

## Terapêutica de combinação de dabrafenib/ trametinib para melanoma: uma ferramenta de Iniciativa da enfermagem

Dabrafenib (Tafinlar®)/trametinib (Mekinist®) é uma combinação de dois inibidores BRAF/MEK. O dabrafenib é um inibidor de algumas formas mutadas de BRAF cinase, e o trametinib é um inibidor de MEK1 e MEK2. Cerca de metade dos doentes com melanoma expressam uma mutação da proteína BRAF nos seus tumores. A terapêutica combinada com inibidores de MEK/BRAF está associada a uma maior resposta tumoral e a um aumento de sobrevivência, quando comparada com o tratamento com inibidores de BRAF em monoterapia.

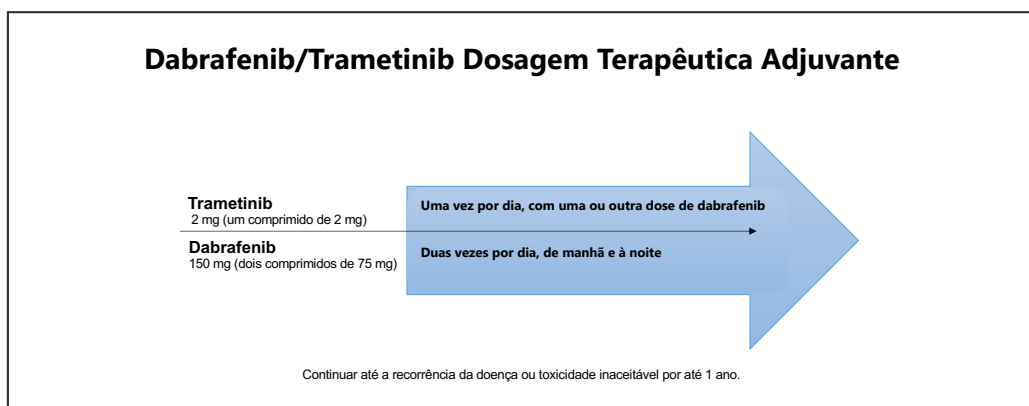
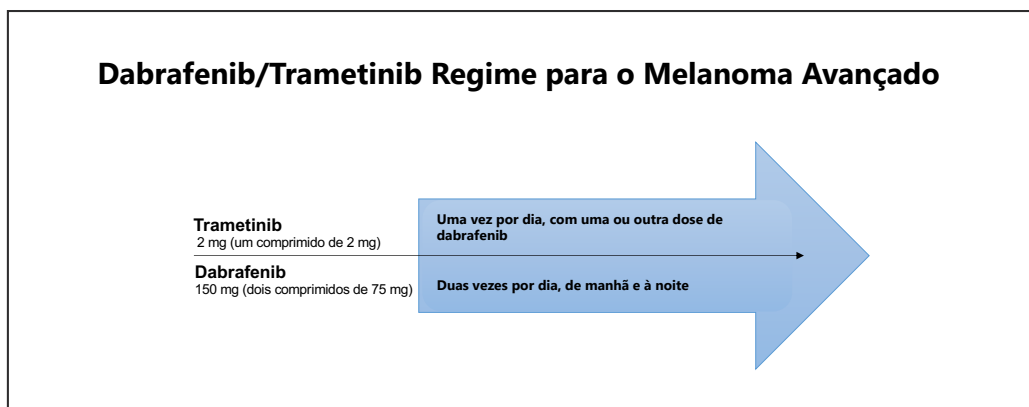
A utilização da combinação também diminui a taxa elevada de tumores malignos cutâneos secundários, associados à terapêutica com inibidores BRAF em monoterapia.

A combinação dabrafenib/trametinib foi aprovada inicialmente pela FDA para o tratamento de doentes com melanoma irressecável e/ou metastático com mutações BRAF V600E ou V600K. Mais recentemente, 1 ano de tratamento adjuvante com esta combinação demonstrou um aumento significativo da sobrevida livre de recidiva e apresentou um benefício clinicamente significativo da sobrevivência global, quando comparado com placebo. Em abril de 2018, a combinação dabrafenib/trametinib obteve uma aprovação adicional da FDA para o tratamento adjuvante dos doentes com melanoma ressecado Estádio III com mutações BRAF V600E ou V600K.

Este documento faz parte de um kit geral de ferramentas destinado à enfermagem e que tem como objetivo auxiliar os enfermeiros a otimizar a abordagem terapêutica dos doentes com melanoma, submetidos a terapêuticas anti-melanoma mais recentes.

# DOSAGEM/ADMINISTRAÇÃO DE MEDICAMENTOS

- Tanto o dabrafenib como o trametinib são medicamentos administrados por via oral
- Para melanoma irrecorrível ou metastático (e na dose completa), dabrafenib 150 mg é tomado duas vezes ao dia (uma vez de manhã e outra à noite, com 12 horas de intervalo entre as duas tomas) para uma dose total diária de 300 mg. Trametinib 2 mg é tomado uma vez por dia, sempre à mesma hora, de preferência com a dose da manhã ou da noite de dabrafenib (ver diagrama à esquerda). O tratamento com dabrafenib/trametinib deve continuar até progressão da doença ou toxicidade inaceitável.
- No caso de se tratar de um tratamento adjuvante, o dabrafenib é tomado também na dose de 150 mg duas vezes por dia, o equivale a uma dose total de 300 mg/dia. O trametinib 2 mg é tomado uma vez por dia à mesma hora todos dias. O tratamento tem a duração de um ano, se não houver recorrência da doença ou toxicidade inaceitável. (veja o diagrama à direita)



# DOSAGEM/ADMINISTRAÇÃO DE MEDICAMENTOS

(CONTINUAÇÃO)

- Dabrafenib/trametinib e dabrafenib devem ser administrados com o estômago vazio pelo menos 1 hora antes ou pelo menos 2 horas depois de comer. As cápsulas de dabrafenib não devem ser abertas, esmagadas ou partidas
- Dabrafenib deve ser armazenado à temperatura ambiente
- Trametinib deve ser guardado no frigorífico
  - » Explique aos doentes que o trametinib deve ser armazenado na geladeira no frasco original com a tampa bem fechada para proteger o medicamento do calor, luz ou humidade
  - » Os doentes que estão em viagem devem manter o trametinib num saco térmico refrigerado
  - » Os dados de excursão de temperatura mostram que o trametinib (num frasco aberto) não se danifica, se o armazenamento fora da geladeira não ultrapassar os 30 dias, mantido a uma temperatura inferior 30°C. Os enfermeiros devem aconselhar os doentes que inadvertidamente se esqueceram de guardar o trametinib no frigorífico, a simplesmente manter o medicamento fresco e coloca-lo no frigorífico, logo que seja possível.
- A administração concomitante de inibidores fortes de CYP3A4 ou CYP2C8 deve ser evitada com dabrafenib. Além disso, o dabrafenib é um indutor de CYP3A4, CYP2C8 e de outras enzimas CYP; o uso concomitante de medicamentos que são substratos sensíveis dessas enzimas CYP pode resultar em perda de eficácia desses medicamentos (por exemplo, contraceptivos hormonais e inibidores da bomba de prótons).

# EFEITOS COLATERAIS E SUA GESTÃO

- Os potenciais eventos adversos (EAs) relacionados com o tratamento devem ser explicados aos doentes antes de iniciar o trametinib/dabrafenib. Os pacientes devem ser informados sobre a importância de reportar imediatamente quaisquer alterações / sintomas que possam refletir um EA
- Os EAs associados ao tratamento com trametinib/dabrafenib geralmente podem ser divididos entre os a que são mais frequentes (geralmente de grau ligeiro a moderado) e os menos comuns, mas graves. A Tabela 1 mostra os EAs mais frequentes e os menos comuns, mas graves, associados à combinação dabrafenib/trametinib, e outros EAs (Anexos 1 e 2)

**Tabela 1. EAs associados a dabrafenib/trametinib**

<b>Categoria</b>	<b>Exemplos</b>	<b>Guia para o tratamento (número do apêndice)</b>
Mais frequentes	Febre/pirexia . . . . .	1
	Toxicidade cutânea (erupção cutânea) . . . . .	1
	hipertensão	
	Calafrios . . . . .	2
	Tosse . . . . .	2
	Dor de cabeça . . . . .	2
	Edema periférico . . . . .	2
	Artralgia/mialgia . . . . .	2
	Anorexia . . . . .	2
Gastrointestinais . . . . .	2	
- Obstipação/dor abdominal		
- Náuseas/vômitos		
Menos frequentes, mas graves	Novos cancros primários . . . . .	1
	- Cutânea (por exemplo, carcinoma basocelular ou pavimentocelular, queratoacantoma, novo melanoma)	
	- Não cutânea	
	Toxicidade ocular . . . . .	1
	Cardiovascular	
	- Cardiomiopatia (FEVE) . . . . .	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 COLATERAIS E SUA GESTÃO

(CONTINUAÇÃO)

- Os EAs graves e por vezes moderados são habitualmente controlados com interrupção ou suspensão da dose. Em certos casos, é necessário o encaminhamento para um especialista em cardiologia, dermatologia ou oftalmologia.

**Tabela 2: Reduções de dose recomendadas para trametinib e dabrafenib**

<b>Dabrafenib</b>	<b>Redução da dose de 150 mg por via oral duas vezes ao dia para</b>
Primeira redução de dose Segunda redução de dose Terceira Redução de dose Subsequente	100 mg 2x/dia por via oral 75 mg 2x/dia, por via oral 50 mg 2x/dia, por via oral Suspender definitivamente, se não conseguir tolerar 50 mg 2x dia, por via oral
<b>Trametinib</b>	<b>Redução da dose de 2 mg uma vez ao dia até a</b>
Primeira Redução da dose Segunda Redução da dose Modificação subsequente	1,5 mg por via oral uma vez por dia 1 mg por via oral uma vez por dia Suspender definitivamente, se não conseguir tolerar 1 mg /dia, por via oral

# DICAS CLÍNICAS DIDÁTICAS

- Antes de iniciar a terapêutica dirigida, os doentes que anteriormente realizaram imunoterapia devem ser cuidadosamente monitorizados quanto a potenciais toxicidades sobrepostas. Vários EAs são observados tanto com tratamento dirigido como com imunoterapia e podem resultar em toxicidades cumulativas
- Potenciais interações medicamentosas são aspetos importantes da terapêutica com dabrafenib/trametinib para melanoma
  - » Dabrafenib é metabolizado pelo CYP 3A4 e 2C8 e também induz CYP3A4 2C8 e vários outros sistemas enzimáticos. Por isso, a eficácia do dabrafenib pode ser reduzida por outros agentes administrados concomitantemente que partilham as mesmas vias metabólicas. Podem diminuir também as concentrações e a eficácia de medicamentos concomitantes
  - » Os doentes devem ser incentivados a obter toda a medicação apenas numa única farmácia para garantir a familiaridade com a lista completa de medicamentos e evitar problemas de polifarmácia.
- Os doentes devem ser observados por um dermatologista antes de começar o tratamento, a cada 2 meses durante o tratamento e até 7 meses após a sua interrupção
- Novos cancros de pele geralmente apresentam-se inicialmente como uma nova verruga, ferida na pele ou inchaço avermelhado que sangra ou não cicatriza e/ou como uma alteração nas dimensões ou na cor de um nevo ou sinal. Os doentes têm que estar atentos a esta associação e devem ser aconselhados a informar imediatamente a sua equipa médica/ enfermagem sobre qualquer alteração cutânea que surja.
- Aconselhe os doentes a fotografar todas as lesões da pele para documentação

## PERGUNTAS E RESPOSTAS

**P. Quanto tempo dura a febre?**

**R.** Durante os ensaios clínicos, com inibidores de BRAF/MEK, em cerca de dois terços dos doentes ocorreu pirexia (febre). A febre geralmente começa, após cerca de 30 dias de tratamento, dura 2-3 dias e geralmente melhora após 6 meses. O doente deve entrar em contacto com a equipa de oncologia, se começar com febre. Para febre com temperaturas de baixo grau de 37,2-38,3°C, podem tomar antipiréticos, conforme indicado pelo cuidador. Certifique-se também de que o doente está a beber bastante água. Para uma febre com temperatura superior a 38,3°C, o médico/ enfermeiro da equipa de oncologia, provavelmente irá manter o inibidor BRAF, e se a temperatura for superior a 40°C, ele/ ela irão manter os dois medicamentos e o paciente será observado na clínica. O doente pode precisar de cuidados de suporte, como hidratação IV e irá iniciar prednisona em dose baixa, conforme se recomenda na prescrição. Alguns doentes podem precisar de suspender a dose e reduzir a dose até que a febre desapareça. É muito importante estar bem hidratado, principalmente com altas temperaturas, para evitar a desidratação.

**P. Durante quanto tempo o doente ficará sob tratamento com inibidores de BRAF/MEK?**

**R.** Quando a doença é irresssecável ou metastática e há resposta à medicação com boa tolerância aos medicamentos, os doentes continuarão sob tratamento. Durante os ensaios clínicos, os pacientes que tiveram que interromper a terapêutica com inibidores de BRAF/MEK foram os que tiveram progressão da doença ou toxicidade medicamentosa moderada a grave com repercussões na qualidade de vida e com necessidade de pausas frequentes, redução da dose ou descontinuação do tratamento.

No tratamento adjuvante, os doentes continuarão sob terapêutica com inibidores de BRAF/MEK durante um ano, desde que a sua doença não tenha recidivado e haja boa tolerância à medicação. Durante os ensaios clínicos, os doentes que tiveram que interromper o tratamento foram os que apresentaram recorrência da doença ou toxicidades medicamentosas moderadas a graves, que afetaram a qualidade de vida e exigiram pausas persistentes, 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

Como tomar Tafinlar + Mekinist. Disponível em: <https://www.tafmek.com/dosing/oral-dosing>

Long GV, Hauschild A, Santinami M, et al. Adjuvant dabrafenib plus trametinib for stage III BRAF-mutated melanoma. *N Engl J Med*. 2017;377: 1813-1823.

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.

Tafinlar® [bula]. East Hanover, NJ: Novartis Pharmaceuticals Corporation; 2018. Disponível em <https://www.tafmek.com/safety/important-safety-information>

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 descarregar os planos de ação para personalizar para os 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 aqui referenciados estão incluídos na seção CSP da página em português do site do MNI ([TheMelanomaNurse.org](http://TheMelanomaNurse.org)).

Eles não são específicos de dabrafenib/trametinib (ou seja, eles discutem todos os inibidores de BRAF/MEK relevantes).

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

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

## APÊNDICE 2

### Deteção e gestão de EAs e alterações laboratoriais não incluídas no Guia de Cuidados por Etapas para trametinib/dabrafenib

Evento adverso	Sintomas	Gestão comum/orientação antecipada*
Anorexia	Diminuição do apetite (ocorre com maior frequência em pacientes idosos)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Monitorizar o peso; consultar o doente sobre apetite/hábitos alimentares; aconselhar a modificação da dieta, se necessário</li> <li>• Antecipar o tratamento para intolerável Grau 2 (ingestão oral alterada) ou Grau 3/4 (perda de peso significativa ou desnutrição ou consequências com risco de vida)</li> </ul>
Artralgias/mialgias	Dor nas articulações inchaço ou rigidez, sensação de cansaço	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Consultar os pacientes sobre sintomas articulares; cuidados de suporte padrão (analgesia e anti-inflamatórios)</li> <li>• Antecipar o tratamento para intolerável Grau 2 (dor moderada, limitando AVDs ) ou Grau 3 (dor intensa e limitações de AVD de autocuidado)</li> </ul>
Calafrios	Sensação de tremor/ frio na ausência de febre	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pergunta sobre sintomas, incluindo sintomas relacionados com reações febris graves</li> <li>• Antecipar a suspensão do tratamento para intoleráveis Grau 2 (tremores moderados) ou Grau 3 (calafrios graves ou prolongados que não respondem a narcóticos)</li> </ul>
Obstipação/dor abdominal	Fezes pouco frequentes/dificuldade em defecar, dor abdominal	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Aumento de líquidos; fibra; laxantes. Considerar testes apropriados para avaliar a obstrução intestinal</li> <li>• 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)</li> </ul>
Tosse	Tosse seca, falta de ar, DOE	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Aconselhe os doentes a reportar quaisquer sintomas; excluir causas infecciosas e pneumonite (doença pulmonar intersticial); monitorizar a saturação de oxigênio (oximetria de pulso) e considerar radiografia de tórax; cuidados de suporte padrão</li> <li>• Antecipar a suspensão do tratamento para intoleráveis Grau 2 (sintomas moderados, limitando AVDs) ou Grau 3 (sintomas graves)</li> </ul>
Trombose venosa profunda	Inchaço, dor nas pernas, falta de ar	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Aconselhar os doentes a procurar atendimento médico, se tiverem início agudo no braço/inchaço da perna</li> <li>• Antecipar a suspensão do tratamento com trametinib para Grau 2 (TVP não complicada) e descontinuação permanente, se não melhorar após 3 semanas; nenhuma modificação de dose de dabrafenib para tromboembolismo venoso não complicado</li> </ul>

## Deteção e gestão de EAs e alterações laboratoriais não incluídas no Guia de Cuidados por Etapas para trametinib/dabrafenib

(Continuação)

Evento adverso	Sintomas	Gestão comum/orientação antecipada*
Edema	Inchaço dos membros, etc.	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ocorre em taxas mais altas em doentes idosos. Aconselhar os doentes a reportar inchaço; cuidados de suporte padrão; avaliação cardíaca pode ser indicada</li> <li>Antecipar a suspensão do tratamento para intolerável Grau 2 (inchaço moderado, limitando AVDs ) ou Grau 3 (inchaço grave, desvio grosseiro do contorno anatômico)</li> </ul>
Toxicidade embriofetal	—	<ul style="list-style-type: none"> <li>Trametinib/dabrafenib pode causar dano fetal. Mulheres e homens em idade fértil devem usar métodos anticoncepcionais não hormonais eficazes durante o tratamento com trametinib/dabrafenib e nos 4 meses após a interrupção do tratamento com trametinib / dabrafenib</li> </ul>
Fadiga	Exaustão constante não aliviada pelo repouso	<ul style="list-style-type: none"> <li>Consultar os doentes quanto ao nível de energia; avaliar possíveis fatores predisponentes, incluindo infeção, progressão da doença e alterações hematológicas e bioquímicas; cuidados de suporte padrão</li> <li>Antecipar o tratamento para a fadiga que não alivia com repouso e AVDs limitantes (Grau 2/3)</li> </ul>
Cefaleias	Dor e/ou alteração na visão	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pode ser multifatorial. Para sintomas graves ou persistentes, considere outras causas, como hemorragia no cérebro, hipertensão não controlada, desidratação, nova doença do SNC ou outras causas; considerar ressonância magnética cerebral e avaliações para hipertensão</li> <li>Antecipar tratamento suspenso para intolerável Grau 2 (dor moderada) ou Grau 3 (dor intensa, limitando as AVDs de autocuidado (ou cuidados pessoais)</li> </ul>
Anemia hemolítica (em pacientes com deficiência de G6PD)	Pele amarelada, fraqueza ou tontura, falta de ar	<ul style="list-style-type: none"> <li>Monitorizar os doentes com deficiência de G6PD quanto a sinais de anemia hemolítica. Aconselhe os doentes a relatar todos os sintomas</li> </ul>
Hemorragia	Fezes vermelhas ou pretas/ cor do alcatrão; sangue na urina; dores de cabeça; tossir ou vomitar sangue; dor abdominal; hemorragia vaginal rara; fadiga; tontura ou fraqueza	<ul style="list-style-type: none"> <li>Cuidados de suporte padrão; intervenção médica, conforme indicado</li> <li>Antecipar o tratamento para intolerável Grau 2 (sangramento moderado) ou Grau 3/4 (sangramento grave que requer transfusão ou intervenções radiológica, endoscópica ou cirúrgica ou consequências com risco de vida)</li> </ul>

## Detecção e gestão de EAs e alterações laboratoriais não incluídas no Guia de Cuidados por Etapas para trametinib/dabrafenib

(Continuação)

Evento adverso	Sintomas	Gestão comum/orientação antecipada*
Hiperglicemia	Fadiga, poliúria, polidipsia, dores de cabeça	<ul style="list-style-type: none"> <li>Monitorizar glicemia de jejum/Hemoglobina A1C (particularmente em pacientes com diabetes/hiperglicemia pré-existent); aconselhar os doentes a reportar aumento da sede/aumento das micções; fornecer medicação antidiabética</li> <li>Antecipar a suspensão do tratamento para intolerável Grau 2 (glicemia de jejum &gt; 160 a 250 mg/dL) ou Grau 3/4 (glicemia de jejum &gt; 250 mg/dL)</li> </ul>
Náuseas/vômitos	Vômitos, mal-estar, dor RUQ ou LUQ	<ul style="list-style-type: none"> <li>Para a maioria casos, os cuidados de suporte padrão serão adequados</li> <li>Pode indicar hepatotoxicidade; verificar os testes da função hepática/lipase/amilase</li> <li>Antecipar tratamento suspenso 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 vômitos em 24 horas ou consequências com risco de vida)</li> </ul>
Embolia pulmonar	Falta de ar/ dor no peito	<ul style="list-style-type: none"> <li>Aconselhe os pacientes a procurar atendimento médico se apresentarem falta de ar, dor no peito; avaliação apropriada, incluindo imagem e angiotomografia</li> <li>Antecipar a suspensão do tratamento com trametinib e descontinuação permanente se não melhorar após 3 semanas ou para EP com risco de vida</li> <li>Antecipar a suspensão do tratamento com dabrafenib e descontinuação permanente se não houver recuperação para Grau 0-1</li> <li>Antecipar terapia anticoagulante por pelo menos 6 meses</li> </ul>
Pneumonite (doença pulmonar intersticial)	Nova tosse, dispneia, hipoxia, derrame ou infiltrados pleurais	<ul style="list-style-type: none"> <li>Aconselhe os pacientes a relatar quaisquer sintomas novos ou agravantes de problemas pulmonares ou respiratórios (falta de ar/ tosse)</li> <li>Antecipar a descontinuação permanente de trametinib; não modifique a dose de dabrafenib</li> </ul>
Toxicidade renal	Diminuição da urina, sangue na urina, inchaço dos tornozelos, diminuição do apetite	<ul style="list-style-type: none"> <li>Medir a creatinina sérica antes do início do tratamento e periodicamente durante o tratamento; monitorize a função renal</li> <li>Antecipar a suspensão do tratamento com Grau 2 intolerável (eGFR ou CrCl 59 a 30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) ou Grau 3/4 (eGFR ou CrCl ≤29 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>)</li> </ul>

\*Quando a suspensão do tratamento for necessária, retomar a terapêutica com um nível de dose mais baixo após 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