

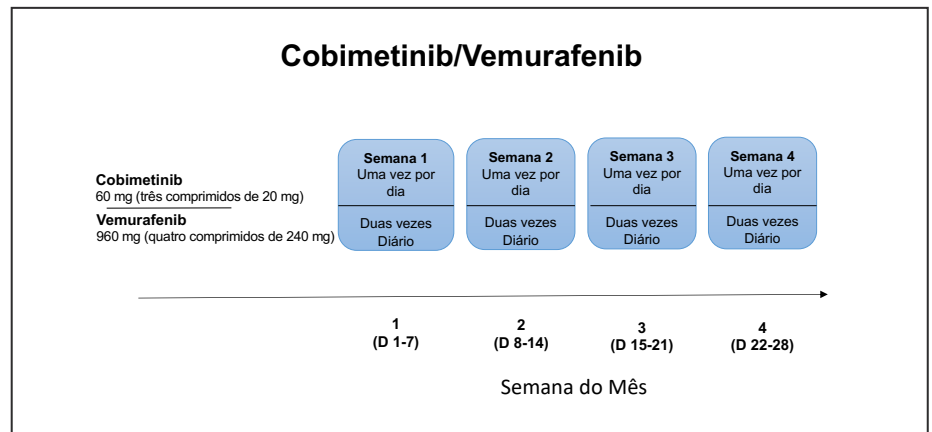
Tratamento de Combinação Cobimetinib/ Vemurafenib para Melanoma: Uma Ferramenta da Iniciativa da Enfermagem

O tratamento combinado de cobimetinib (Cotellic®) /vemurafenib (Zelboraf®) está indicado no tratamento de doentes com melanoma irresssecável e/ou metastático com mutações BRAF V600E ou V600K. O cobimetinib é um inibidor de MEK1 e MEK2, e o vemurafenib é um inibidor de algumas formas mutadas da BRAF cinase, incluindo BRAF V600E. Cerca de metade dos doentes com melanoma apresenta uma forma mutada da proteína BRAF nos seus tumor (es). A terapêutica combinada com inibidor de MEK/BRAF está associada a um aumento da resposta tumoral e da sobrevivência dos doentes, quando comparada com o tratamento com inibidor BRAF em monoterapia. O uso da combinação também diminui as altas taxas de tumores cutâneos secundários, associados à terapêutica com inibidores de BRAF em monoterapia.

Este documento faz parte de um kit geral de ferramentas de enfermagem, destinado a ajudar os enfermeiros a otimizar os cuidados a prestar aos doentes com melanoma submetidos aos tratamentos anti-melanoma mais recentes.

DOSAGEM/ADMINISTRAÇÃO DE MEDICAMENTOS

- O cobimetinib e o vemurafenib são medicamentos administrados por via oral em melanoma avançado. O Cobimetinib é administrado na dose de 60 mg (três comprimidos de 20 mg), uma vez por dia a cada 3 semanas, seguido de uma pausa de 1 semana, e o vemurafenib na dose de 960 mg (quatro comprimidos de 240 mg) duas vezes por dia, o que equivale a uma dose total diária de 1.920 mg, de acordo com os protocolos abaixo indicados. A dose de cobimetinib pode ser tomada juntamente com uma das doses de vemurafenib. O cronograma repete—se até que ocorra progressão da doença ou toxicidade inaceitável.



- Se o doente falhar uma toma da dose de cobimetinib ou vemurafenib, acerte o esquema posológico da forma seguinte:
 - » Cobimetinib: NÃO TOMA a dose esquecida e espere até a próxima dose no horário habitual
 - » Vemurafenib: uma dose esquecida pode ser tomada até 4 horas antes da dose seguinte
 - » O dobro da dose de cobimetinib ou vemurafenib NUNCA deve ser tomado para compensar uma dose esquecida
- O Cobimetinib e o vemurafenib podem ser administrados com ou sem alimentos. Os comprimidos de vemurafenib não devem ser esmagados nem mastigados
- Em geral, os inibidores fortes ou moderados do CYP3A4 devem ser evitados, enquanto estiver a tomar cobimetinib. Se o uso concomitante de curto prazo de um inibidor moderado do CYP3A4 não pode ser evitado, reduza a dose de cobimetinib de 60 para 20 mg. Após a descontinuação do inibidor do CYP3A4, retomar a dose anterior de 60 mg de cobimetinib.
- Em geral, os indutores fortes do CYP3A4 devem ser evitados, enquanto estiver a tomar vemurafenib. Se o uso concomitante de um indutor forte do CYP3A4 não puder ser evitado, aumente a dose de vemurafenib em 240 mg (um comprimido). Após 2 semanas de descontinuação do indutor do CYP3A4, retome a dose de vemurafenib, como foi tomada antes do início do indutor forte do CYP3A4.

ABORDAGEM TERAPÊUTICA DOS EFEITOS COLATERAIS

- Os potenciais eventos adversos (EAs) relacionados com cobimetinib/vemurafenib devem ser discutidos com os doentes antes do início do tratamento. Os pacientes devem ser informados sobre a importância de reportar imediatamente quaisquer sintomas que possam estar relacionadas com EA da medicação.
- Os EAs menos frequentes, mas graves. A Tabela 1 mostra os EAs frequentes e menos comuns, mas graves, associados a cobimetinib/vemurafenib, bem como outros EAs (Apêndices 1 e 2)

Tabela 1. EAs Associados a Cobimetinib/Vemurafenib

Categoria irAE	Exemplos	Orientação de tratamento (número do apêndice)
Mais frequentes	Febre/pirexia	1
	Arrepios	2
	Edema	2
	Dor de cabeça	2
	Gastrointestinais	2
	- Diarreia	
	- Náuseas e vômitos	
	- Obstipação (prisão de ventre) /dor abdominal	
Toxicidade cutânea (erupção cutânea/fotossensibilidade)	1 & 2	
Dores articulares/musculares (artralgias/mialgias)	2	
Fadiga/cansaço.	2	
Menos frequentes, mas graves	Novos cancros primários.	1
	- Cutâneos (por exemplo, carcinoma basocelular ou espinocelular, queratoacantoma, novo melanoma)	
	- Não cutâneo	
	Toxicidade ocular	1
	Cardiovascular	
	- Cardiomiopatia (FEVE reduzida).	1
	- Hemorragia	2
	- Tromboembolismo venoso (embolia pulmonar, trombose venosa profunda).	2
	- Anemia hemolítica	2
	Colite e perfuração gastrointestinal	2
Doença pulmonar intersticial/pneumonite	2	
Toxicidade renal	2	

EFEITOS SECUNDÁRIOS DO TRATAMENTO

(CONTINUAÇÃO)

- Os EAs graves e moderados são habitualmente controlados com interrupção ou suspensão da medicação. Em certos casos, justifica-se a referência para um especialista: cardiologista, dermatologista ou oftalmologista

Tabela 2: Reduções de Dose Recomendadas para Cobimetinib/Vemurafenib

Cobimetinib	Redução da dose de 60 mg por via oral uma vez ao dia
Redução da primeira dose Redução da segunda dose Modificação subsequente	40 mg por via oral uma vez ao dia 20 mg por via oral uma vez ao dia Descontinuar definitivamente, se não conseguir tolerar 20 mg uma vez ao dia
Vemurafenib	Redução da dose de 960 mg por via oral duas vezes ao dia
Redução da primeira dose Redução da segunda dose Modificação subsequente	720 mg por via oral duas vezes ao dia 480 mg por via oral duas vezes ao dia Descontinuação permanente, se não conseguir tolerar 480 mg duas vezes ao dia

DICAS PRÁTICAS NA CLÍNICA

- Antes de iniciar a terapêutica dirigida, os doentes que previamente efetuaram imunoterapia devem ser cuidadosamente monitorizados para evitar a eventual sobreposição de toxicidades. Vários EAs são observados com o tratamento dirigido e com a imunoterapia, podendo conduzir a toxicidades cumulativas
- As eventuais interações medicamentosas são um componente importante da terapêutica com cobimetinib/vemurafenib em melanoma
 - » Além das interações com inibidores/indutores do CYP3A4, cobimetinib/vemurafenib podem interagir de forma adversa com outros fármacos, prolongando o intervalo QT. É importante identificar esses medicamentos para que não sejam usados concomitantemente e ter o cuidado de modificar as doses de forma adequada
 - » Os doentes devem ser encorajados a levantar toda a medicação, sempre na mesma farmácia, de forma a assegurar a familiaridade com a lista de medicamentos e evitar erros na posologia e polifarmácia.
- Os doentes devem ser sempre observados por um dermatologista antes do início do tratamento e depois, a cada 2 meses, durante todo o tratamento e até 7 meses após a sua descontinuação
- No início, muitas vezes, novos cancros cutâneos podem ocorrer e apresentar-se como uma nova verruga, ferida na pele ou inchaço (edema) avermelhado e sangrante que não cicatriza ou um nevo (sinal) que apresenta mudança da cor e aumento de dimensões. Os doentes devem ser alertados para os efeitos adversos desta associação medicamentosa e devem ser aconselhados a reportar de imediato à equipa de saúde que os segue, todas alterações cutâneas que surjam
- Aconselhe os doentes a fotografar todas as lesões da pele para documentação

PERGUNTAS E RESPOSTAS

P. Os doentes frequentemente perguntam como poderão saber se a medicação está a ser eficaz. O que devemos dizer-lhes?

R. Pode dizer-lhes que a equipa de oncologia os irá observar regularmente, pelo menos uma vez por mês. Nessa altura terá uma consulta médica/ enfermagem, onde deverá expor os seus sintomas. Será realizado um exame físico completo e serão vistos os resultados das análises, efetuadas antes da consulta. Além disso, a cada 8 a 12 semanas serão efetuados exames para avaliar a resposta à terapêutica. Será solicitada uma análise de sangue para saber o nível de LDH, que atua como fator prognóstico de melanoma e pode ajudar a avaliar a resposta do doente ao tratamento.

Peça aos seus doentes que façam um registo diário de todos os sintomas e possíveis eventos adversos que possam estar relacionados com este tratamento. Diga-lhes que podem notar que alguns sintomas, como por exemplo a dor, começam a diminuir, o que pode significar que os tumores estão a responder ao tratamento.

P. Durante quanto tempo os doentes permanecerão em tratamento com inibidores de BRAF/MEK?

R. Muito provavelmente, os doentes continuarão a terapêutica, enquanto houver resposta favorável e se houver boa tolerância ao tratamento. Durante os ensaios clínicos, os pacientes que interromperam o tratamento foram os que apresentaram progressão da doença ou toxicidade moderada a grave, relacionada com a medicação, afetando a sua qualidade de vida e exigindo interrupções frequentes dos medicamentos, redução de dose ou descontinuação.

RECURSOS DO DOENTE

Associação Melanoma Portugal

<https://melanomaportugal.pt/>

RECURSOS ADICIONAIS

Czupryn M, Cisneros J. BRAF/MEK inhibitor therapy: consensus statements from the faculty of the Melanoma Nursing Initiative on managing adverse events and potential drug interactions. *Clin J Oncol Nurs*. 2017;21(suppl):11-29.

Davis ME. Ocular toxicity of tyrosine kinase inhibitors. *Oncol Nurs Forum*. 2016;43: 235-243. doi:10.1188/16.ONF.235-243

de Golian E, Kwong BY, Swetter SM, Pugliese SB. Cutaneous complications of targeted melanoma therapy. *Curr Treat Options Oncol*. 2016;17:57. doi:10.1007/s11864-016-0434-0

Mavropoulos JC, Wang TS. Managing the skin toxicities from new melanoma drugs. *Curr Treat Options Oncol*. 2014;15:218-301.

Rubin KM. Care and management of unique toxicities associated with MAPK pathway-targeted therapies in patients with advanced melanoma. *Clin J Oncol Nurs*. In press.

Welsh SJ, Corrie PG. Management of BRAF and MEK inhibitor toxicities in patients with metastatic melanoma. *Ther Adv Med Oncol*. 2015;7:122-136.

Clique aqui para obter os planos de ação para personalizar para seus doentes. Esses materiais estão atualmente alojados juntos nesta mesma página da web.

APÊNDICE 1

Os CSPs para pirexia, toxicidade cutânea, cardiotoxicidade e toxicidades oculares referenciados aqui estão incluídos na secção CSP da página em português do site do MNI (TheMelanomaNurse.org).

Eles não são específicos para cobimetinib/vemurafenib (ou seja, eles discutem todos os inibidores BRAF/MEK).

Clique no link abaixo para aceder aos CSPs, que também podem ser impressos através do site:

Esses materiais estão atualmente alojados juntos
nesta mesma página da web.

APÊNDICE 2

Deteção e abordagem de EAs e alterações laboratoriais não incluídas no Guia com as etapas de cuidados para cobimetinib/vemurafenib

Eventos adversos	Sintomas frequentes	Gestão comum/orientação antecipada*
Artralgias/mialgias	Dor nas articulações inchaço (edema) ou rigidez, sensação de cansaço	<ul style="list-style-type: none"> • Interrogar os doentes sobre sintomas articulares; cuidados de suporte padrão (analgesia e anti-inflamatórios) • Antecipar o tratamento para intolerável Grau 2 (dor moderada, limitando AVDs instrumentais) ou Grau 3 (dor intensa e limitações de AVD para autocuidado)
Arrepios	Sensação de tremor/frio, sem febre	<ul style="list-style-type: none"> • Consulta sobre sintomas, incluindo os relacionados com reações febris graves • Antecipar a suspensão do tratamento para intolerável Grau 2 (tremores moderados) ou Grau 3 (calafrios graves ou prolongados que não respondem a narcóticos)
Obstipação (prisão de ventre) /dor abdominal	Fezes pouco frequentes/ dificuldade em defecar, dor abdominal	<ul style="list-style-type: none"> • Aumento de líquidos; fibra; laxantes. Considerar exames apropriados para avaliar obstrução intestinal • Antecipar a suspensão do tratamento para intolerável Grau 2 (sintomas persistentes de obstipação ou dor moderada limitando AVDs) ou Grau 3/4 (obstipação com indicação de evacuação manual, dor abdominal intensa ou consequências com risco de vida)
Edema (Inchaço)	Cobimetinib	<ul style="list-style-type: none"> • Antecipe o tratamento para intolerável Grau 2 (inchaço moderado, limitando as AVDs) ou Grau 3 (inchaço grave, desvio grosseiro do contorno anatômico)
Toxicidade Embrio-Fetal	—	<ul style="list-style-type: none"> • O vemurafenib pode causar dano fetal. Mulheres e homens em idade fértil devem usar métodos contraceptivos eficazes durante o tratamento com cobimetinib/vemurafenib até 2 semanas após a dose final de cobimetinib ou vemurafenib (o que for tomado mais tarde)
Fadiga	Exaustão extrema não aliviada pelo repouso	<ul style="list-style-type: none"> • Perguntar aos doentes qual ao seu nível de energia; avaliar possíveis fatores predisponentes, incluindo infecção, progressão da doença e alterações hematológicas e bioquímicas; cuidados de suporte padrão • Antecipar o tratamento para a fadiga não aliviada pelo repouso e AVDs limitantes (Grau 2/3)
Cefaleia	Dor e/ou alteração na visão	<ul style="list-style-type: none"> • Pode ser multifatorial. Para sintomas graves, pode envolver hemorragia cerebral, hipertensão não controlada, desidratação, nova doença do SNC ou outras causas; considerar realização de ressonância magnética cerebral e avaliações para hipertensão • Antecipar tratamento suspenso por intolerável Grau 2 (dor moderada) ou Grau 3 (dor intensa, limitando as suas AVDs)

Detecção, abordagem de EAs e alterações laboratoriais não incluídas no Guia das etapas de cuidados para cobimetinib/vemurafenib (Continuação)

Eventos adversos	Sintomas frequentes	Gestão comum/orientação antecipada*
Hemorragia	Fezes com sangue ou pretas/fétidas, sangue na urina, dores de cabeça, tosse ou vômito com sangue, dor abdominal, hemorragia vaginal rara, fadiga, tonturas ou fraqueza	<ul style="list-style-type: none"> Cuidados de suporte padrão; intervenção médica, quando indicada Antecipar suspensão do tratamento para intolerável Grau 2 (sangramento moderado) ou Grau 3/4 (hemorragia grave que requer transfusão ou intervenção radiológica, endoscópica ou cirúrgica ou consequências com risco de vida)
Hepatotoxicidade	Dor ou inchaço abdominal; Pele ou olhos amarelos; urina escura; hematomas fáceis, perda de apetite; sensação de cansaço ou fraqueza	<ul style="list-style-type: none"> Monitorizar os testes da função hepática no início e mensalmente durante o tratamento ou conforme indicação clínica Antecipar a suspensão do tratamento com cobimetinib na primeira ocorrência de Grau 4 (> 20 x limite superior do normal [ULN] para transaminases e fosfatase alcalina; > 10 x ULN para bilirrubina) e descontinuação permanente, se não melhorar em 4 semanas Antecipar a suspensão do tratamento com vemurafenib para grau 2 intolerável (transaminases > 3 x LSN, fosfatase alcalina > 2,5 x LSN ou bilirrubina > 1,5 x LSN) ou Grau 3/4 (transaminases ou fosfatase alcalina > 5x LSN, bilirrubina > 3x LSN) e descontinuação permanente se não houver recuperação para Grau 0–1 ou evento de Grau 4 recorrente
Hipersensibilidade	Inchaço, sensação de desmaio, erupção cutânea, eritema, anafilaxia	<ul style="list-style-type: none"> Possível hospitalização Anteça a descontinuação definitiva imediata de vemurafenib para pacientes com reações de hipersensibilidade graves
Náuseas/vômitos	Vômitos, mal-estar, dor RUQ ou LUQ	<ul style="list-style-type: none"> Pode indicar hepatotoxicidade; verifique LFT s/lipase/amilase; fornecer cuidados de suporte padrão Antecipar o tratamento para intolerável Grau 2 (ingestão oral diminuída ou 3-5 episódios de vômito em 24 horas) ou Grau 3/4 (ingestão oral inadequada ou ≥ 6 episódios de vômito em 24 horas ou consequências com risco de vida)
Sensibilização à radiação	Reação inflamatória da pele em áreas tratadas com radiação	<ul style="list-style-type: none"> Use vemurafenib com cautela em doentes com radioterapia prévia ou em tratamento ou naqueles que serão candidatos a este tratamento; aconselhar os doentes a informar se efetuaram ou estão planejando receber radioterapia
Toxicidade renal	Diminuição da diurese, sangue na urina, inchaço dos tornozelos, diminuição do apetite	<ul style="list-style-type: none"> Medir a creatinina sérica antes do início do tratamento e periodicamente durante o tratamento; monitorize a função renal Antecipar a suspensão do tratamento com Grau 2 intolerável (eGFR ou CrCl 59 a 30 mL/min/1,73 m²) ou Grau 3/4 (eGFR ou CrCl ≤ 29 mL/min/1,73 m²)

*Quando a suspensão do tratamento for necessária, retomar o tratamento com um nível de dose mais baixo, após a melhoria para Grau 0 a 1. Descontinuar permanentemente as terapêuticas dirigidas, em caso de eventos persistentes intoleráveis de Grau 2, eventos persistentes de Grau 3 e eventos persistentes ou recorrentes de Grau 4, a menos que especificado de outra forma.