

RESUMO

O trabalho teve como objetivo caracterizar o risco potencial de interações medicamentosas entre o mesilato de imatinibe e demais medicamentos no tratamento de 119 pacientes com Leucemia Mielóide Crônica (LMC) no Hospital do Câncer I (HCI) do Instituto Nacional de Câncer (INCA). Foi feito um levantamento do perfil farmacoterapêutico das prescrições médicas dos pacientes no período de junho de 2008 a maio de 2009. As características sócio-demográficas dos pacientes foram colhidas nos prontuários. Foram identificados 53 medicamentos prescritos concomitantemente ao mesilato de imatinibe para 59% dos pacientes. Dos medicamentos prescritos, 36% apresentam risco potencial de interação medicamentosa como o mesilato de imatinibe. Aproximadamente metade dos pacientes estiveram sujeitos a um risco potencial de interação medicamentosa com possibilidade de redução da eficácia ou segurança do tratamento oncológico.

INTRODUÇÃO

A LMC corresponde a 15% de todos os novos casos de leucemia no Brasil [1]. Ocorre mais comumente em indivíduos com idade avançada, com mediana de idade de 45 a 55 anos, com 12 a 30% em idade igual ou superior a 60 anos [2]. Menos de 10% dos casos ocorre em pacientes com menos de 20 anos [3]. O curso da LMC mudou drasticamente com a introdução do mesilato de imatinibe, um medicamento alvo molecular com capacidade de inibição da tirosina quinase BCR-ABL através da ligação competitiva com o sítio de ligação do ATP [4,5]. A CYP3A4 constitui a principal isoenzima responsável pelo metabolismo hepático do mesilato de imatinibe. Outras enzimas do citocromo P450, como a CYP1A2, CYP2D6, CYP2C9 e CYP2C19, contribuem em menor extensão [6]. Os pacientes com LMC são particularmente suscetíveis a interações medicamentosas pela utilização de múltiplos medicamentos para tratamento de suporte e comorbidades. Medicamentos com a mesma via de metabolização do mesilato de imatinibe estão sujeitos a interações farmacocinéticas quando usados concomitantemente [7]. A interação medicamentosa é um dos problemas relacionados com medicamentos (PRM) que precisa ser identificado e resolvido a fim de que seja obtido o melhor resultado da farmacoterapia [8].

OBJETIVO

Caracterizar o risco potencial de interações medicamentosas entre o mesilato de imatinibe e demais medicamentos no tratamento de pacientes com LMC.

METODOLOGIA

Levantamento do perfil farmacoterapêutico das prescrições médicas dos pacientes com LMC em tratamento com imatinibe, no período de junho de 2008 a maio de 2009. Os medicamentos utilizados concomitantemente ao imatinibe foram classificados de acordo com o Sistema Anatómico Terapêutico Químico (ATC) e avaliados quanto às interações com o imatinibe. As características demográficas dos pacientes foram colhidas nos prontuários.

RESULTADOS

As características sócio-demográficas dos 119 pacientes foram coletadas nos prontuários e descritas na tabela I.

Tabela I: Variáveis sócio-demográficas dos pacientes com LMC em tratamento com mesilato de imatinibe.

Variável	Variável	Número de pacientes (n=119)	%
Idade	Mediana	47 (18-91)	
Sexo	Masculino	74	62
	Feminino	45	38
Escolaridade	Analfabeto	5	4
	Ensino Fundamental Incompleto	29	24
	Ensino Fundamental Completo	15	13
	Ensino Médio Incompleto	8	7
	Ensino Médio Completo	30	25
	Ensino Superior Incompleto	8	7
	Ensino Superior Completo	24	20

Para 70 pacientes (59%) foram identificados 53 medicamentos prescritos concomitantemente ao imatinibe, segundo classificação ATC (tabela II).

Tabela II: Distribuição dos medicamentos prescritos concomitantemente com o mesilato de imatinibe, segundo a classificação ATC nível 1

Classificação ATC (Grupo anatómico principal)	Número de medicamentos	%
Trato Alimentar e Metabolismo	14	26
Sistema Nervoso	8	15
Antiinfeciosos para uso sistêmico	8	15
Sistema Cardiovascular	6	11
Sangue e Sistema Hematopoiético	6	11
Sistema Músculo Esquelético	3	6
Sistema Respiratório	2	4
Preparações Hormonais	2	4
Antiparasitários	2	4
Antineoplásicos e Agentes Imunomoduladores	1	2
Sistema Genito Urinário e Hormônios Sexuais	1	2
Total	53	100

Fonte: World Health Organization Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, 2009

Dos medicamentos prescritos, 19 (36%) apresentam risco potencial de interação medicamentosa com o imatinibe e foram prescritos para 52 pacientes (44%). Dentre esses medicamentos, a varfarina pode resultar numa interação medicamentosa grave devido à elevação da sua concentração plasmática, com risco de hemorragia, hospitalização, lesão permanente e morte. O paracetamol também pode apresentar interação medicamentosa grave, cuja inibição da metabolização e acúmulo de metabólito tóxico possibilita a ocorrência de lesão hepática. O uso concomitante de alguns medicamentos podem resultar em interação medicamentosa moderada com o imatinibe, como a amitriptilina, anlodipino, captopril, codeína, diazepam, granisetrona, metoclopramida, omeprazol, ondansetrona, prednisona, prometazina e tramadol, podendo ter sua concentração plasmática e toxicidade aumentadas, exigindo intervenção médica para tratar os efeitos adversos. O aumento da concentração plasmática e da toxicidade do imatinibe pode ocorrer quando associado ao ciprofloxacino, metronidazol, ranitidina e sertralina. Quando associada a levotiroxina, há risco de interação medicamentosa moderada, com redução da sua concentração plasmática e falha terapêutica.

CONCLUSÃO

A mediana de idade avançada e a baixa escolaridade justificam a implantação de um programa de orientação aos pacientes, pelo uso concomitante de medicamentos para controle de comorbidades, dificuldade de entendimento e pela importância da adesão ao tratamento de alto custo. Aproximadamente metade dos pacientes estiveram sujeitos a um risco potencial de interação medicamentosa com possibilidade de redução da eficácia ou segurança do tratamento oncológico.

AGRADECIMENTOS

À equipe da Seção de Farmácia do HCI e CEMO/INCA

REFERÊNCIAS

- [1] BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Atenção à Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Coordenação de Prevenção e Vigilância de Câncer. Estimativas 2008: Incidência de Câncer no Brasil. Rio de Janeiro. 2007; 94p
- [2] FADERL S, TALPAZ M, ESTROV Z, et al. The Biology of Chronic Myeloid Leukemia. N Engl J Med. 1999;341:164-72.
- [3] BORTOLHEIRO TC & CHIATTONE CS. Leucemia Mielóide Crônica: história natural e classificação. Rev Bras Hematol Hemoter. 2008;30(supl.1):3-7.
- [4] DRUKER BJ, GULIHOT F, O'BRIEN SG, et al. Five-Year Follow-up of Patients Receiving Imatinib for Myeloid Leukemia. N Engl J Med. 2006;355:2408-17.
- [5] DRUKER BJ, TALPAZ M, RESTA DJ, et al. Efficacy and Safety of a Specific Inhibitor of the BCR-ABL Tyrosine Kinase in Chronic Myeloid Leukemia. N Engl J Med. 2001;344:1031-7.
- [6] WANG Y, ZHOU L, DUTREIX C, et al. Effects of imatinib (Glivec) on the pharmacokinetics of metoprolol, a CYP2D6 substrate, in Chinese patients with chronic myelogenous leukaemia. Br J Clin Pharmacol. 2008;65(6):885-92.
- [7] RIECHELMANN RP, TANNOCK IF, WANG L, et al. Potential Drug Interactions and Duplicate Prescriptions Among Cancer Patients. J Natl Cancer Inst. 2007;99:592-600
- [8] CIPOLLE RJ, STRAND LM, MORLEY PC. Pharmaceutical care practice. McGraw-Hill. Nova York, 1998.