

ADMINISTRAÇÃO SUBCUTÂNEA DE BORTEZOMIB: UMA NOVA REALIDADE NO TRATAMENTO DE DOENTES COM MIELOMA MÚLTIPLO

Rui Santos

Enfermeiro Especialista em Enfermagem de Reabilitação
Unidade Clínica Autónoma de Oncologia – Hospital Fernando Fonseca, EPE
rui.j.santos@hff.min-saude.pt

RESUMO: A administração subcutânea (SC) de bortezomib foi aprovada pela EMA em Setembro de 2012 no tratamento de doentes em primeira linha e em recidiva de mieloma múltiplo.

O presente artigo de actualização pretende dar a conhecer a experiência da Unidade Clínica Autónoma de Oncologia do Hospital Fernando Fonseca, EPE, com a administração desta nova formulação, tendo os resultados obtidos demonstrado uma similaridade com a actual literatura. Estes evidenciam a mesma eficácia que a forma de administração endovenosa (EV) e uma redução significativa da ocorrência de neuropatia periférica, principal toxicidade limitante de dose e comprometedora da qualidade de vida destes doentes.

PALAVRAS-CHAVE: Mieloma Múltiplo; Neuropatia Periférica; Bortezomib

ABSTRACT: *Subcutaneous administration of bortezomib was approved by EMA in September 2012 for treatment of patients in first-line and relapsed multiple myeloma.*

This article update seeks to present the experience of an Autonomous Clinical Oncology Unit at Hospital Fernando Fonseca, EPE, with administration of this new formulation and the results which demonstrated a similarity with the current literature. These results showed the same efficacy as the form of intravenous administration with significant reduction of the occurrence of peripheral neuropathy which is the main dose-limiting toxicity, compromising the quality of life of these patients.

KEYWORDS: *Multiple Myeloma; Peripheral Neuropathy; Bortezomib*

Introdução

O Mieloma Múltiplo (MM) ou doença de Kahler é uma forma de neoplasia maligna dos plasmócitos. É um tipo de cancro raro, correspondendo na Europa a cerca de 1% de todas as neoplasias diagnosticadas anualmente, é ainda assim a segunda neoplasia hematológica mais frequente, logo após o linfoma não-Hodgkin. A sua taxa de incidência é de 4 casos por cada 100.000 habitantes. (IARC 2013).

O MM poderá em alguns casos cursar de forma assintomática, contudo os sintomas mais comuns são: dores ósseas e aumento da predisposição para ocorrência de fracturas, astenia, fadiga, perda ponderal, aumento da susceptibilidade a infecções e insuficiência renal de aparecimento súbito. (Mohallem e Rodrigues: 2007)

De acordo com Guimarães e Rosa (2008) parece existir uma ligeira prevalência do sexo masculino sobre o femi-

nino, contudo sem grande expressão, e um maior pico de incidência após a sexta década de vida.

Apesar dos avanços verificados ao longo dos últimos anos, o MM é ainda uma doença incurável, contudo tratável com uma elevada taxa de resposta, tendo os novos tratamentos permitido um significativo aumento da sobrevivência livre de progressão de doença. O esquema terapêutico de um doente com MM, depende do estágio da doença, idade, função renal e da indicação para intensificação de dose, podendo utilizar-se isoladamente ou em associação citostáticos convencionais, corticóides, agentes imunomoduladores, e inibidores do proteosoma.

Fundamentação

Em relação ao tratamento do doente com MM, do conjunto de tratamentos disponíveis actualmente, os inibidores do proteosoma são uma classe de eleição quer no tratamento de doentes em primeira linha quer em doentes em recaída ou refractários, como é exemplo o bortezomib. Sabe-se em relação a este inibidor do proteosoma, que o seu mecanismo de acção tem um efeito citotóxico directo, impacto no microambiente da medula óssea e estimulação da apoptose. (Cashen et al: 2008)

A aprovação pela EMA para o uso de bortezomib EV, aconteceu em Abril 2004 em doentes em recidiva ou refractários e submetidos a duas linhas prévias de tratamento. Esta aprovação teve por base os estudos SUMMIT e CREST, os quais sucintamente, revelaram um aumento da taxa de resposta completa e parcial de 28% e um aumento de sobrevida global de 17 meses. (Richardson, P. et al: 2006)

Actualmente, bortezomib em monoterapia é indicado no tratamento de doentes adultos com MM em progressão que tenham recebido pelo menos 1 terapêutica prévia e que já tenham sido sujeitos ou que não sejam elegíveis para transplante de medula óssea. Bortezomib, em associação com melfalano e prednisona é indicado no tratamento de doentes adultos com mieloma múltiplo não tratados previamente e que não sejam elegíveis para quimioterapia em alta dose com transplante de medula óssea. (RCM do medicamento).

A posologia inicial recomendada é de 1,3mg/m² de superfície corporal. No primeiro caso é administrado nos ciclos 1-4, duas vezes por semana (dias 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29 e 32) e nos ciclos 5-9, uma vez por semana (dias 1, 8, 22 e 29), no segundo caso é administrado nos ciclos 1-8 (dias

1, 4, 8 e 11). A administração endovenosa de bortezomib é realizada através de bólus, numa concentração de 1mg/ml (3,5mg bortezomib em 3,5ml NaCl a 0,9%). (EMA 2013)

Entre os efeitos secundários mais frequentes, segundo o RCM, encontram-se os hematológicos (anemia, trombocitopenia e neutropenia), digestivos (náuseas, vómitos, diarreia ou obstipação) e neurológicos (neuropatia periférica, incluindo sensorial). Destas toxicidades segundo Gomes (16:2012) a neuropatia periférica é “a principal toxicidade limitante de dose de bortezomib (...), nas suas diferentes dimensões, sendo a sensitiva a mais incidente e a motora e a autonómica as mais preocupantes”.

O aparecimento de neuropatia periférica é pois um evento deletério preocupante em termos da qualidade de vida destes doentes e com possível impacto na eficácia do próprio tratamento, assumindo-se assim, como de primordial importância para os profissionais de saúde a definição de estratégias de prevenção e de correta gestão das mesmas, após a sua ocorrência. Das estratégias de prevenção fazem parte a adequação posológica sempre que necessário (redução de dose), espaçamento de periodicidade de administração e a “novel” administração da formulação subcutânea de bortezomib.

A administração da formulação subcutânea de bortezomib foi aprovada em Janeiro de 2012 pela FDA, e em 26 de Setembro de 2012 pela EMA. Esta aprovação surgiu na sequência dos estudos CAN 1004 e MMY-3021, cujos resultados demonstram uma igual eficácia entre as formas de administração endovenosa e subcutânea, e uma especial redução de toxicidades em particular da neuropatia periférica, na administração subcutânea. (Moreau et al, 2011)

Bortezomib SC no Hospital Fernando Fonseca, EPE

A administração sistematizada de bortezomib SC no HFF, EPE realiza-se desde Fevereiro de 2012, após proposta para a sua administração e aprovação pela Comissão de Farmácia e Terapêutica e pela Comissão de Ética.

Previamente à sistematização da administração de bortezomib SC, foi delineado um protocolo de actuação na unidade, onde consta a importância da monitorização sistemática destes doentes, quer telefonicamente, quer presencialmente bem como as intervenções terapêuticas necessárias caso surjam reacções acessórias locais e/ou aparecimento de neuropatia periférica (Tabela 1).

Em relação à técnica de administração subcutânea de bortezomib é realizada através de injeção subcutânea sob um ângulo de 45-90° nas coxas (direita ou esquerda) ou quadrante abdominal (direito ou esquerdo), numa concentração de 2,5mg/ml (3,5mg bortezomib em 1,4ml NaCl a 0,9%). É importante reter que no mesmo ciclo se deve evitar administrar repetidamente no mesmo local, devendo-se alternar as administrações entre o quadrante abdominal direito e esquerdo, quadrante superior e inferior, coxa direita e esquerda e localização proximal e distal. Não é recomendado o uso de agentes físicos, como o calor ou frio, no local da inoculação, pela possibilidade de interferência com a velocidade de absorção do fármaco. (Figura 1)

A equipa de enfermagem assume fulcral importância nos ensinamentos a realizar ao doente/família sob tratamento com bortezomib, na correcta administração da terapêutica, garantindo a rotatividade dos diferentes locais de administração em cada ciclo, contribuindo desta forma para a redução de incidência de reacções inflamatórias locais. E ainda, na monitorização sistemática de eventual existência de sintomas neuropáticos e seu encaminhamento.

Avaliação de resultados (Fevereiro a Setembro 2012)

Entre Fevereiro e Setembro de 2012, foram tratados na unidade 13 doentes com bortezomib SC, 9 dos quais em primeira linha de tratamento de MM, tendo sido realizadas um total de 281 inoculações. A avaliação dos resultados obtidos nestes doentes permite-nos confirmar a favorabilidade desta via de administração versus a via en-

Tabela 1. Protocolo de actuação do HFF, EPE.

TRATAMENTO DE REACÇÕES ACCESSÓRIAS LOCAIS		ALGORITMO DE VARIAÇÃO DE DOSE EM PRESENÇA DE NEUROPATIA	
Reacção Inflamatória às 72h	Corticoterapia local	G1 parestesias e/ou perda de reflexos, sem dor ou perda de função	Sem acção
Reacção Inflamatória a D8	Corticoterapia oral	G1 com dor ou G2 (interfere com a funcionalidade, mas não nas AVD)	Reduzir bortezomib para 1,0 mg/m ²
Reacção Inflamatória > D14	Corticoterapia oral e corticoterapia perilesional; encaminhamento para Consulta Cirurgia Plástica	G2 com dor ou G3 (interfere nas AVD)	Suspender até resolução de toxicidade. Reiniciar a 0,7 mg/m ² 1x semana
		G4 perda sensitiva permanente, interferindo com a funcionalidade	Suspensão definitiva

Adaptado de www.ema.europa.eu

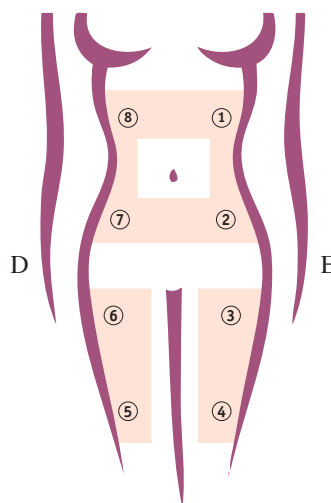


Figura 1: Locais de administração.

Imagem cedida por Janssen-Cilag Farmacêutica.

dovenosa, tendo por base a comparabilidade dos dados históricos da unidade, entre ambas as vias de administração. (Gomes, 2012)

Assim, em relação ao aparecimento de reacções inflamatória (RI) pós-inoculação, podemos constatar que as mesmas se caracterizaram por um discreto rubor e tumefacção local, desaparecendo em 92% dos casos até às 72 horas. Apenas em cerca de 8% dos casos se mantiveram estas RI para além das 72h, distribuídas genericamente entre o 3º e o 8º dia, com uma incidência de 5% ao 3º dia e 2,1% ao 8º dia. Em nenhum dos casos se verificou a ocorrência simultânea de sintomas constitucionais, como febre, fadiga, astenia ou outros. A corti-

coterapia tópica de acordo com protocolo da unidade, foi o tratamento adoptado e eficaz na maioria dos casos. Destes dados, podemos aferir a boa tolerabilidade local desta via de administração.

Quanto à neuropatia periférica, evidenciou-se uma significativa menor ocorrência em todos os graus, como se pode verificar pela leitura do tabela 2.

Um dado importante a salientar é a ausência de sintomas neuropáticos em 77% dos doentes a quem foi administrado bortezomib SC, contra apenas 19% dos doentes que realizaram a administração de bortezomib EV. Constatou-se ainda a presença de neuropatia periférica sensitiva grau 1-2 em 62% dos doentes a realizar a formulação EV versus 15% na formulação SC e grau 3-4 em 19% contra 0%. Em relação à neuropatia motora verificou-se também uma redução de 12 para 0%, respectivamente. No respeitante aos sintomas de desautonomia, verificou-se ainda, embora de forma ligeira uma redução de 18% para 15%. Perante este resultado foi necessário realizar uma redução de dose em 31% dos doentes a quem foi administrado bortezomib EV e suspender definitivamente o tratamento em 12% (bortezomib EV) contra 0% nos doentes a realizar bortezomib SC.

Perante a actual literatura e a análise dos dados obtidos com a administração SC de bortezomib na nossa unidade, é possível concluir também de acordo com Gomes (2012:17) que se “preserva a eficácia, reduzindo a incidência e gravidade das reacções adversas, nomeadamente as neuropatias, cuja toxicidade constitui a principal limitante de dose do fármaco. Mantém-se a exposição sistémica e o nível de inibição do proteosoma”.

Conclusão

O MM apesar dos avanços científicos verificados ao longo dos últimos anos, é ainda uma doença incurável, contudo tratável com boa taxa de resposta. Entre os diversos agentes terapêuticos actualmente disponíveis, os inibidores do proteosoma são uma classe de eleição no tratamento do MM em diferentes situações clínicas.

A nova formulação SC de bortezomib, veio demonstrar uma igual eficácia no tratamento destes doentes, com uma

redução significativa de ocorrência de neuropatia periférica, permitindo a experiência com a sua administração no HFF, EPE advogar um real ganho em termos de qualidade de vida para os doentes submetidos a esta terapêutica. Permite ainda confirmar a exequibilidade desta prática, pela facilidade de preparação e administração e pela boa tolerabilidade local. Também em termos de eficiência económico-financeira se pode constatar a existência de ganhos para os serviços pela redução de consumíveis clínicos gastos e pela rentabilização dos recursos humanos e do tempo de sala, devido a uma maior brevidade desta administração.

BIBLIOGRAFIA

1. (IARC 2013) – Portugal Estimated Cancer Incidence, All Ages: Both Sexes. Acedido em 18.01.2013 em http://globocan.iarc.fr/summary_table_pop.asp
2. Mohallem, Andréa G. da Costa e Rodrigues, Andrea – Enfermagem Oncológica. São Paulo: Editora Manole, 2007. ISBN 85-204-2209-8
3. Guimarães, José L. M. & Rosa, Daniela D. – Rotinas em Oncologia. Porto Alegre: Artmed, 2008. ISBN 978-85-363-1168-5
4. Cashen, Amanda F. et al – The Washington Manual: Hematology and Oncology. Second Edition. Philadelphia: Lippincot Williams & Wilkins, 2008
5. Richardson, Paul G et al. Extended Follow-up of a Phase II Trial in Relapsed, Refractory Multiple Myeloma: Final Time-to-Event Results from the SUMMIT Trial. *Cancer* 2006; 106 (6): 1316-1319.
6. Jagannath, S et al. - A Phase 2 Study of Two Doses of bortezomib in Relapses or Refractory Myeloma. *Br J Haematol* 2004; 127:165-172
7. (EMA 2013) – Velcade: EPAR – Summary for the public. Acedido em 12.01.2013 em <http://www.ema.europa.eu/Find medicine/ Human medicines/ European Public Assessment Reports>
8. RCM – Resumo das Características do Medicamento – Velcade®, actualizado a 09/2012
9. Gomes, F. – bortezomib Subcutâneo: Progresso no Tratamento do Mieloma Múltiplo. *Revista HematOncologia*. Lisboa. Nº19, 2012, p16-17
10. Moreau, P. et al – Subcutaneous versus intravenous administration of bortezomib in patients with relapsed multiple myeloma: a randomized, phase 3, non-inferiority study. *The Lancet Oncology*. London. Volume12, Issue 5, 2011, p431-440

Tabela 2. Neuropatia Periférica: bortezomib EV vs SC

	BORTEZOMIB EV	BORTEZOMIB SC
NP sensitiva G1-2	62%	15%
NP sensitiva G3-4	19%	0%
NP motora	12%	0%
NP autonómica	18%	15%
NP ausente	19%	77%
Redução de dose	31%	0%
Interrupção transitória	0%	8%
Suspensão	12%	0%