



ATENÇÃO FARMACÊUTICA AOS PACIENTES EM USO DE MEDICAMENTOS INIBIDORES DE RECEPTOR DO FATOR DE CRESCIMENTO EPIDÉRMICO DE 1º E 2º LINHA DE TRATAMENTO

PHARMACEUTICAL ATTENTION TO PATIENTS USING DRUGS INHIBITORS OF EPIDERMAL GROWTH FACTOR RECEPTOR OF 1º AND 2º LINE OF TREATMENT

Mariana Alves Carneiro da Silveira¹, Liziane Cristine Malaquias Silva²
& Eliana R Adami³

¹ Acadêmica de Farmácia do Centro Universitário Campos de Andrade-UNIANDRADE, Curitiba, Paraná, Brasil.

² Acadêmica de Biomedicina da Universidade Federal do Paraná-UFPR, Curitiba, Paraná, Brasil.

³ Doutora em Farmacologia pela Universidade Federal do Paraná-UFPR, Curitiba, Paraná, Brasil.
Email: elianaradami@yahoo.com.br

RESUMO

O câncer é definido como um conjunto de mais de 100 doenças que têm em comum o crescimento desordenado de células. Segundo a organização mundial de Saúde, o câncer é considerado um problema de saúde pública mundial. Dentre eles a neoplasia pulmonar é considerada o segundo tumor mais frequente e vem apresentando aumento de 2% por ano na sua incidência mundial. Através do melhor entendimento da biologia do câncer permitiu uma evolução no manejo clínico da doença e o tratamento farmacológico recebeu importantes avanços, como as terapias alvos inibidores de tirosina quinase do receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR), destaca-se como uma opção de tratamento para o câncer de pulmão não pequenas células, esses medicamentos apresentam benefício comprovado em termos de maior taxa resposta, inibem a progressão tumoral, melhorando a qualidade e progressão de vida dos pacientes, como consequência, os efeitos colaterais cutâneos são frequentemente observados, podendo levar a uma baixa adesão, interrupção da dose e descontinuação do tratamento, impactando negativamente no paciente. Diante do exposto torna-se fundamental propor diretrizes que auxiliem no tratamento do câncer e estratégias para

melhorar a adesão ao tratamento farmacológico dos inibidores de EGFR, cooperando com a atenção farmacêutica. Os resultados são uma melhor adesão à terapia, bem no manejo das reações adversas, favorecendo assim o tratamento e qualidade de vida dos pacientes. Portanto o estudo conclui que quanto melhor a adesão a terapia e das reações adversas dos EGFR, melhor resultados terapêuticos e melhora do paciente.

Palavras-chave: (câncer de pulmão; inibidores tirosina quinase; receptor de fator de crescimento epidérmico; atenção farmacêutica)

ABSTRACT

Cancer is defined as a set of more than 100 diseases that have in common the disordered growth of cells. According to the World Health Organization, cancer is considered a global public health problem. Among them, pulmonary neoplasia is considered the second most frequent tumor and has been presenting an increase of 2% per year in its worldwide incidence. Through better understanding of cancer biology, it has allowed for an evolution in the clinical management of the disease and the pharmacological treatment has received important advances, such as epidermal growth



factor receptor (EGFR) receptor tyrosine kinase targeting therapies, it stands out as an option treatment for non-small cell lung cancer, these drugs have a proven benefit in terms of a higher response rate, inhibit tumor progression, improving the quality and progression of patients' lives, as a consequence, cutaneous side effects are frequently observed and may lead to low adherence, dose interruption and discontinuation of treatment, negatively impacting the patient. Given the above, it is essential to propose guidelines to assist in the treatment of cancer and strategies to improve adherence to the pharmacological treatment of EGFR inhibitors, cooperating with pharmaceutical care. The results are better adherence to therapy, as well as the management of adverse reactions, thus favoring the treatment and quality of life of patients. Therefore, the study concludes that the better the adherence to therapy and the adverse reactions of EGFR, the better therapeutic results and patient improvement.

Keywords: lung cancer, tyrosine kinase inhibitors, epidermal growth factor receptor, pharmaceutical care)



1 INTRODUÇÃO

O câncer, segundo o Instituto Nacional do Câncer (INCA), é definido como um conjunto de mais de 100 doenças que têm em comum o crescimento desordenado de células, que invadem tecidos e órgãos. As células dividem-se rapidamente de forma incontrolável e tendem a ser agressivas. O acúmulo dessas células leva a formação dos tumores, que podem ser malignos ou benignos. O processo no qual as células normais transformam-se em células cancerígenas é denominado de carcinogênese¹.

A carcinogênese pode iniciar-se de forma espontânea ou ser provocada pela ação de agentes carcinogênicos que podem ser endógenos ou exógenos. Os agentes exógenos (poluentes, gases atmosféricos e radiação) são responsáveis pelo aumento da incidência do câncer nos países economicamente desenvolvidos, como resultado da adoção de estilos de vida pouco saudáveis, incluindo o tabagismo, falta de atividade física, dietas inadequadas e exposição excessiva ao sol. Cerca de 80 a 90% dos casos de câncer estão associados aos fatores exógenos².

Segundo a organização mundial de Saúde (OMS) o câncer é considerado um problema de saúde pública mundial, pois as estimativas para a 2025 são de 20 milhões de novos casos de câncer, o que impactará em torno de 80 % a população¹. Já as estimativas para o Brasil, para 2018-2019, a ocorrência de 600 mil novos casos de câncer no próximo biênio.

Destaca-se entre esses a neoplasia pulmonar, sendo o segundo tumor mais incidente no Brasil. No fim do século passado, o câncer de pulmão se tornou uma das principais causas de morte evitáveis³. O câncer de pulmão se divide em dois tipos principais, o câncer de pulmão de não pequenas células (CPNPC) que corresponde de 80 a 85 % dos casos, e o câncer de pulmão de pequenas células (CPC) que são responsáveis por 10 a 15% dos cânceres de pulmão³.

No primeiro grupo, estão incluídos o adenocarcinoma, o carcinoma de células escamosas e o carcinoma de grandes células³. Estes dois tipos de câncer de pulmão têm características próprias de crescimento e de disseminação, assim como tratamento⁴, portanto nesse trabalho será abordado o câncer de pulmão de não pequenas células devido sua maior relevância e prevalência.

Nas últimas duas décadas, o melhor entendimento da biologia do câncer permitiu uma evolução notável no manejo clínico dessa doença e o tratamento farmacológico dessa patologia

recebeu importantes avanços⁵. Assim, os inibidores de tirosina quinase (TKIs) do receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR) se destacam como uma opção de tratamento para o CPNPC. Além do papel fundamental do EGFR no desenvolvimento e progressão de tumores malignos, o EGFR também é importante para a proliferação e diferenciação da epiderme humana e dos folículos capilares, como consequência, os efeitos colaterais cutâneos são frequentemente observados durante a terapia do câncer com esses medicamentos⁶. O EGFR está expresso em grande número de casos de CPNPC⁷.

Alguns dos TKI disponíveis são relativamente particulares para o EGFR, como o Erlotinibe, Gefitinibe e o Afatinibe, essa classe de medicamentos é considerado como tratamento de primeira e segunda linha do CPNPC, mutantes de EGFR e de administração via oral⁸. Esses medicamentos têm um benefício confirmado em termos de maior taxa resposta, atuam inibindo a progressão tumoral, com isso melhora a qualidade de vida dos pacientes⁹. Os inibidores de EGFR são geralmente bem aceitos, não apresentam a toxicidade sistêmica dos agentes quimioterápicos tradicionais, contudo apresentam muitos eventos adversos, principalmente cutâneos, o que pode levar a uma baixa adesão ao tratamento, interrupção da dose e descontinuação do regime terapêutico, impactando na qualidade de vida do paciente⁶.

Assim a gestão adequada das reações adversas incluindo medidas profiláticas, medicamentos de suporte e ajuste de dose se tornam essenciais, neste contexto a Atenção Farmacêutica torna-se fundamental, pois compreende desde orientações como: uso correto, adesão a farmacoterapia, ação do medicamento no organismo, possíveis reações adversas, bem como medidas de prevenção e manejo de algumas reações adversas à medicamentos (RAMS), propor diretrizes e estratégias de atenção farmacêutica para melhorar o tratamento farmacológico dos inibidores de EGFR via oral, afim de auxiliar no acompanhamento farmacoterapêutico.

2 METODOLOGIA

Estudo baseado em revisão de literatura por meio de levantamento de dados científicos de artigos publicados, entre os anos de 2000 a 2018 nas bases de dados Scielo, Pubmed, Bireme, Periódico Capes, Lilacs, a partir das palavras-chave: “Inibidores de tirosina quinase”, “Inhibitors of tyrosine kinase”, “atenção



farmacêutica”, “pharmaceutical attention”, “manejo das reações adversas”, “management of adverse reactions”, “câncer de pulmão”, “lung cancer”, e “receptor do fator de crescimento epidérmico”, “epidermal growth factor receptor”. Além de protocolos e diretrizes clínicas de Guidilines e ministério da Saúde.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1 Câncer de pulmão

O câncer de pulmão é um dos tumores de maior prevalência mundial, é um dos tipos de câncer mais agressivos e com alta letalidade, é considerado tumor maligno primitivo de natureza epitelial. Os carcinomas de pulmão são classificados em carcinoma de pequenas células e carcinoma não pequenas células¹⁰. O CPNPC está dividido em três subtipos sendo eles:

Os carcinomas de pulmão são classificados em carcinoma de pequenas células e carcinoma não pequenas células¹⁰. O CPNPC está dividido em três subtipos sendo eles:

- Adenocarcinoma: é o tipo mais comum, ocorrendo em 40% dos cânceres de pulmão. Este tipo de câncer de pulmão tem maior prevalência em fumantes e ex-fumantes, mas também em não fumantes. Ele tende a crescer mais lentamente do que os outros tipos de câncer de pulmão, e é mais provável de ser diagnosticado antes de se disseminar. Os pacientes com adenocarcinoma *in situ* têm um melhor prognóstico do que aqueles com outros tipos de câncer de pulmão⁴.

- Carcinoma de Células Escamosas (Epidermoide): Acometem de 25 a 30% dos cânceres de pulmão. Esse tipo de câncer de pulmão está relacionado com o tabagismo e tende a ser encontrado na região central dos pulmões perto de um brônquio⁴.

- Carcinoma de Grandes Células: Este tipo de tumor é responsável por 10 a 15% dos cânceres de pulmão. Ele pode aparecer em qualquer parte do pulmão e tende a crescer e se disseminar rapidamente, o que pode tornar o tratamento mais difícil⁴.

A tosse é o sintoma mais recorrente, a presença desta ou a sua mudança de padrão devem ser investigadas. Outros sinais e sintomas relacionados são: emagrecimento, dispnéia, dor torácica, hemoptise, e em menor frequência, ocorre o aparecimento de dor óssea, hipertermia, fraqueza, disfagia e sibilos respiratórios, 70% dos pacientes apresentam-se sintomáticos no momento do diagnóstico, devido a efeitos locais da

neoplasia ou à disseminação local e/ou sistêmica¹¹.

O CPNPC normalmente é diagnosticado tardiamente, a maioria apresenta estádios III e IV no momento do diagnóstico. Somente um terço destes pacientes submete-se à retirada total cirúrgica do tumor, sendo assim, a maioria não se enquadra ao tratamento curativo e sim a tratamentos paliativos, como: quimioterapia, radioterapia ou ambos. Diferentemente de outros cânceres, apenas um pequeno número de pacientes sobrevive mais de cinco anos¹², a curta sobrevivida pode ser explicada pelo diagnóstico tardio na maior parte dos pacientes e pelo comportamento biológico agressivo da doença. A classe de medicamentos de escolha para tratamento desse tipo de câncer são os inibidores tirosina quinase EGFR que atuam no sentido de aumentar o tempo e a qualidade de vida desses pacientes.

3.2 Epidemiologia

No Brasil, estimam-se para os anos 2018-2019, 18.740 novos casos de câncer de pulmão entre homens e 12.530 nas mulheres, conforme demonstra a figura 1.

3.3 Inibidores tirosina quinase com ação em EGFR

As proteínas quinases são enzimas que catalisam a fosforilação de proteínas através da transferência de um grupo fosforila de ATP. A fosforilação é responsável por estímulos extracelulares e intracelulares, estabelecendo um mecanismo bastante eficiente para o controle da atividade das proteínas. As proteínas quinase são responsáveis pela comunicação no controle intracelular, regulação e transdução de sinais. O mecanismo regulador inclui vários processos que vão desde alterações químicas e estruturais da proteína até o controle transcricional. Por isto, um minucioso entendimento do mecanismo de controle das proteínas quinases está sendo o foco de interesse de muitas pesquisas para a evidenciação de novos fármacos¹³.

A ligação das proteínas tirosinas quinases (PTKs) com o câncer está bem confirmada, demonstrado que PTKs-chave se encontram desreguladas em tumores, mantendo a fosforilação, levando os sinais de transdução a um estado continuamente ativado¹⁴.

Os inibidores tirosina quinase com ação no EGFR são pequenas moléculas que competem



com a adenosina trifosfato (ATP), inibindo a ligação da mesma na porção intracelular da tirosina quinase, levando a regressão do tumor através do aumento da apoptose e inibição da proliferação celular e angiogênese⁷.

Recentemente, foram descobertas novas estratégias promissoras de tratamento a partir do desenvolvimento de terapias de alvo molecular, particularmente aquelas que interferem em vias de transdução de sinais em células neoplásicas, trazendo novas perspectivas de tratamento CPNPC, do tipo adenocarcinoma¹⁵, os principais agentes terapêuticos são o gefitinibe, erlotinibe e afatinibe.

3.4 Receptor do fator de crescimento epidérmico (egfr)

O EGFR pertence a uma família de proteínas humanas que abrange quatro membros: EGFR (ErbB1/HER-1), ErbB2(HER-2), ErbB3(HER-3) e ErbB4(HER-4). Estes receptores são glicoproteínas contidas na membrana que possuem o sítio extracelular e o intracelular, que possui o receptor tirosina quinase. O EGFR desempenha um papel importante na regulação da proliferação celular, diferenciação e sobrevivência das células epiteliais, este é expresso em diferentes tipos de tumores, como o câncer do cólon, cabeça e pescoço, ovários, pulmões e gliomas malignos¹⁶.

Na célula tumoral, a autofosforilação do EGFR leva à proliferação celular, migração e invasão tecidual, preferencialmente através da ativação de algumas vias intracelulares complexas, sendo este um mediador importante na transformação oncogênica e progressão tumoral, além de formação de metástases e estímulos a neovascularização, a via do EGFR está alterada em diversos tipos de tumores, sobretudo os epiteliais¹⁶.

Os inibidores EGFR são fármacos promissores para a terapêutica do câncer de pulmão¹⁷. Foi a primeira terapia alvo de câncer, são considerados como tratamento essencial para tumores em estágio avançado. Esses agentes têm a capacidade superior de atingir células cancerosas e apresenta melhor perfil de segurança em comparação com as quimioterapias convencionais⁶.

3.5 Tratamento: Inibidores de Tirosina quinase - egfr

A via de sinalização intracelular do EGFR é hoje um alvo importante no tratamento de CPNPC¹⁸. Atualmente três TKI's com ação em EGRF estão disponíveis para tratamento, sendo eles o Gefitinibe, Erlotinibe e o Afatinibe, estas drogas apresentam melhores taxas de resposta clínica e maior taxa de sobrevida ao paciente, comparadas ao esquema de quimioterapia convencional¹⁹.

Estas terapias tem indicação para CPNPC do tipo adenocarcinoma e que apresentem mutações somáticas no gene EGFR, onde a mutação ocorre no domínio tirosina quinase, geralmente nos éxons 19 (del19) ou no éxon 21 (L858R), estas mutações afetam o sítio de ligação do ATP, mesmo local onde TKIS com ação em EGFR, apresentando um aumento a afinidade com TKI e levando a respostas clínicas positivas, sendo assim, são considerados biomarcadores importantes para a definição da escolha terapêuticas no tratamento de CPNPC¹⁵.

3.6 Mecanismo de ação dos tki's egfr

Gefitinibe (Iressa®, AstraZeneca) é uma pequena molécula que inibe reversivelmente a autofosforilação da tirosina-quinase do EGFR/HER1, inibindo a sua via de sinalização (Leite et al., 2012), considerado tratamento de primeira linha para CPNPC.

O Erlotinibe (Tarceva®, Genentech Roche) é uma pequena molécula que inibe reversível e seletivamente a atividade tirosina-quinase do EGFR, competindo com o ATP pelo sítio de ligação no domínio intracelular do EGFR⁵, considerado tratamento de primeira linha para CPNPC.

O afatinibe (Giotrif) é um potente e seletivo inibidor irreversível da família ErbB. O afatinib liga -se covalentemente, bloqueando de modo irreversível a sinalização de todos os membros da família ErbB, considerado tratamento de segunda linha para CPNPC¹⁵.

3.7 Efeitos Adversos aos inibidores de tirosina quinase com ação em egfr

O EGFR é largamente expresso no desenvolvimento normal e fisiológico da pele, presente na camada basal e suprabasal da epiderme, glândulas sudoríparas e folículos pilosos. Devido estas características sua inibição pode interferir de forma crucial nas funções fisiológicas da pele quando empregado contra o



câncer, o EGFR causa alterações na fisiologia dos queratinócitos, incluindo diferenciação prematura, diminuição da proliferação e aumento da apoptose, assim justificando o elevado número de reações adversas cutâneas, presentes no tratamento medicamentoso²⁰. Geralmente a terapia anti-EGFR é bem tolerada por ser uma quimioterapia direcionada, não apresentando a toxicidade sistêmica das quimioterapias tradicionais.

Os eventos adversos mais comuns são: gastrointestinais, (diarréia e estomatite/mucosite) e cutâneo (erupção cutânea, pele seca, paroniquias e xerose), e o menos frequente a hepatotoxicidade⁸.

As reações cutâneas estão presentes entre 60% a 90% dos pacientes em tratamento com inibidores de EGFR, a toxicidade da pele afeta principalmente a face, couro cabeludo, pescoço, membros superiores, membros inferiores e dorso,

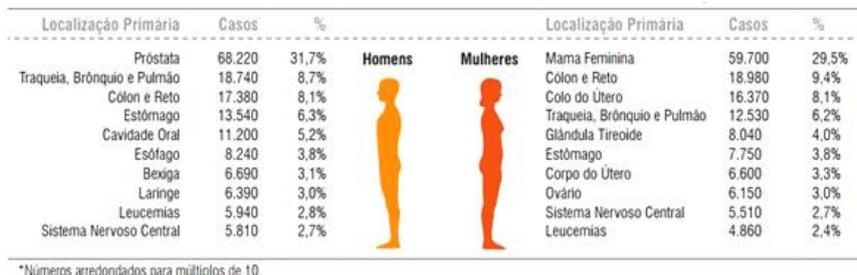
estudos demonstram que a toxicidade cutânea tem relação com melhor resultado

terapêutico, sendo assim, a erupção da pele é uma estratégia para maximizar a eficácia de inibidores de EGFR²¹.

Os eventos adversos cutâneos geralmente são classificados como leves, mas se eles se tornam moderados ou graves, eles podem trazer um impacto negativo sobre a qualidade de vida do paciente levando à reduções de doses ou descontinuidade no tratamento, afetando negativamente o resultado clínico do paciente⁸.

Em uma análise de artigo, foi acompanhado 14 pacientes, mas somente 07 estavam em uso de EGFR para CPNPC, as reações adversas mais comuns estão descritas na tabela 1.

Figura 1. Incidência de novos casos de câncer



Fonte: Inca, 2018

Tabela 1. Características clínicas e tratamento dos pacientes observados

Paciente	Idade Genero	Efeito Adverso	Localização	Tratamento	Intervenção
1	60/M	Lesão papulopustular Xantomas eruptivos Paroniquias Granuloma Piogenico	Face Tronco Abdômen Antebraço Coxas	Minociclina Metronidazol Tópico corticosteroide Emoliente Sob monitoramento	Redução
2	77/M	Lesão papulopustular Angiomas e Telangiectasias	Face Peito Costas Couro cabeludo	Minociclina	Sem modificação
3	63/M	Lesão papulopustular	Tronco Couro Cabeludo	Emoliente Minociclina	Sem modificação



4	53/M	Lesão papulopustular lesão Xerose Eczema	Face Tronco Costas Peito	Minociclina Emoliente	Sem modificação
5	68/F	Grânuloma Piogênico Paroníquia	Maos Quirodactilso	Corticosteroide tópico Ácido Fusídico	Não Avaliado
6	72/M	Lesão papulopustular	Face	Minociclina Corticosteroide tópico Metronizadol Emoliente Hidroxizina	Interrupção temporária
7	55/F	Lesão papulopustular Granuloma Piogenico Paroniquias com pus Cabelo alterado crescimento	Face, peito, Costas Quirodáctilos e Pododactilos Couro cabeludo Tricomegalia	Minociclina Metronidazol Emolientes Corticosteroide tópico Antibiotico tópico Minoxidil	Redução

Fonte: Adaptado FELICIDADE et al., 2010.

O EGFR foi mantido em 5 tratamentos, embora a dose tenha sido reduzida em 2 casos, e temporariamente interrompido em 1 paciente devido à toxicidade cutânea. Apesar do pequeno número de pacientes neste estudo, os resultados obtidos são semelhantes aos descritos em outros estudos analisados. A erupção papulopustular é o efeito adverso cutâneo mais comum do inibidor EGFR, que ocorre em 80% dos pacientes no início do tratamento²². No curso da terapia com EGFR, de 2 a 36% dos pacientes ainda pode se apresentar com leve a moderada mucosite, estomatite, diarreia e houve relato de artralgia leve. O tratamento da toxicidade cutânea induzida por EGFR ainda não é consensual. Sua abordagem é baseada em duas opções: tratamento preventivo / proativo e tratamento das reações de acordo com seu grau de gravidade²².

As reações adversas cutâneas são efeitos colaterais comuns da terapia de crescimento epidérmico, com influência significativa na saúde física, emocional e psicossocial do paciente. O comprometimento grave exige redução de dose ou interrupção temporária ou definitiva, dificultando a administração completa do tratamento em uma dose eficaz e por um período ideal. Portanto, diretrizes para prevenção e tratamento dessas toxicidades cutâneas da terapia antineoplásica devem ser estabelecidas e implementadas²³.

3.8 Manejo e medidas preventivas dos eventos adversos

O uso crescente de EGFR, alguns já aprovado pelo FDA e outros submetidos a exames clínicos ensaios clínicos, implica que profissionais de saúde devem ampliar seus conhecimentos sobre os efeitos colaterais cutâneos inerentes a esta terapia. A gestão proativa das reações adversas para O EGFR é fundamental para conter a incidência de sintomas, melhorar a tolerância ao medicamento e, assim, adesão terapêutica, prolongando consequentemente a sobrevida de pacientes com melhor qualidade de vida²².

Os eventos adversos graves são suficiente para demandar redução ou suspensão da dose. O manejo correto dos eventos adversos é essencial para a adesão terapêutica. O aconselhamento pré-terapia e as medidas preventivas são indispensáveis²⁴. Em 2014, três fármacos EGFR-TKIs estavam disponíveis no Reino Unido, e concluiu-se que uma revisão das estratégias de manejo para todos os eventos adversos cutâneos (Eas) associados a estas terapias seria benéfica. Uma reunião de consenso de uma equipe multidisciplinar, formado por oncologistas médicos e clínicos, dermatologistas, gastroenterologistas, enfermeiros e farmacêuticos



da oncologia, foi realizada para desenvolver diretrizes sobre prevenção e tratamento de EAs cutâneas e gastrointestinais associados à administração de EGFR-TKIs⁸.

3.9 Eventos adversos Cutâneos

A inibição da atividade do EGFR traz uma complexidade de eventos celulares que resultam em múltiplos eventos adversos cutâneos (Eas), incluindo erupção cutânea, pele seca, prurido e inflamação dos tecidos ungueais / periungueais. A erupção cutânea pode causar sequelas cutâneas a longo prazo, como hiperpigmentação pós-inflamatória, telangiectasia e eritema²³, a mesma é classificada em grau 1, 2, 3 e 4.

As estratégias preventivas visam reduzir os EAs cutâneos, educar os pacientes sobre a prevenção, toxicidades e tratamentos dos EAs de pele inerente às terapias EGFR-TKI, aconselhar sobre a importância da hidratação da pele diariamente, evitar a exposição prolongada ao sol, fazer uso de protetor solar, evitar banhos longos e com temperaturas extremas como frio ou calor, praticar o uso regular e repetido de emolientes, de preferência em todo a pele e com produtos sem álcool ou perfumes²².

Para a higiene pessoal, os emolientes aquosos e os substitutos do sabão são menos desidratantes para a pele do que os sabonetes normais, shampôs que diminuem o risco de foliculite do couro cabeludo, ex. cetoconazol, devem ser recomendados⁸.

O tratamento profilático com tetraciclina orais (doxiciclina ou minociclina a cada 100mg duas vezes ao dia) juntamente com corticosteróides tópicos de baixa potência duas vezes ao dia no rosto e tórax por 6 a 8 semanas pode ser iniciado junto com a terapia antineoplásica²⁴.

O tratamento de EAs cutâneos leves de grau I, consiste em administração de agentes tópicos com propriedades antiinflamatórias que reduzem também o risco de infecção secundária. Na toxicidade de grau 2, intensificar a hidratação e o uso de emolientes, os corticoides tópicos (hidrocortisona) podem ser bem eficazes, mas não devem ser usados por mais de 14 dias, porque podem diminuir a espessura cutânea e aumentar o risco de infecção secundária. As reações adversas graves de grau 3, são tratadas com antibióticos orais em associação com tratamento tópico, é necessário encaminhar o paciente a um especialista, para tratamento e investigação da infecção. A indicação do uso de antihistâmicos é

utilizada para redução do prurido, independente do grau da toxicidade^{8,24}.

O manejo farmacêutico só pode ser praticado nos casos leves ou moderados (graus 1 e 2), em que a área acometida corresponde a > 50% da superfície total, nestas situações indicar ou prescrever anti-histamínico (rash) e/ou corticóide de uso tópico (rash ou acne) por no máximo 2 semanas²⁵.

Pacientes com grau ≥ 3 erupções, erupção cutânea de grau 2 intolerável, erupção cutânea que interfere nas atividades de autocuidado, o ajuste de dose dos inibidores de EGFR é indicado até que a erupção melhore para grau ≤ 2 ²³.

3.10 Xerose

A xerose é a segunda reação adversa cutânea mais comum ao inibidor EGFR, afetando até 35% dos pacientes. Apresenta-se como manchas descamativas, secas e com prurido, limitadas principalmente às regiões afetadas pela erupção cutânea papulopustular. O manejo requer o uso de emolientes e corticoides tópicos de baixa potência e de curta duração²³.

3.11 Paroníquias

A paroníquia é um distúrbio identificado por um processo inflamatório e doloroso, acometendo os tecidos moles ao redor da unha. Educar os pacientes sobre o risco de paroníquia durante a terapia com EGFR-TKI e como preveni-la é fundamental.

Orientar quanto a proteção cuidadosa das mãos, os pacientes devem manter os membros superiores e inferiores o mais secos possível e não encharcá-los em água com sabão por longos períodos sem proteção adequada. As unhas precisam ser cortadas cuidadosamente, trauma ou lesão nas unhas deve ser evitado, assim como, não usar sapatos restritivos, contudo devem proteger as unhas. A exposição a irritantes cutâneos deve ser evitada, Estabelecer o uso de emolientes regularmente é fundamental⁸.

Nos primeiros sinais de complicações nas unhas, os pacientes devem informar a equipe multidisciplinar, a paroníquia apresenta evolução rápida. Indicar ou prescrever solução de Clorexidina 10% para higiene local e/ou uso de cremes a base de corticóide puro (Dexametasona 1%, Clobetasol 0,05%). Banho de imersão em água com vinagre branco ajudar a aliviar o desconforto. Se houver secreção ou descolamento da lâmina ungueal, encaminhar ao médico assistente ou dermatologista⁸.



3.12 Evento adverso gastrointestinal

A diarreia é o evento adverso (EA) mais comum nos pacientes tratados com um EGFR-TKI e antineoplásicos orais.

Se o paciente apresentar diarreia de grau 1 ou 2 (menos de 48 h), pode iniciar a hidratação oral com soro fisiológico ou outras soluções para reidratação. Os pacientes podem ser orientados a administração de Loperamida 4 mg (dose de ataque), seguida de 2 mg VO 4/4h, até melhora do quadro, recomendar a suspensão de alimentos à base de leite até a melhora do quadro diarreico, se os sintomas se tornar recorrente mesmo com tratamento, encaminhar para o médico assistente⁸.

3.13 Mucosite

Inflamação que ocorre na mucosa de revestimento do tubo digestivo ocasionada por um efeito citotóxico de agentes usados para realização de quimioterapia ou radioterapia. Os pacientes devem estar cientes da necessidade de alertar um profissional de saúde aos primeiros sinais de mucosite, a identificação precoce das infecções diminuem a severidade da mucosite e ajudam no controle da dor²⁵.

Aconselhar a não utilização de soluções para enxágue bucal que contenham álcool ou aromatizantes mentolados na formulação, devido ao fator irritativo destas substâncias. Soluções suaves são úteis para umidificação da mucosa e redução da irritação e desconforto, estudos recentes confirmam uma solução salina a 0.9% como a mais eficiente e de menor custo. A indicação de água bicarbonatada (1 colher de chá de Bicarbonato e Sódio para 1 copo de água) para bochecho e gargarejo 3x/dia, solução oral (Nistatina 25 mL + Lidocaína viscosa 2% 50 mL) para bochecho e gargarejo 4 a 6x/dia auxiliam no manejo da dor e infecção. Recomendar dieta líquida e pastosa à temperatura ambiente, de sabor suave e livre de alimentos ácidos ou condimentos, assim como abstinência de álcool e Tabaco²⁶.

Anestésicos locais, anti-sépticos e analgésicos sistêmicos podem ser usados. A modificação da dose ou a interrupção do tratamento podem ser necessárias em caso de mucosite grave²³.

3.14 Interações medicamentosas

A terapia antineoplásica tornou-se cada vez mais personalizada e a relevância clínica de interações medicamentosas com estes fármacos

pode haver mais impacto do que com outras terapias, devido sua estreita margem terapêutica e efeitos adversos. É extremamente relevante quando a IM (interação medicamentosa) contribui para a redução ou aumento da biodisponibilidade do medicamento antineoplásico inibidores de EGFR, e em consequência poderá contribuir com a falta de efetividade da terapia ou gravidade dos eventos adversos. O tratamento medicamentoso com inibidor de EGFR por seu lado, têm grande potencial para interações, porque são metabolizados pelo CYP3A4, CYP1A2 e por vezes, simultaneamente, são substratos ou inibidores da glicoproteína P, é elevado o número de IM para os medicamentos orais¹¹.

A estratégia antineoplásica está atualmente passando de ciclos de quimioterapia citotóxicos tradicionais limitados por tempo para tratamento oral contínuo com terapias direcionadas, como inibidores de tirosina quinase, o risco de interações medicamentosas tornou-se uma questão importante no atendimento ao paciente²⁷.

3.15 Afatinibe:

A biodisponibilidade oral do afatinibe é de 92%. O afatinibe liga-se a 95% às proteínas plasmáticas. O transporte de afatinibe é mediado pela glicoproteína-P (gp-P).

O uso concomitante de inibidores de afatinibe e glicoproteína-P, pode ocasionar em aumento da exposição ao afatinibe, potencializando os eventos adversos, a co-administração quando necessária pode resultar em redução de dose da terapia antineoplásica²⁵.

Indutores do transporte mediado pela glicoproteína-P, se associado com afatinibe, pode resultar em exposição diminuída da terapia antineoplásica, sendo necessário o ajuste de dose²⁵.

3.16 Erlotinibe:

A biodisponibilidade oral do erlotinibe é de ~ 76% em pacientes com câncer. A ligação às proteínas plasmáticas é de 92–95% para o erlotinibe. O seu metabolismo é mediado principalmente pelo citocromo CYP3A4.

O uso concomitante de erlotinibe e indutores CYP3A4, é considerada interação de maior severidade, pois pode haver redução dos níveis e eficácia do erlotinibe, fundamental monitorar a terapia.



Inibidor bomba de prótons, pode resultar em menor absorção do erlotinibe, devido a modificação do pH.

Antihistaminicos H₂/anti-ácidos e erlotinibe, quando associados, pode diminuir a concentração sérica do erlotinibe, importante estabelecer intervalo de administração deve várias horas, considere a modificação da terapia.

Associação de erlotinibe e inibidores do CYP3A4 pode resultar em aumento da exposição ao erlotinibe e risco de toxicidade, sendo necessário a redução de dose da terapia antineoplásica.

3.17 Gefitinibe

A biodisponibilidade oral do gefitinibe é de 55 a 60%. O gefitinib liga-se a 90% às proteínas plasmáticas. O seu metabolismo ocorre principalmente no fígado, em que o CYP3A4 e o CYP2D6 estão principalmente envolvidos²⁵.

O medicamento tioridazina é um Inibidor da CYP2D6, se associado com gefitinibe, pode resultar em aumento na concentração plasmática desta e de seus metabólitos ativos. O uso concomitante é contraindicado²⁵.

Inibidores da CYP3A4, resulta em aumento dos níveis do gefitinibe, na impossibilidade de suspender o uso dos inibidores, fazer uso com cautela²⁶.

Os indutores da CYP3A4, diminuem a exposição do gefitinibe, se associados, o aumento da dose de gefitinibe deve ser considerado²⁵.

O uso concomitante de gefitinibe e inibidores da bomba de prótons pode resultar na diminuição da exposição ao gefitinibe, evitar o uso concomitante de gefitinibe com medicamentos que elevam o pH gástrico, se necessário a associação, considerar o intervalo de 12 horas para administração do gefitinibe²⁵.

Antihistaminicos H₂ e anti-ácidos associados ao gefitinibe, pode resultar na diminuição da exposição ao gefitinibe, se necessário o uso concomitante, administrar gefitinibe 6 horas após ou 6 horas antes²⁵.

Os medicamentos que apresentam interação com inibidores de EGFR estão classificados na tabela 2.

O uso de nicotina, é considerado uma interação importante com a terapia erlotinibe, pacientes fumantes devem ser orientados a parar de fumar, pois o cigarro reduz a quantidade do farmaco em 50% no organismo, afetando negativamente o tratamento antineoplásico²⁶. A alimentação está associada a interação com os inibidores de EGFR, podendo reduzir a

concentração do medicamento em até 39%, a administração do farmaco deve acontecer em jejum²⁵.

O uso de nicotina, é considerado uma interação importante com a terapia erlotinibe, pacientes fumantes devem ser orientados a parar de fumar, pois o cigarro reduz a quantidade do farmaco em 50% no organismo, afetando negativamente o tratamento antineoplásico²⁶. A alimentação está associada a interação com os inibidores de EGFR, podendo reduzir a concentração do medicamento em até 39%, a administração do farmaco deve acontecer em jejum²⁵.

3.18 Atenção Farmacêutica

Segundo a OMS, atenção farmacêutica se define como:

“um conceito de prática profissional na qual o paciente é o principal beneficiário das ações do farmacêutico. A atenção farmacêutica é o compêndio das atitudes, os comportamentos, os compromissos, as inquietudes, os valores éticos, as funções, os conhecimentos, as responsabilidades e as habilidades dos farmacêuticos na prestação da farmacoterapia com o objetivo de obter resultados terapêuticos definidos na saúde e na qualidade de vida do paciente” (OMS, 1993, p7).

Atenção Farmacêutica participa do processo educação em saúde, o farmacêutico deve interagir ativamente com o paciente²⁸. A atenção farmacêutica, centralizada no paciente, surgiu com o intuito de melhorar a qualidade do processo de utilização de medicamentos, atingindo resultados efetivos em tratamentos clínicos²⁸.

A aplicação da Atenção Farmacêutica baseia-se principalmente em alcançar resultados eficazes da terapia, de modo a trazer benefícios e melhora na qualidade de vida do paciente, através da adoção de medidas profiláticas, atendimento farmacêutico, acompanhamento farmacoterapêutico e dispensação segura, procurando-se definir uma atividade clínica para o farmacêutico, tendo sempre o paciente como ponto de partida para a solução dos Problemas Relacionados com os Medicamentos (PRMS)²⁸.

Quando falamos em pacientes oncológicos, um seguimento particularizado é



fundamental, devido à complexidade em seu tratamento farmacoterapêutico. O profissional farmacêutico quando desenvolve a assistência farmacêutica (AF) efetiva, através de um seguimento sistemático da terapia medicamentosa administrada, identificando problemas de saúde causados pela terapia e apoiando o paciente a entender melhor seu tratamento, traz melhores resultados para o paciente oncológico, já que os impactos de problemas com essa classe de terapia podem ser críticas, ocasionando em danos irreversíveis, piora na qualidade de vida e inclusive, a progressão da doença²⁹.

Estudos demonstram que a atenção farmacêutica aumenta a identificação e resolução de problemas relacionados a medicamentos (PRMS), favorecendo a adesão e a segurança da terapia, com doses e esquemas terapêuticos favoráveis às necessidades de cada paciente. As diretrizes farmacoterapêuticas adequadas para a condição clínica do paciente são bases essenciais para a determinação da utilização e adesão efetiva aos medicamentos, trazendo inúmeros benefícios ao paciente²⁸.

Tabela 2 - Interações medicamentosas farmacocinéticas descritas na literatura.

Farmacos	Afatatinibe	Erlotinibe	Gefitinibe
Amiodarona			
Azitromicina			
Captopril			
Carvedilol			
Ciclosporina			
Diltiazem			
Dronaderona			
Eritromicina			
Felodipino			
Primidona			
Quercetina			
Quinidina			
Ritonavir			
Tacrolimus			

Apepritano			
Bicarbonato de sódio			
Ciprofloxacino			
Fenobarbital			
Fenofibrato			
Indinavir			
Mitotano			
Nefazodona			
Rabeprazol			
Rifabutina			
Varfarina			
Voriconazol			
Carbamazepina			
Carbonato de Alumínio			
Carbonato de Cálcio			
Carbonato de Magnésio			
Cetoconazol			
Claritromicina			
Verapamil			
Cimetidina			
Erva de são joao			
Ezomeprazol			
Famotidina			
Lanzoprazol			
Fenitoína			
Fluconazol			
Fosfenitoína			
Hidroxido de Alumínio			
Hidroxido de Magnésio			
Itraconazol			
Lopinavir			
Nizatidina			
Omeprazol			
Pantoprazol			
Ranitidina			
Rifampicina			
Telaprevir			
Ticagrelor			
Varfarina			

Fonte: Adaptado, Micromedex, Moc & Thomas-schoemann et al., 2014



4 CONCLUSÃO

O surgimento de novas tecnologias terapêuticas e de administração oral, como o afatinibe, o erlotinibe, e o gefitinibe, tem contribuído imensamente para o tratamento de câncer de pulmão. Visando melhorar o bem-estar do paciente, é essencial que os farmacêuticos estejam atentos aos agentes de tratamento, eventos adversos e interações medicamentosas, estas terapias estão associadas a vários EAs que são geralmente leves a moderados e administráveis, com baixas taxas de descontinuação, portanto antes de iniciar o tratamento com a terapia anti-EGFR, é fundamental trabalhar com educação e auto-cuidado dos pacientes, sobre as possíveis toxicidades de pele, e introduzir medidas preventivas, pois os eventos adversos para o EGFR é específico e previsível. Assim, o paciente deve ser informado e preparado para tal condição. É necessário maior estudo para garantir uma abordagem mais direcionada da toxicidade cutânea, considerando-se o quanto isso pode interferir na qualidade de vida do paciente e na sua decisão de continuar a terapia antitumoral. Diretrizes para prevenção e manejo dessas toxicidades cutâneas, devem ser estabelecidas e implementadas pelo farmacêutico e equipe multidisciplinar.

5. REFERÊNCIAS

- 1 – Instituto Nacional do Cancer.A. Estimativa 2016: Incidência de Câncer no Brasil, p.122, 2015. Disponível em:<<http://www.inca.gov.br/estimativa/2016/estimativa-2016-v11.pdf>>. Acesso em: 20/10/2017.
- 2 – Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin.* 2011; 61(2): 69-90.
- 3 - Instituto Nacional do Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). ABC do câncer. Ministério da Saúde. 2017; 1: 13 – 26.
- 4 – American Cancer Society 2016: Cancer Facts & Figures 2016. Disponível em: <https://www.cancer.org/content/dam/cancer-org/research/cancer-facts-and-statistics/annual-cancer-facts-and-figures/2016/cancer-facts-and-figures-2016.pdf>. Acesso em: 11/10/2017.
- 5 – Leite CAVG et al. Receptores tirosina-quinase: implicações terapêuticas no câncer. *Revista Brasileira de Oncologia Clínica.* 2012; 8

(29): 130-142.

- 6 – Chanprapaph K, Vachiramom V, Rattanakarmakorn P. Epidermal Growth Factor Receptor Inhibitors: A Review of Cutaneous Adverse Events and Management. *Dermatology Research And Practice.* 2014; 14: 1-8.
- 7 – Gieb G. Avaliação da custo-efetividade do tratamento do adenocarcinoma de pulmão avançado direcionado pela avaliação molecular do EGFR. 2012. Rio Grande do Sul: Dissertação (Mestrado) - Curso de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Faculdade de Medicina. 2012.
- 8 – Califano R et al. Expert Consensus on the Management of Adverse Events from EGFR Tyrosine Kinase Inhibitors in the UK. *Drugs.* 2015; 75(12): 1335-1348.
- 9 – Alves AF, Liebermann M. Inibidores da tirosina-quinase no CPNPC avançado: A propósito de um caso clínico. *Revista Portuguesa de Pneumologia.* 2008; 14(3): 23-28.
- 10 – Novaes FT et al. Lung cancer: histology, staging, treatment and survival. *J Bras Pneumol.* 2008; 34(8): 595-600.
- 11 – Silva I. Revisão Sistemática Sobre Terapia Ablativa Versus Tratamento Convencional Para Câncer de Pulmão Não Pequenas Células. Monografia (Especialização) - Curso de Medicina, Universidade Federal da Bahia, Bahia, 2014.
- 12 – Jamnik S et al. Características Clínicas, Diagnósticas e Laboratoriais de Portadores de Carcinoma Bronquiolo alveolar. *Revista Brasileira de Cancerologia.* 2008; 1(54): 11-16.
- 13 – Silva BV. et al. Proteínas quinases: características estruturais e inibidores químicos. *Química Nova.* 2009; 32(2): 453-462.
- 14 – Avila CM, Romero O, Nelilma C. Proteínas Tirosinas Quinases: Desafios do Desenvolvimento de Fármacos para a Terapia do Câncer. *Revista Virtual de Química.* 2009; 2(1): 59-82.
- 15 – Lopes GL, Vattimo EFQ, Castro Júnior G. Identifying activating mutations in the EGFR gene: prognostic and therapeutic implications in non-small cell lung cancer. *Jornal Brasileiro de Pneumologia.* 2015; 41(4): 365-375.
- 16 – Pereira ARMT. A influência do EGFR



(Receptor do factor de crescimento epitelial) na carcinogênese oral e desenvolvimento das terapias alvo deste receptor. Tese (Doutorado). Coimbra: Curso de Medicina, Faculdade de Medicina Universidade de Coimbra Mestrado Integrado em Medicina Dentária, 2012.

17 – Moura C et al. Reações cutâneas adversas aos inibidores do EGFR. Revista do Grupo de Estudo do Cancro de Pulmao. 2007; 5(1): 7-18.

18 – Araujo A et al. Erlotinib na segunda linha de tratamento do cancro do pulmão de não pequenas células – Caso clínico. Revista Portuguesa de Pneumologia. 2008; 14: 17-22.

19 – Rodrigues VMA. Mecanismos de Resistência aos Inibidores do EGFR e do ALK no Cancro do Pulmão. Dissertação (Mestrado). Portugal: Curso de Medicina, Universidade do Porto. 2016.

20 – Santiago F et al. Reações cutâneas adversas aos inibidores do receptor do factor de crescimento epidérmico – estudo de 14 doentes. Anais Brasileiros de Dermatologia. 2010; 3(86): 483-490.

21 - Kloth DD et al. The Escalating Role of Epidermal Growth Factor Receptor Inhibitors in Cancer Management: Clinical Considerations for the Health System Pharmacist. Pharmacy And Therapeutic. 2010; 4(35): 219-229.

22 – Organização Mundial da Saúde – OMS Tóquio. El papel del farmacêutico em el sistema de atención de salud. 2014. Disponível em: <http://www.ops.org.bo/textocompleto/ime9848.pdf>

f, Acesso em: 03/11/2017.

23 – Lupu L et al. Cutaneous adverse reactions specific to epidermal growth factor receptor inhibitors. Journal Of Medicine And Life. 2015; 14: 57-61.

24 – Wnorowski IAM. et al. The management of EGFR inhibitor adverse events: a case series and treatment paradigm. The International Society Of Dermatology: International Journal of Dermatology. 2012: 223-232.

25 – MOC 2015 - Manual de Oncologia Clínica do Brasil - Tumores Sólidos. Disponível em: <<https://mocbrasil.com/>>. Acesso em: 28 maio. 2018.

26 – Palmela P. Guidelines para cuidados de saúde oral de doentes. 2010. Disponível em: <<http://www.sppneumologia.pt/uploads/files/spp/PDF33.pdf>>. Acesso em: 01 jun. 2018.

27 – Thomas-Schoemann A et al. Drug interactions with solid tumour-targeted therapies. Critical Reviews In Oncology/hematology. 2014; 89(1): 179-196.

28 – Lunardi D et al. Atenção Farmacêutica para pacientes em uso de Capecitabina: Pharmaceutical care to patients using Capecitabine. Rev Bras Farm. 2009; 90(3): 250-257.

29 – Demoliner LP, Corte TWF. Atenção Farmacêutica para pacientes usuários de Lapatinibe. Revista da Graduação: Publicações de TCC. 2010; 3(2): 1-13.