

Lyncon Ricardo Winkelmann, Patrícia Kaiser Pedroso Cava, Carlos Eduardo Meireles Cava, Dulce Helena Nunes Couto & Leticia Boechat

Farmacêuticos da Seção de Farmácia do HCl e CEMO/INCA/MS

Praça da Cruz Vermelha, 23 - CEP 20230-130 - Rio de Janeiro (RJ). E-mail: farm.hc1.ensino@inca.gov.br

## RESUMO

O trabalho teve como objetivo caracterizar o risco potencial de interações medicamentosas entre o mesilato de imatinibe e demais medicamentos no tratamento de 39 pacientes com Tumor Estromal Gastrintestinal (GIST) 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 34 medicamentos prescritos concomitantemente ao mesilato de imatinibe para 51% dos pacientes. Dos medicamentos prescritos, 41% 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

Os GIST correspondem a 0,1 a 3% das neoplasias gastrintestinais. Representam 80% dos tumores mesenquimais do trato digestivo e constituem 5% de todos os sarcomas [1]. Ocorrem, predominantemente, em indivíduos de meia idade (média de 60 anos), sendo infrequente a ocorrência em idades extremas [2]. A partir de 2001, a introdução do mesilato de imatinibe trouxe nova perspectiva ao tratamento do GIST, com elevação da resposta clínica de 3% para 85%. O mesilato de imatinibe é um derivado do 2-fenil-amino-pirimidina, inibidor potente de enzima tirosina quinase que bloqueia a via de sinalização do Kit e do PDGFRA. É indicado para o tratamento de pacientes adultos com tumores estromais gastrintestinais malignos, não-resssecáveis e metastáticos [3]. A CYP3A4 é 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 [4]. Os pacientes com GIST 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 [5]. 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 [6].

## OBJETIVO

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

## METODOLOGIA

Levantamento do perfil farmacoterapêutico das prescrições médicas dos pacientes com GIST 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 Anatômico Terapêutico Químico (ATC) e avaliados quanto às interações com imatinibe. As características sócio-demográficas dos pacientes foram colhidas nos prontuários.

## RESULTADOS

As características sócio-demográficas dos 39 pacientes foram coletadas nos prontuários e descritas na tabela I.

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

Variável	Variável	Número de pacientes (n=39)	%
Idade	Mediana	57 (34-79)	
Sexo	Masculino	16	41
	Feminino	23	59
Escolaridade	Analfabeto	2	5
	Alfabetizado	1	3
	Ensino Fundamental Incompleto	11	28
	Ensino Fundamental Completo	5	13
	Ensino Médio Incompleto	0	0
	Ensino Médio Completo	9	23
	Ensino Superior Incompleto	2	5
	Ensino Superior Completo	9	23

Para 20 pacientes (51%) foram identificados 34 medicamentos prescritos concomitantemente ao mesilato de 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 nível 1 (Grupo anatómico principal)	Número de medicamentos	%
Trato Alimentar e Metabolismo	11	32
Sistema Nervoso	10	29
Sistema Cardiovascular	3	9
Antiinfeciosos para uso sistêmico	3	9
Sangue e Sistema Hematopoiético	2	6
Sistema Músculo Esquelético	2	6
Sistema Genito Uninário e Hormônios Sexuais	1	3
Antiparasitários	1	3
Sistema Respiratório	1	3
Total	34	100

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

Dos medicamentos prescritos, 14 (41%) apresentam risco potencial de interação medicamentosa com o imatinibe, dentre os quais o paracetamol, podendo resultar numa interação medicamentosa grave, devido a inibição da metabolização e acúmulo de metabólito tóxico possibilitando a ocorrência de lesão hepática com risco de hospitalização, lesão permanente e morte. O uso concomitante com alguns medicamentos pode resultar em interação medicamentosa moderada com o imatinibe, como a amitriptilina, captopril, citalopram, codeína, diazepam, metoclopramida, midazolam, morfina, omeprazol, ondansetrona 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 e ranitidina.

## 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. Metade dos pacientes estiveram sujeitos a um risco potencial de interação medicamentosa com possibilidade de redução da segurança e eficácia do tratamento oncológico.

## AGRADECIMENTOS

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

## REFERÊNCIAS

- [1] NISHIDA, T, HIROTA S. Biological and clinical review of stromal tumors in the gastrointestinal tract. *Histol Histopathol.* 2000;15(4):1293-301.
- [2] VALADÃO M, LINHARES E, CASTRO L, et al. GIST Gástrico Experiência do INCA. *Revista Brasileira de Cancerologia* 2004; 50(2): 121-126.
- [3] JOENSUU H. Gastrointestinal stromal tumor (GIST). *Ann Oncol* 2006; 10(suppl 17): 208-286.
- [4] PENG B, LLOYD P, SCHRAN H. Clinical Pharmacokinetics of Imatinib. *Clin Pharmacokinet.* 2005;44(9):879-94.
- [5] 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.
- [6] Cipolle RJ, Strand LM, Morley PC. *Pharmaceutical care practice.* McGraw-Hill. Nova York, 1998.