

ORIENTAÇÕES PARA O MANEJO ADEQUADO DAS SUSPEITAS DE REAÇÕES ADVERSAS DOS INDIVÍDUOS EM USO DE IMATINIBE

Patrícia Kaiser Pedroso, Eliza Dalla Bernardina, Andrea Almeida Tofani,
Mario Jorge Sobreira, Dulce Helena Nunes Couto

Farmacêuticos da Seção de Farmácia do HCI e CEMO/INCA/MS
Praça da Cruz Vermelha, 23 - CEP 20230-130 - Rio de Janeiro (RJ)
e-mail: farm.hc1.ambulatorio@inca.gov.br

INTRODUÇÃO

O mesilato de imatinibe é um potente inibidor de transdução de proteínas tirosina quinase Abl, Arg, KIT, receptor derivado do fator de crescimento (PDGFR) e suas formas oncogênicas, principalmente Bcr-Abl. O imatinibe foi aprovado para o tratamento de Tumor Estromal Gastrintestinal (GIST) KIT positivo não-resssecável e/ou metastático, como também para primeira linha de tratamento para Leucemia Mielóide Crônica (LMC) em todas as fases. Assim como na quimioterapia citotóxica convencional os benefícios do uso do imatinibe são acompanhadas de reações adversas a medicamentos (RAM). O controle destas facilita a adesão ao tratamento e viabiliza o sucesso da terapia.

OBJETIVO

Identificar as RAM mais frequentes relacionadas ao uso de imatinibe e descrever o manejo proposto no Programa de Atenção Farmacêutica no Instituto Nacional de Câncer.

MATERIAIS E MÉTODOS

Estudo retrospectivo no período de um ano, para identificar as suspeitas de RAM. As RAM foram classificadas segundo Critério Comum de Toxicidade para Eventos Adversos versão 4.03 (National Cancer Institute). A partir do levantamento das suspeitas das reações adversas mais prevalentes foi elaborado um manual de orientações para o manejo clínico.

RESULTADOS

Dos 247 problemas de saúde apresentados por 40 pacientes, 51% eram suspeitas de reações adversas ao imatinibe, com predomínio de câimbra (45%) e anemia (40%). Houve predomínio das reações de grau I (87%). O manejo proposto para câimbra envolveu principalmente o aumento da ingestão diária de líquidos, suplementos de cálcio e magnésio, quinino ou uso de relaxantes musculares. Nos casos de anemia crônica foi feita redução da dose e uso de eritropoetina para um dos pacientes. Outras recomendações para o manejo das reações hematológicas e não hematológicas foram feitas conforme quadros I e II.

Quadro I - Reações adversas hematológicas relacionadas ao uso do mesilato de imatinibe e orientações para o manejo clínico.

REAÇÕES ADVERSAS	MANEJO CLÍNICO
Neutropenia	<ul style="list-style-type: none">Nos casos de graus 3 e 4, interromper o tratamento com imatinibe com contagem absoluta de neutrófilos $\geq 1 - 1,5 \times 10^9$ /L. Retornar a dose de 400mg/dia se a recuperação ocorrer em duas semanas.Na recorrência de graus 3 e 4 ou demora na recuperação a dose deve ser reduzida para 300mg/dia.Considerar fator de crescimento para os pacientes com persistência ou recorrência de neutropenia graus 3 e 4.
Trombocitopenia	<ul style="list-style-type: none">Evitar procedimentos invasivos como fazer a barba e as unhas.Evitar o uso de ácido acetilsalicílico.Se graus 3 e 4, interromper o tratamento com imatinibe. Retornar a dose de 400mg/dia se a recuperação ocorrer em duas semanas. Em caso de recorrência de graus 3 e 4 ou demora na recuperação a dose deve ser reduzida para 300mg/dia.
Anemia	<ul style="list-style-type: none">No caso de anemia crônica recomenda-se a redução da dose.A eritropoetina, apesar de eficaz, não está aprovada pelo FDA neste caso.A transfusão é recomendada quando necessário

Quadro II - Reações adversas não-hematológicas relacionadas ao uso do mesilato de imatinibe e orientações para o manejo clínico.

REAÇÕES ADVERSAS	MANEJO CLÍNICO
Rash Cutâneo	<ul style="list-style-type: none">Nos casos leves e moderados recomenda-se o uso de anti-histamínicos e corticóides tópicos.Nos casos de graus 3 e 4 pode ser necessário interromper ou reduzir a dose. Nesses casos é indicado o início da terapia sistêmica com anti-histamínicos ou esteróides (exemplo, prednisona 1mg/Kg/dia) com ou sem acetato de triancinolona 0,1% tópico para palição dos sintomas, com reintrodução gradual do imatinibe na ausência de alternativas de tratamento.Nos casos mais severos (por exemplo, Síndrome de Stevens-Johnson) é indicada imediata interrupção do tratamento com imatinibe.
Edema e retenção de líquido	<ul style="list-style-type: none">Nos casos de graus 1 e 2 de edema periorbital não é necessário um tratamento específico. Recomenda-se a elevação da cabeça durante o sono.Nos casos mais graves de edema periorbital a excisão cirúrgica dos tecidos perioculares moles pode ser necessária e o uso de diuréticos deve ser considerado.Nos casos leves de edema generalizado o paciente deve ser monitorado.Nos casos severos de edema generalizado a dose deve ser reduzida ou a interrupção do tratamento deve ser realizada. Considerar o uso de diuréticos (exemplo, furosemida 20 mg/dia) com suplementação de magnésio e potássio e acompanhamento rigoroso de eletrólitos.É recomendada a redução de ingestão de sal em pacientes com aumento do peso de 3 Kg no período de uma semana.
Náusea e vômito	<ul style="list-style-type: none">Recomenda-se a administração do imatinibe com alimentos, de preferência com a maior refeição do dia, e com um copo grande de água.Em casos de histórico de esofagite ou hérnia de hiato o imatinibe deve ser tomado duas horas antes do horário de dormir.A divisão da dose total diária de imatinibe em duas refeições pode ajudar os pacientes com náusea persistente.Se apesar dessas orientações o paciente continuar com náusea é recomendado o uso de antieméticos.
Diarréia	<ul style="list-style-type: none">Recomendam-se alterações na dieta, tais como o consumo de alimentos leves.Para os casos graves, hidratação oral e medicamentos anti-diarréicos (por exemplo, loperamida) devem ser utilizados.
Fadiga	<ul style="list-style-type: none">Recomenda-se consulta com nutricionista e terapia do sono.É necessário avaliar anemia, hipotireoidismo, causas cardíacas e metabólicas.Terapia com psicoestimulantes pode ser considerada.
Toxicidade hepática	<ul style="list-style-type: none">Elevação leve nos níveis de transaminases pode ser monitorada sem redução da dose. Nos casos de persistência de RAM grau 2 considerar redução de dose.Nos casos de toxicidade grau 3 o tratamento com imatinibe deve ser interrompido até retorno dos níveis ao grau 1, quando o medicamento deve ser reiniciado com uma dose menor e o paciente monitorado cuidadosamente.Alguns casos graves de hepatite induzida por imatinibe, particularmente as auto-ímmunes, podem ser revertidas com uso de esteróides orais. Nos casos de hepatite induzida por imatinibe é recomendado a descontinuação do tratamento com imatinibe e administração rápida de corticosteróides orais.Os pacientes devem ser advertidos quanto evitar o consumo de álcool e outros agentes que podem ser tóxicos para o fígado, em particular, o paracetamol. Sempre que possível, medicamentos menos tóxicos devem ser utilizados.
Ganho de peso	<ul style="list-style-type: none">Medidas como a redução do consumo calórico e aumento de exercícios físicos, são recomendadas para prevenir o aumento de peso relacionado ao tratamento com imatinibe.
Câimbras	<ul style="list-style-type: none">Recomenda-se aumento da ingestão diária de líquidos, suplementos de cálcio e magnésio (inclusive para os pacientes com níveis séricos de Mg e Ca normais), quinino (ou água tônica) ou relaxantes musculares.Alguns pacientes relataram melhora dos sintomas evitando exposição ao frio com o uso de meias e roupas quentes.Evitar exercícios vigorosos também auxilia no manejo das câimbras induzidas por imatinibe.
Artralgia e dor óssea	<ul style="list-style-type: none">O uso de anti-inflamatórios não-esteroidais (AINEs) em pacientes com contagem de plaquetas superior a 100.000/mm³ e sem histórico de hemorragia gastrintestinal pode controlar a RAM.Para pacientes com histórico de sangramento gastrintestinal é necessário o uso de um inibidor da bomba de prótons ou de um bloqueador de receptor H2 de histamina junto com o AINE. Uma alternativa é o uso de inibidores da COX-2.Se a contagem de plaquetas for inferior a 100.000/mm³ ou o paciente tiver outras contra-indicações para o uso de AINEs, o uso de paracetamol com precaução ou analgésicos narcóticos leves pode ser considerado.
Hemorragia conjuntival	<ul style="list-style-type: none">Recomenda-se o uso de prednisona tópica para pacientes com hemorragia conjuntival recorrente.Nos casos de graus 3 e 4 a descontinuação do tratamento com imatinibe é necessária.O acompanhamento com oftalmologista é necessário para que tais complicações sejam evitadas.
Lacrimejamento	<ul style="list-style-type: none">Em pacientes cujos sintomas não regredirem espontaneamente, o uso de diuréticos orais e esteróides tópicos pode ser útil na melhoria do edema periorbital e consequentemente, do lacrimejamento.
Hipopigmentação	<ul style="list-style-type: none">Nos casos de hipopigmentação a exposição solar deve ser evitada e o uso de protetor é recomendado.Estudos prévios têm avaliado a utilização de tretinoína. Outra opção é a utilização de produtos cosméticos coloridos.

CONCLUSÃO

O manejo das reações adversas associadas ao uso do imatinibe identificadas no estudo foram essenciais para a manutenção da adesão, melhora da qualidade de vida e otimização da farmacoterapia.