Os AM são, geralmente, das subclasses IgG (imunoglobulina tipo G) ou IgM (imunoglobulina tipo M), e podem ser utilizados isoladamente (não-conjugados) ou em combinação (conjugados) com outros agentes terapêuticos. Essas combinações são utilizadas para fins diagnósticos e terapêuticos. No primeiro caso, os AM são úteis na detecção de tumores colorretal, ovariano e de próstata. A conjugação de AM e radioisótopo é usada para localizar tumores primários e metástases^(1,9-11).

No que concerne ao tratamento, os AM podem integrar os esquemas terapêuticos da quimioterapia e da radioterapia. Na quimioterapia são usados de modo conjugado com antineoplásicos com o propósito de carregá-los para áreas específicas do corpo^(2,9,10). Da mesma forma, alguns compostos radioativos podem ser quimicamente ligados a AM para destruir o tumor^(12,13).

A ampla utilização dos AM na clínica, as repercussões da terapia no aumento das taxas de sobrevida, melhora da qualidade de vida dos pacientes e a discussão incipiente sobre o tema, especialmente, direcionada a equipe de enfermagem, foram os norteadores do presente estudo. Assim, buscou-se identificar os AM usados em oncologia e descrever os aspectos desses AM relacionados à: mecanismo de ação, efeitos colaterais, interações medicamentosas, armazenamento, compatibilidade e estabilidade.

2 MÉTODO

Trata-se de uma revisão de literatura, cujas fontes de informações foram às bases de dados MEDLINE (Literatura Internacional em Ciências da Saúde) e LILACS (Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde) e o *Index Medicus*, ambos consultados via *on-line* e os acervos das bibliotecas da Escola de Enfermagem e da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. A busca de periódicos no MEDLINE foi realizada através dos descritores “*monoclonal antibody and oncology*”. Para a seleção dos artigos adotaram-se os seguintes critérios de elegibilidade: estar disponível na íntegra em bibliotecas brasileiras ou via *on-line* e apresentar o conteúdo relacionado ao tema investigado. O banco de da-

dos Micromedex foi acessado utilizando-se o termo “*monoclonal antibody*” para se obter a lista com os respectivos nomes genéricos e a monografia dos AM.

Para a busca de informações dos artigos identificados, elaborou-se uma ficha contendo as seguintes variáveis: nome do AM (genérico e comercial), pH, uso clínico, tipo (murino, quimérico, humanizado, completamente humanizado), molécula-alvo, mecanismo de ação, efeitos colaterais, sistema orgânico alvo destes efeitos, interações medicamentosas, tipo de diluente, compatibilidade e particularidades quanto ao armazenamento. Para as variáveis relativas a uso clínico, tipos de AM e sistema orgânico alvo de efeitos colaterais realizou-se frequência relativa.

As informações obtidas foram sintetizadas e apresentadas em quadros.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

No intuito de facilitar a busca de informações específicas sobre os AM, os resultados e discussão foram apresentados em sub-itens, considerando-

se os tópicos propostos no objetivo e a relações temáticas. Desta forma, ficando assim constituídos: anticorpos monoclonais utilizados na terapia oncológica; mecanismo de ação, efeitos colaterais e interações medicamentosas; e armazenamento, compatibilidade e estabilidade.

3.1 Anticorpos monoclonais utilizados na terapia oncológica

A busca na literatura mostrou que a aprovação dos AM pela *Food and Drug Administration* (FDA) na oncologia é relativamente recente, sendo o primeiro – rituximabe – aprovado em 1997, e o último – bevacizumabe – no final de 2004^(1,5,14-16). Atualmente, se encontram disponíveis no mercado oito AM: rituximabe, trastuzumabe, gemtuzumabe ozogamicin, alemtuzumabe, ibritumomabe tiuxetan, I-tositumomabe¹³¹ e bevacizumabe e cetuximabe (Quadro 1).

Os nomes genéricos dos AM apresentam sufixos para designar os tipos de anticorpos, os murinos são “omabe”, quiméricos são “ximabe”, humanizados são “zumabe” e os AM completa-

Nome genérico	Ano de aprovação no FDA	Nome Comercial	Uso clínico
Rituximabe	1997	Rituxan® Mabthera®	Linfoma não-Hodgkin de células B, CD 20 positivo, recorrente ou refratário.
Trastuzumabe	1998	Herceptin®	Câncer de mama metastático e adjuvante ⁽³²⁾ .
Gemtuzumabe ozogamicina	2000	Mylotarg®	Leucemia Mielóide Aguda CD33 positivo em pacientes com pelo menos 60 anos e que não sejam candidatos à terapia citotóxica ⁽¹⁷⁾ .
Alemtuzumabe	2001	Campath®	Leucemia Linfocítica Crônica-B em pacientes previamente tratados com agentes alquilantes e que falharam na terapia com fludarabina.
Ibritumomabe tiuxetana	2002	Zevalin®	Linfoma não-Hodgkin de células B de baixo grau, folicular ou transformado, com doença refratária ou recaída, incluindo aqueles refratários a rituximabe.
I-tositumomabe ¹³¹	2003	Bexxar®	Linfoma não-Hodgkin CD20 positivo, folicular, com ou sem transformação, com doença refratária a rituximabe e com recaída após quimioterapia.
Bevacizumabe	2004	Avastin®	Câncer colorretal metastático, associado à quimioterapia com 5-fluorouracil.
Cetuximabe	2004	Erbitux®	Câncer colorretal, associado ou não ao irinotecano.

Quadro 1 - Anticorpos monoclonais utilizados na terapia oncológica e seus respectivos nomes comerciais e usos clínicos.

Legenda: CD: antígenos de superfície denominados “cluster”.

mente humanos são “umabe”. Desta forma, observa-se que 50,0 % dos agentes são anticorpos humanizados, 25,0% quiméricos e 25,0% murinos.

Destaca-se que 37,4% dos AM são imunconjugados. O ibritumomabe tiuxetana é ligado a um quelante, o I-tositumomabe¹³¹ é acoplado ao iodo¹³¹ – uma molécula radiativa – e o gemtuzumabe ozogamicina é conjugado com um antibiótico antineoplásico de nome calicheamicin. Hoje, há grande investimento da indústria farmacêutica para desenvolver outros AM conjugados, pois esta estratégia eleva a eficácia terapêutica. No entanto, há, também, limitações de manufatura com importantes repercussões na clínica. A meia-vida ($t_{1/2}$) do conjugado é, muitas vezes, menor que o AM, fazendo com que a eficácia do agente seja alterada. Além disso, a conjugação pode ser imunogênica e radioimunconjugada, podendo causar toxicidade importante^(1,13).

Muitas categorias de antígenos de superfície da célula tumoral consistem de várias moléculas designadas “cluster” (CD), que servem como alvo para a maioria (62,5%) dos AM disponíveis, e para outros que se encontram em desenvolvimento. Os CD20, CD33 e CD52 são expressos (em grande quantidade) na superfície de células tumorais, especialmente naquelas do sistema hematopoiético^(1,2,10). Este fato explica, em parte, a utilização clínica dos AM para tumores não-sólidos, refletindo a acessibilidade aos antígenos e maior possibilidade de obtenção do sucesso terapêutico.

3.2 Mecanismo de ação, efeitos colaterais e interações medicamentosas

Os AM possuem diferentes mecanismos de ação e alvos celulares para garantir a especificidade e eficácia (Quadro 2). O rituximabe e os imunconjugados I-tositumomabe¹³¹ e Ibritumomabe tiuxetana interagem com o CD20, causando lise celular. O CD20 é uma molécula que se encontra expressa em mais de 90% da superfície de linfócitos B do Linfoma não-Hodgkin, mas não nas células tronco (*stem cell*) do sistema hematopoiético^(1,13,16,18). O Ibritumomabe tiuxetana encontra-se ligado ao tiuxetana (quelante), que apresenta alta afinidade com os radioisótopos Indium-111 e Yttrium-90 e serve para unir esses

compostos radioativos ao anticorpo ibritumomabe direcionado ao alvo. Sua ação farmacológica depende da liberação da radiação tóxica, que promove ADCC, CDC e apoptose celular^(1,18-20).

O alemtuzumabe produz ação farmacológica por meio da ligação ao CD52, um antígeno não modulatório expresso nos linfócitos T e B, monócitos, macrófagos, subpopulações de granulócitos e células *natural killer* (NK) e do tecido reprodutivo masculino^(1,18,19,21-23). A ligação do gemtuzumabe ozogamicina ao CD33 ocasiona a liberação da calicheamicin, que adentra os lisossomas das células mielóides e liga-se ao DNA promovendo quebra molecular que resulta na morte celular. Assim, este evento causa significativa inibição da formação de colônias em culturas de células da medula óssea de adultos leucêmicos^(1,18,19,24).

O modo de ação do trastuzumabe envolve o bloqueio do receptor do fator de crescimento epidermóide humano HER2 e que se encontra superexpresso em 25-30% dos cânceres de mama, aumentando a agressividade do tumor^(1,18,19,25). Quanto ao bevacizumabe, seu mecanismo é inibir o fator de crescimento do endotélio vascular (VEGF), responsável pela angiogênese, ou seja, pela formação de vasos sanguíneos, que levam o aporte nutricional ao tumor e o fazem crescer. O bloqueio desse fator acarreta a morte da célula tumoral^(1,18,19,26). O cetuximabe antagoniza o receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR), impedindo a invasão tumoral celular^(1,18,27,28).

As propriedades terapêuticas dos AM são provenientes da interação com as respectivas moléculas-alvo. Todavia, alguns dos efeitos colaterais observados durante a terapia são inevitáveis, representando, geralmente, as próprias ações farmacológicas dos AM, sendo, portanto, farmacologicamente previsíveis se ocorrendo na dosagem terapêutica.

Os efeitos colaterais provenientes do uso dos AM, a despeito de apresentarem diferenças quanto à incidência, afetam basicamente os sistemas digestório (SD) (100%), hematopoiético (SH) (87,5%), cardiovascular (SCV) (50,0%) e nervoso central (SNC) (50,0%) (Quadro 2). Devido ao grande número de efeitos indesejados descritos, foram destacados aqueles de maior incidência, os que necessitam de terapia específica e que persistem por longo período ou afetam a qualidade de vida do paciente.

Nome genérico	Molécula alvo	Mecanismo de ação	Sistema orgânico alvo	Interações medicamentosas
Rituximabe	CD20	Liga-se ao alvo, e promove a lise da célula leucêmica, por meio da ADCC e da CDC.	Cardiovascular. Digestório. Hematopoiético. Nervoso Central. Respiratório	Anti-hipertensivos. Cisplatina. Vacinas.
Trastuzumabe	HER2	Inibição do alvo, que é mediador da proliferação e migração celular do tumor.	Cardiovascular. Digestório. Hematopoiético. Nervoso Central.	Ciclofosfamida, Doxorubicina, Epirubicina, Paclitaxel.
Gemtuzumabe ozogamicina	CD33	A ligação do AM ao alvo causa liberação do antibiótico antineoplásico calicheamicin, que nas células leucêmicas promove a quebra do DNA, resultando em apoptose.	Digestório. Hematopoiético. Respiratório.	Depressores da medula óssea. Fármacos que causam discrasia sanguínea. Vacinas.
Alemtuzumabe	CD52	Liga-se ao alvo, e promove a lise da célula leucêmica, por meio da ADCC e da CDC.	Cardiovascular. Digestório. Hematopoiético. Nervoso Central.	Antihipertensivos, Fármacos que causam discrasia sanguínea. Depressores da medula óssea. Vacinas.
Ibritumomabe tiuxetana	CD20	A interação do AM ao alvo causa liberação de radiação citotóxica, promove ADCC, CDC e apoptose.	Digestório. Hematopoiético. Nervoso Central.	Fármacos que causam discrasia sanguínea. Depressores da medula óssea. Vacinas.
I-tositumomabe ¹³¹	CD20	A interação do AM ao alvo causa liberação de radiação citotóxica, promove ADCC, CDC e apoptose.	Digestório. Hematopoiético. Músculo-Esquelético.	Fármacos que causam discrasia sanguínea. Depressores da medula óssea. Vacinas.
Bevacizumabe	VEGF	Inibição do alvo – potente indutor da angiogênese.	Cardiovascular. Digestório. Hematopoiético.	Beta-bloqueadores. Bloqueadores de canais de cálcio. Diuréticos. Inibidores da ECA.
Cetuximabe	EGFR	Inibição do receptor do fator de crescimento epidérmico.	Digestório. Respiratório. Renal.	Até o momento, não há evidências de interações

Quadro 2 - Mecanismo de ação, principais sistemas orgânicos alvo dos principais efeitos colaterais e interações medicamentosas dos anticorpos monoclonais.

Legenda: AM: anticorpos monoclonais.

VEGF: fator de crescimento do endotélio vascular.

CD: antígenos de superfície denominados “cluster”.

HER: receptor do fator de crescimento epidérmico humano.

CDC: toxicidade complemento-dependente.

ADCC: citotoxicidade celular anticorpo-dependente.

ECA: Enzima Conversora de Angiotensina.

EGFR: receptor do fator de crescimento epidérmico.

Para o **rituximabe** os efeitos de relevância incluem as reações infusional (febre e calafrios), de hipersensibilidade (broncoespasmo, hipotensão e angioedema) que ocorrem, geralmente, nos primeiros 30 minutos até 2 h, durante a primeira infusão. Todavia, pode aparecer também arritmia cardíaca, síndrome da lise tumoral, insuficiência renal, ansiedade, depressão, fadiga, dor abdominal, anorexia, náusea, vômito, diarreia, mielodepressão, hiper ou hipotensão, hiperglicemia, infecção (com ou sem neutropenia), sintomas respiratórios (broncoespasmo, dispnéia, rinite, pneumonia) e edema periférico⁽¹⁶⁻²⁰⁾.

Dentre as manifestações descritas para o **trastuzumabe** destacam-se cardiotoxicidade, que é dose-limitante, astenia, insônia, cefaléia, depressão, diarreia, anorexia, reações alérgicas, dispnéia, rinite, edema, dores (óssea e lombar) e mielodepressão. As reações infusionais (febre e calafrios) são freqüentes, podendo surgir durante a primeira dose ou após 24 h, mas raramente ocorrem nas doses subsequentes^(18,19,25).

O **gemtuzumabe ozogamicina** apresenta eventos relacionados à infusão, que incluem calafrios, febre, dispnéia, cefaléia, hiperglicemia, hiper ou hipotensão, hipóxia, náusea e vômito. Outros efeitos de importância são anafilaxia, astenia, eventos hemorrágicos (SNC, epistaxe, hematúria, coagulação intravascular disseminada) hipocalemia, hepatotoxicidade, mucosite, mielodepressão, manifestações respiratórias (dispnéia, infiltração pulmonar, hipóxia, síndrome angústia respiratória aguda) e infecções^(18,19,24).

No uso do **alemtuzumabe** foram observados efeitos relacionados à infusão (diarreia, febre, cefaléia, soluço, *rash* cutâneo, tontura, náusea e vômito, calafrios e respiração ofegante), anorexia, arritmias, taquicardia, edema periférico, hipo ou hipertensão, mielodepressão e infecções, principalmente oportunistas. Na clínica, a mielotoxicidade é usada como parâmetro para titular a dose individual do fármaco^(18,19,21-23).

O regime terapêutico com **ibritomomabe tiuxetana** inclui a combinação com o rituximabe, condição que faz com que alguns dos efeitos adversos apresentem maior intensidade como ocorre com a mielodepressão, que é prolongada, podendo durar até três meses. Também podem surgir respostas alérgicas (anafilaxia, angioedema, broncoespasmo, hipotensão, prurido e *rash*), he-

morragias e reações infusionais intensas (por exemplo, choque cardiogênico, hipoxia, infiltração pulmonar), que podem ser fatais. Além desses, é freqüente o surgimento de ansiedade, cefaléia, anorexia, astenia, artralgias, dispnéia, e sintomas no SD como dor abdominal, diarreia, náusea e vômito⁽¹⁸⁻²⁰⁾.

Os efeitos adversos descritos para o **I-tositumomabe** incluem as reações infusionais (calafrios, febre, dispnéia, broncoespasmo, hipotensão, hipersensibilidade no local da injeção, prurido, *rash* e náusea), desidratação, derrame pleural, pneumonia, mielodepressão intensa e prolongada, com seqüelas de quadros infecciosos (sepses) e hemorragias. Há relatos de outras reações, que podem, ou não estarem relacionadas ao uso do AM, e que surgem dias após a terapia. Dentre elas destacam-se, anorexia, hipotireoidismo, artralgia, mialgia, cefaléia, febre, hipotensão, dor abdominal, náusea, vômito, edema periférico, prurido, rinite e perda de peso. As manifestações do SD como dor abdominal, náusea e vômito, geralmente, aparecem dias depois da infusão, a diarreia pode ocorrer depois de semanas do tratamento^(19,29-31).

Os eventos adversos associados ao uso do **bevacizumabe**, que são dose-limitante, compreendem episódios hemorrágicos (epistaxe, hemoptise e hemorragias gástrica, intestinal e no SNC), perfuração gastrointestinal, crises hipertensivas, síndrome nefrótica e insuficiência cardíaca congestiva. Efeitos de intensidade importante incluem hipertensão, astenia, diarreia, leucopenia e dor. Há, ainda, descrição de astenia, anorexia, dispnéia, dermatite esfoliativa, cefaléia, náusea, estomatite, alopecia, confusão, tontura, mialgias, entre outros^(18,19,26).

Para o **cetuximabe** foram identificados, até o momento, os seguintes eventos: reações infusionais, astenia, desidratação, diarreia, doença pulmonar intersticial, embolia pulmonar, febre, toxicidade dermatológica, alteração da função renal, dor abdominal, náusea e vômitos e sepses^(19,27,28).

No que concerne às interações medicamentosas verifica-se que terapias concomitantes com vacinas, agentes mielodepressores (por exemplo, antineoplásicos ou radiação ionizante) ou fármacos que causam discrasias sanguíneas como antiagregantes plaquetários, anticoagulan-

tes, e alguns antiinflamatórios não-esteroidais (por exemplo, ibuprofeno, naproxeno, fenilbutazona, entre outros), podem potencializar os eventos adversos dos AM e piorar a condição clínica do paciente^(18,19). Todavia, cabe destacar que os estudos de interações dos AM são recentes e incompletos, cabendo ao clínico buscar informações atualizadas sobre a possibilidade de utilizar combinações específicas durante a terapia.

As reações infusionais e de hiperssensibilidade descritas para a maioria dos AM, com exceção do bevacizumabe, podem ser prevenidas ou amenizadas com o uso de pré-medicação, como a difenidramina e o acetamenofeno. A redução da velocidade de infusão do fármaco é uma estratégia que, também, pode minimizar a ocorrência dessas reações. Para o I-tositumomabe, além do anti-histaminico e do antitérmico, utiliza-se um agente protetor da tireóide. Os corticosteróides, como por exemplo, dexametasona e hidrocortisona, podem ser incluídas como pré-medicação à administração do trastuzumabe e alemtuzumabe. Nos casos de eventos mais graves causados especialmente pelo rituximabe, pode ser necessária a infusão de solução salina e de fármacos vasopressores^(10,11,16-24,27).

3.3 Armazenamento, compatibilidade e estabilidade

A segurança na implementação da administração intravenosa dos AM encontra-se condicionada à estabilidade e compatibilidade dos fármacos – elementos responsáveis por manter o produto, dentro dos limites especificados, e por todo o período de armazenamento e uso, as mesmas propriedades e características (potência, qualidade e pureza) que no momento de sua fabricação. Assim a ocorrência de instabilidade e incompatibilidade, geralmente decorrente da exposição à luz, temperatura elevada, contato com materiais ou diluentes impróprios ou, ainda, armazenamento inadequado podem afetar adversamente a terapia, causando degradação do fármaco, que pode ficar inativo terapeuticamente e exibir toxicidade importante.

De modo geral, os AM apresentam faixa de pH relativamente próxima ao pH plasmático, evitando a irritação endotelial e possibilitando a diluição em solução salina, pH 6,8 – 8,5, com exceções do ibritumomabe tiuxetana, que requer diluente específico e do cetuximabe que não necessita diluição (Quadro 3)^(18,19).

Nome genérico	pH	Compatibilidade, estabilidade e armazenamento
Rituximabe	6,5	Diluição: SF 0,9% ou SG 5%. Compatibilidade: material de PVC ou polietileno. Não misturar com outras soluções. Armazenamento: soluções diluídas podem ser refrigeradas por 24 h.
Trastuzumabe	6,0	Diluição: água bacteriostática fornecida pelo fabricante (reconstituição) e SF 0,9%. Reconstituir o fármaco com água estéril para injeção em pacientes com hipersensibilidade ao álcool benzil. Compatibilidade: material de PVC e polietileno. Não misturar com outros fármacos ou soluções que contenham água bacteriostática ou dextrose. Armazenamento: depois da reconstituição em água bacteriostática, a solução mantém sua potência por 28 dias, em SF 0,9% por 24 h, se refrigerada.
Gemtuzumabe ozogamicina	Não indicado	Diluição: SF 0,9%. Compatibilidade: não foram encontrados estudos. No entanto, recomenda-se evitar a infusão simultânea com outros fármacos ou soluções. Armazenamento: proteger da luz (durante o preparo e administração). Depois de reconstituída (no próprio frasco) pode ser estocada por 8 h (protegida da luz e sob refrigeração), se colocada em bolsas, deve ser usada imediatamente.
Alemtuzumabe	6,8-7,4	Diluição: SF 0,9% ou SG 5%. Compatibilidade: não foi observada incompatibilidade com o frasco de PVC ou equipos de polietileno. Não deve ser administrado ou misturado com outras soluções. Armazenamento: proteger a solução diluída da luz e usar no período de 8 h.

Continua ...

Continuação

Ibritumomabe tiuxetana	7,1	Diluição: diluente específico. Compatibilidade: usar unicamente os componentes do kit. Não misturar com outros fármacos ou soluções. Armazenamento: In-111 administrar no período de 12 h, o Y-90 administrar no período de 8 h.
I-tositumomabe ¹³¹	7,2 e 7,0	Diluição: SF 0,9%. Compatibilidade: não pode ser misturado ou diluído com outros fármacos. Armazenamento: proteger da luz. Soluções diluídas são estáveis por 24 h, se refrigeradas.
Bevacizumabe	6,2	Diluição: SF 0,9%. Compatibilidade: não foi observada incompatibilidade com o frasco de PVC. Não deve ser administrado ou misturado com soluções que contenham dextrose. Armazenamento: proteger da luz. Depois de diluída pode ser refrigerada por até 8 h.
Cetuximabe	7,0-7,4	Diluição: o AM apresenta-se na forma de solução. Compatibilidade: não pode ser misturado ou diluído com outros fármacos. Recomenda-se a infusão de SF 0,9% antes e depois da administração do cetuximabe. Armazenamento: depois de adicionada à solução no recipiente (envase) pode ser refrigerada por até 12 h.

Quadro 3 - Compatibilidade, estabilidade e armazenamento dos anticorpos monoclonais.**Legenda:** SF: solução salina.

SG: solução glicosada.

PVC: cloreto de polivinil.

AM: anticorpos monoclonais.

A estabilidade dos AM encontra-se condicionada a manutenção desses agentes sob refrigeração, em baixa temperatura de 2° a 8°C, não podendo ser congelados. As frações não utilizadas devem ser descartadas, pois não há adição de preservativos na formulação farmacêutica. O gemtuzumabe ozogamicina, o alemtuzumabe, o I-tositumomabe e o bevacizumabe são fotossensíveis, necessitando de proteção durante o armazenamento, preparo e/ou administração^(18,19).

A literatura não aponta incompatibilidade dos AM, com exceção dos imunoconjugados, com bolsas plásticas de cloreto de polivinil (PVC) ou dispositivos de polietileno. No entanto, a administração simultânea de AM e outros fármacos ou soluções é desaconselhável, havendo o risco de perda da eficácia terapêutica. Dessa forma, a infusão deve ocorrer em via exclusiva^(18,19).

4 CONCLUSÕES

Os resultados do presente estudo permitem extrair as seguintes conclusões: há oito AM disponíveis no mercado, destes 37,4% são imunoconjugados e muitos (62,5%) são indicados para o tratamento de cânceres do sistema hemato-

poiético, cujo alvo são principalmente as moléculas CD20 (37,5%). Os AM promovem, através de diferentes mecanismos de ação, a apoptose da célula maligna e apresentam efeitos indesejados que afetam, preferencialmente, os sistemas digestório (100%), hematopoiético (87,5%), cardiovascular (50,0%) e nervoso central (50,0%), podendo colocar em risco a vida dos pacientes, e com exceção do bevacizumabe, todos apresentam reações infusionais com manifestações clínicas, que na vigência de ocorrência precisam de suporte terapêutico imediato. Portanto, a administração segura dos AM requer a participação de profissionais (enfermeiros, médicos, farmacêuticos) com capacidade e habilidade para reconhecer e intervir precocemente nas situações de emergência. Na alta hospitalar dos pacientes, é fundamental a promoção de orientações sobre os efeitos dos AM, no intuito de participarem de forma compartilhada do processo terapêutico⁽³²⁾. Além disso, devido às características físico-químicas e a natureza mutagênica e carcinogênica dos AM, o manuseio (preparo, administração e descarte) requer cuidados especiais, no intuito de garantir a eficácia terapêutica e a segurança do paciente, do profissional e do ambiente.

REFERÊNCIAS

- 1 Trikha M, Yan L, Nakada MT. Monoclonal antibodies as therapeutics in oncology. *Current Opinion in Biotechnology* 2002;13(6):609-14.
- 2 Finley RS. Overview of targeted therapies for cancer. *American Journal of Health-System Pharmacy* 2003;60(24 Suppl 9):S4-10.
- 3 Rosenberg AS. Immunotherapy and gene therapy of cancer. *Cancer Research* 1991;51(Suppl 18):5074S-9S.
- 4 Reisfeld RA. Monoclonal antibodies in cancer immunotherapy. *Clinics in Laboratory Medicine* 1992;12(12):201-16.
- 5 Anelli A, Cubero DIG. Terapia antineoplásica direcionada a alvos moleculares. *Prática Hospitalar* 2004; 6(34):13-24.
- 6 Burnet FM. Immunological surveillance in neoplasia. *Transplantation Reviews* 1971;7:3-25.
- 7 Kohler G, Milstein C. Continuous cultures of fused cells secreting antibody of predefined specificity. *Nature* 1975;256(5517):495-7.
- 8 Ezzell C. Magic bullets fly again. *Scientific American* 2001;285(4):34-41.
- 9 Cheng JD, Rieger PT, Von Mehren M, Adams GP, Weiner LM. Recent advances in immunotherapy and monoclonal antibody treatment of cancer. *Seminars in Oncology Nursing* 2000;16(4 Suppl 1):2-12.
- 10 Schmidt KV, Wood BA. Trends in cancer therapy: role of monoclonal antibodies. *Seminars in Oncology Nursing* 2003;19(3):169-79.
- 11 Karius D, Marriott MA. Immunologic advances in monoclonal antibody therapy: implications for oncology nursing. *Oncology Nursing Forum* 1997;24(3):483-94.
- 12 Buchsbaum DJ, Rogers BE, Khazaeli MB, Mayo MS, Milenic DE, Kashmiri SV, *et al.* Targeting strategies for cancer radiotherapy. *Clinical Cancer Research* 1999;5(10 Suppl):3048S-55S.
- 13 Goldenberg DM. The role of radiolabeled antibodies in the treatment of non-Hodgkin's lymphoma: the coming of age of radioimmunotherapy. *Critical Reviews Oncology/Hematology* 2001;39(1/2):195-201.
- 14 Reichert J, Pavlou A. Monoclonal antibodies market. *Nature Reviews Drug Discovery* 2004;3(5):383-4.
- 15 Via MC. New directions in monoclonal antibodies: technologies, markets, competition. Cambridge: Cambridge Healthtech Advisors; 2004.
- 16 Keating MJ, O'Brien S. High-dose rituximab therapy in chronic lymphocytic leukemia. *Seminars in Oncology* 2000;27(6 Suppl 12):86-90.
- 17 Perez EA, Suman VJ, Rowland KM, Ingle JN, Salim M, Loprinzi CL, *et al.* Two concurrent phase II trials of paclitaxel/carboplatin/trastuzumab (weekly or every-3-week schedule) as first-line therapy in women with HER2-overexpressing metastatic breast cancer: NCCTG study 983252. *Clinical Breast Cancer* 2005; 6(5):425-32.
- 18 Micromedex® Healthcare Series [data base on the Internet]. Greenwood Village; 2005. [cited 2005 Jan 31]. Available from: https://www.thomsonhc.com/hcs/librarian/PFDefaultActionId/pf.LoginAction?login.username_index_0=capes77hcs&login.password_index_0=jlmzvazhipju&ND_CPR=Login.
- 19 Gahart BL, Nazareno AR. *Intravenous medications*. Saint Louis: Elsevier Mosby; 2005.
- 20 Witzig TE, Gordon LI, Cabanillas F, Czuczman MS, Emmanouilides C, Joyce R, *et al.* Randomized controlled trial of yttrium-90 labeled ibritumomab tiuxetan radioimmunotherapy versus rituximab immunotherapy for patients with relapse or refractory low-grade, follicular, or transformed B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *Journal of Clinical Oncology* 2002;20(10):2453-63.
- 21 Lynn A, Williams ML, Sickler J, Burgess S. Treatment of chronic lymphocytic leukemia with alemtuzumab: a review for nurses. *Oncology Nursing Forum* 2003;30(4):689-94.
- 22 Williamson TS. Alemtuzumab. *Clinical Journal of Oncology Nursing* 2001;5(6):287-8.
- 23 Seeley K, DeMeyer E. Nursing care of patients receiving campath. *Clinical Journal of Oncology Nursing* 2002;6(3):138-43.
- 24 Larson RA, Boogaerts M, Estey E, Kanares C, Stadtmauer EA, Sievers EL, *et al.* Antibody-target chemotherapy of older patients with acute myeloid leukemia in first relapse using mylotarg (gemtuzumab ozogamicin). *Leukemia* 2002;16(9):1627-36.

- 25 Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, Fuchs H, Paton V, Bajamonde A, *et al.* Use of chemotherapy plus monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *New England of Medicine* 2001;344(11):783-92.
- 26 Kabbinavar F, Hurwitz HI, Fehrenbacher L, Meropol NJ, Novotny WF, Lieberman G, *et al.* Phase II trial comparing bevacizumab plus fluorouracil (FU)/leucovorin (LV) with FU/LV alone in patients with metastatic colorectal cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2003;21(1):60-5.
- 27 Saltz LB, Meropol NJ, Loehrer PJ Sr, Needle MN, Ropit J, Mayer RJ, *et al.* Phase II trial of cetuximab in patients with refractory colorectal cancer that expresses the epidermal growth factor receptor. *Journal of Clinical Oncology* 2004;22(7):1201-8.
- 28 Baselga J. The EGFR as a target for anticancer therapy: focus on cetuximab. *European Journal of Cancer* 2001;37(Suppl 4):S16-22.
- 29 Cheson BD. Some like it hot! *Journal of Clinical Oncology* 2001;19(19):3908-11.
- 30 Vose JM. Bexxar®: novel radioimmunotherapy for the treatment of low-grade and transformed low-grade non-Hodgkin's lymphoma. *Oncologist* 2004;9(2):160-72.
- 31 Wahl RL. Tositumomab and (131)I therapy in non-Hodgkin's lymphoma. *Journal of Nuclear Medicine* 2005;46(1 Suppl):128S-40S.
- 32 Lopes EB, Secoli SR. Modificadores da resposta biológica: noções para o planejamento das intervenções de enfermagem. *Acta Oncológica Brasileira* 1999;19(1):267-72.

Endereço da autora/Author's address:
Sílvia Regina Secoli
Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 419
Cerqueira César
05.403-000, São Paulo, SP.
E-mail: secolisi@usp.br

Recebido em: 24/04/2006
Aprovado em: 03/08/2006