

Proposta de Acompanhamento Farmacoterapêutico em Leucemia Mieloide Crônica: Modelo de Abordagem Metodológica

Suggesting Pharmacotherapeutical Follow-up in Chronic Myeloid Leukemia: a Methodological Approach Model

Propuesta de Seguimiento Farmacoterapêutico en Leucemia Mieloide Crônica: Modelo de Abordaje Metodológico

Roberta Bitencourt Moreira¹, Letícia Boechat²

INTRODUÇÃO

A leucemia mieloide crônica (LMC) é uma desordem clonal das células precursoras hematopoéticas, caracterizada pela proliferação excessiva de células da série mieloide, associada a uma alteração citogenética específica conhecida como cromossomo "Philadelphia" (Ph)¹.

A LMC é uma doença trifásica que progride a partir da fase crônica para a fase acelerada e finalmente para a fase blástica e resultará na morte do paciente se não tratada². Acomete adultos de ambos os sexos, entre 40 e 60 anos de idade, e a sobrevida média é de 3-8 anos após a manifestação clínica da doença^{3,4}.

Até recentemente a terapêutica para LMC estava limitada à quimioterapia convencional com agentes como hidroxureia (HU), ao tratamento com interferon- α (IFN- α) e ao transplante alogênico de células precursoras hematopoéticas. Todas essas opções apresentam restrições com respeito à eficácia e tolerabilidade⁵.

Em 2001, o mesilato de imatinibe (Glivec®, Novartis) - comprimido de 100mg - foi aprovado para o tratamento de pacientes com LMC, resistentes, refratários ou intolerantes ao IFN- α ⁶. Atualmente, também na apresentação de 400mg, o mesilato de imatinibe é o fármaco mais específico e efetivo para a terapia da LMC, apresentando resposta em nível hematológico, citogenético e molecular, sendo reconhecido como tratamento de primeira linha para o

tratamento da LMC, BCR-ABL positivo, através da Portaria SAS nº 431, de 3 de outubro de 2001, que aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Tratamento da LMC do adulto^{7,8}.

O imatinibe é um inibidor da tirosina cinase da classe 2-fenilaminopirimidina² e se liga à forma inativa da tirosina cinase BCR-ABL impedindo a sua autofosforilação. Consequentemente impede a ligação da adenosina trifosfato (ATP) com a tirosina cinase BCR-ABL, inibindo a proliferação das células precursoras da LMC^{9,10}.

A dose diária prescrita varia de acordo com a fase da doença: para pacientes na fase crônica, a dose inicial recomendada é de 400mg/dia por via oral, e 600mg/dia oral para pacientes na fase acelerada ou blástica. O aumento da dose pode ser considerado em pacientes que apresentaram progressão da doença, falha no alcance da resposta hematológica satisfatória, após pelo menos três meses de tratamento, e/ou perda prévia da resposta hematológica².

Entretanto, um considerável número de pacientes tem desenvolvido resistência ao imatinibe¹¹, por mecanismos já esclarecidos ou não. Uma possibilidade pode estar relacionada ao uso de doses inadequadas ou associações com medicamentos, elementos da dieta, ou ainda substâncias indicadas em terapias alternativas^{4,12}.

A LMC acomete principalmente pacientes com idade mais avançada, na qual várias comorbidades estão

¹Farmacêutica, Especialista em Assistência Farmacêutica e em Farmácia Hospitalar em Oncologia, Aperfeiçoada em Biologia Molecular do Centro de Transplante de Medula Óssea no Instituto Nacional de Câncer (INCA).

²Coordenadora de Pós-Graduação em Farmácia Hospitalar em Oncologia do INCA.

Texto extraído do Trabalho de Conclusão do Curso de Especialização em Farmácia Hospitalar em Oncologia.

Endereço para correspondência: bitencourtroberta@yahoo.com.br

presentes - hipertensão, diabetes, alterações hormonais, síndrome metabólica - exigindo o uso de vários medicamentos para seu controle. O forte apelo pelo uso de produtos ditos naturais como chás, ervas e suplementos alimentares, de longe inócuos e com potencial interferência na atividade farmacológica dos medicamentos, pode alterar a eficácia do tratamento.

Também, o tratamento contínuo e prolongado favorece a exposição do paciente a uma série de situações que podem alterar sua percepção em relação ao cuidado com os medicamentos.

O imatinibe é metabolizado primariamente pela enzima CYP3A4; e não está bem definido se fármacos que induzem essa enzima podem reduzir o efeito do imatinibe ou os que interferem com a atividade dessa enzima podem elevar os níveis do imatinibe e seus efeitos tóxicos^{12,13,14}.

Muitos eventos adversos ocorridos durante o tratamento farmacológico do paciente com imatinibe não são documentados, ou são simplesmente entendidos como conseqüências do medicamento, não sendo considerado o processo de interação fármaco/nutriente ou fármaco/fármaco, apesar de já terem sido identificados mais de 100 interações medicamentosas com o mesilato de imatinibe. Além disso, há outros eventos como a redução da eficácia terapêutica e a indução de resistência do tumor ao medicamento^{15,16,17}.

Os eventos adversos a medicamentos são responsáveis por grandes perdas, sejam estas por ordem financeira ou de vida¹⁸. Estima-se que nos EUA as reações adversas a medicamentos sejam a quarta ou a sexta causa de morte em hospitais, excedendo as mortes causadas por pneumonia e diabetes¹⁹.

Nesse aspecto, seguindo o princípio da Assistência Farmacêutica, que envolve o uso racional dos medicamentos²⁰, e, tendo como inspiração o método Dáder de Atenção Farmacêutica²¹, o profissional farmacêutico pode contribuir, com os pacientes portadores de LMC em tratamento com imatinibe, através do acompanhamento farmacoterapêutico, informando sobre as características dos fármacos e consequentemente prevenindo possíveis problemas relacionados com medicamentos.

O mesilato de imatinibe é um medicamento novo, de custo muito alto, e pode representar para o paciente um recurso seguro no controle da doença por um longo tempo. A colaboração do farmacêutico com a equipe multidisciplinar de assistência ao paciente com LMC em uso de imatinibe favorece o monitoramento da conduta terapêutica estabelecida, identificando a melhor forma e hora para administração do imatinibe e os demais medicamentos em uso pelo paciente, oferece

informações e orientação que contribuem para o aumento da adesão à terapia medicamentosa²².

O paciente portador de LMC em tratamento com mesilato de imatinibe é um paciente fidelizado, que comparece mensalmente para avaliação médica, seguida da retirada do medicamento para mais um período de tratamento. Nessa oportunidade, junto com a dispensação do medicamento, o farmacêutico pode oferecer um serviço de assistência que poderá influenciar favoravelmente toda a evolução do tratamento^{23, 24, 25}.

O acompanhamento farmacoterapêutico pode contribuir muito favoravelmente no curso do tratamento. É fundamental a boa interação do farmacêutico com o médico-assistente, sua compreensão da conduta terapêutica, a frequência das consultas e dos exames de monitoramento. O contato, tanto com o paciente quanto com o médico assistente, possibilita ao farmacêutico um conhecimento clínico - acrescentado ao conhecimento teórico a respeito da patologia, fisiologia, tratamento da doença, assim como da farmacologia dos medicamentos - contribuindo para o desenvolvimento dessa atividade.

Por outro lado, os pacientes se sentem amparados quanto às informações relacionadas à ação dos fármacos, seus efeitos adversos, às interações medicamentosas e ao desenvolvimento do tratamento, podendo contribuir significativamente para o seu sucesso. Muitos pacientes relutam em aderir a um tratamento, porque não foram esclarecidos devidamente, assim, em torno do tratamento com o imatinibe, e principalmente da LMC, ainda resistem a muitos mitos que só serão desfeitos com um acompanhamento completo.

Este texto tem como objetivo apresentar ferramentas facilitadoras para implantar o segmento de acompanhamento farmacoterapêutico aos pacientes portadores de LMC, BCR-ABL positivos, em qualquer fase da doença e em uso do mesilato de imatinibe, buscando identificar possíveis interações entre fármaco/fármaco e fármaco/nutriente, possíveis problemas relacionados com medicamentos alopáticos, fitoterápicos e homeopáticos prescritos ou não, contribuindo para a utilização racional dos medicamentos.

PROPOSTA DE ACOMPANHAMENTO FARMACOTERAPÊUTICO EM LEUCEMIA MIELOIDE

Uma vez iniciado o tratamento da LMC com mesilato de imatinibe, este só será descontinuado na ocorrência da resistência tumoral, comprometendo a eficácia terapêutica, ou de algum evento adverso incontornável.

Fluxograma do Estabelecimento do Acompanhamento Farmacoterapêutico

O farmacêutico deverá entrosar-se à equipe interdisciplinar que assiste ao paciente portador de LMC em uso do imatinibe e acompanhá-lo, em cada visita sua, à Seção de Farmácia em busca do medicamento prescrito para mais um período de tratamento.

Pacientes

Pacientes portadores de LMC, cromossomo Ph positivo, em qualquer fase da doença, eleitos pelo corpo clínico do Serviço de Hematologia, para iniciar tratamento com mesilato de imatinibe.

Análise do Prontuário pelo Farmacêutico

Análise prévia do prontuário médico pelo farmacêutico com registro de informações relevantes ao acompanhamento do paciente, como dados pessoais, hábitos alimentares, outras comorbidades, uso de outros medicamentos e informações adicionais.

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Na primeira entrevista com o farmacêutico, o paciente deve ser informado sobre o objetivo do acompanhamento farmacoterapêutico proposto, a metodologia empregada e as vantagens oferecidas. O consentimento de participação deve ser dado por escrito.

Primeira Entrevista do Acompanhamento Farmacoterapêutico

Na primeira entrevista, serão coletados os dados do paciente através de questionário de acompanhamento farmacoterapêutico. Na oportunidade, será solicitado ao paciente que leve, na próxima entrevista, em uma sacola, todos os medicamentos usados por ele, como medicamentos de uso contínuo e para outras comorbidades desse mesmo paciente com intuito de confirmar a indicação, o uso, a validade e procedência de cada medicamento.

Análise dos Dados Obtidos no Acompanhamento Farmacoterapêutico

Os dados coletados deverão ser analisados para a identificação e avaliação de possíveis interações entre fármaco/fármaco e fármaco/nutriente, de possíveis

problemas relacionados com medicamentos, da melhor forma e hora de administração do imatinibe e dos demais medicamentos em uso, da utilização de medicamentos alopáticos, fitoterápicos e homeopáticos prescritos ou não.

Todas as informações referentes ao paciente e ao seu tratamento devem ser registradas nas folhas do questionário de acompanhamento e assinadas e carimbadas pelo farmacêutico.

Agendamento das Entrevistas Subsequentes do Acompanhamento Farmacoterapêutico

Nas entrevistas subsequentes, é estabelecido o acompanhamento sistematizado do paciente em relação ao seu estado geral, ao aprazamento da administração dos outros medicamentos em uso, às possíveis alterações do tratamento e ao esclarecimento de dúvidas.

CONCLUSÃO

O tratamento com imatinibe em várias doses, seu uso combinado com outros medicamentos, assim como os parâmetros de resposta precisam ser acompanhados e avaliados.

Através do acompanhamento farmacoterapêutico, o farmacêutico pode resgatar a sua função social e não ser um mero dispensador e manipulador de medicamentos, mas de corresponsável pela terapia do paciente, cuidando para que o mesmo não tenha sua qualidade de vida afetada por um problema evitável, decorrente do uso inadequado de medicamentos.

Declaração de Conflito de Interesses: Nada a Declarar.

REFERÊNCIAS

1. Frater JL, et al. Chronic myeloid leukemia following therapy with imatinib mesylate (Gleevec). *American Journal of Clinical Pathologist* 2003; 119(6): 833-41.
2. Pindolia VK, Zarowitz BJ. Imatinib Mesylate, the first molecularly targeted gene suppressor. *Pharmacotherapy* 2002; 22(10): 1249-65.
3. Bergantini A PF, et al. Leucemia mielóide crônica e o sistema Fas-FasL. *Revista brasileira de hematologia e hemoterapia* 2005; 27(2): 120-5.
4. Iqbal Z, Siddiqui RT, Qureshi JA. Two different point mutations in ABL gene ATP-binding domain conferring primary Imatinib resistance in a chronic myeloid leukemia (CML) patient: a case report. *Biol Proced Online* 2004; 6(1): 144-8.
5. Stone RM. Optimizing treatment of chronic myeloid leukemia: a rational approach. *The Oncologist* 2004; 9: 259-70.

6. Talpaz M. Treatment of CML: thoughts after ASCO 2002. *Medscape General Medicine* 2002; 4(4).
7. American Society of Hematology. ASH Chronic myeloid leukemia: management of early stage disease. [acesso em: 2006 ago 02]. Disponível em: <<http://www.hematology.org>>.
8. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria nº. 431 03 de outubro de 2001. [acesso em: 2005 out.13]. Disponível em: <<http://www.anvisa.org.br>>.
9. Walz C, Sattler M. Novel targeted therapies to overcome imatinib mesylate resistance in chronic myeloid leukemia (CML). *Oncology/Hematology* 2006; 57: 145-64.
10. American Society of Hematology. ASH Chronic myeloid leukemia. [acesso em: 2006 ago 02]. Disponível em: <<http://www.hematology.org>>.
11. White DL, et al. OCT-1 mediate influx is a key determinant of the intracellular uptake of imatinib but not nilotinib (AMN107): reduced OCT-1 is the cause of low in vitro sensitivity to activity. *Blood* 2006; 108: 697-704.
12. Dobbin JA, Gadelha MIP. Mesilato de imatinibe para tratamento da leucemia mielóide crônica. *Revista brasileira de cancerologia* 2002; 48(3): 429-38.
13. Rochat B. Role of cytochrome P450 activity in the fate of anticancer agents and in drugs resistance. *Clin Pharmacokinet* 2005; 44(4): 349-66.
14. Instituto Nacional de Câncer (Brasil). Conduas do INCA -leucemia mielóide crônica. *Revista brasileira de cancerologia* 2003; 49(1): 5-8.
15. Moura MRL, Reyes FG. Interação fármaco-nutriente: uma revisão. *Revista de nutrição da PUCCAMP* 2002; 15(2): 223-38.
16. Khorashad J, et al. The presence of BCR-ABL mutant allele in CML does not always explain clinical resistance to imatinib. *Leukemia* 2006; 20: 658-63.
17. USP DI® Drug information for the health care professional. Imatinibe mesilate. Thompson MICROMEDEX, c1974-2006. [acesso em: 2006 set 03]. Disponível em: <http://www.thomsonhc.com/hcs/librarian/nd_pr/main/sbk/1/pfpui/vm1apqd1zrtkq7/nd_pg/prih/cs/d8f812/nd_r/hcs/nd_p/main/duplicationshi>.
18. White T J, Arakelian A, Rho JP. Counting the costs of the drug-related adverse events. *Pharmacoeconomics* 1999; 15(5): 445- 58.
19. Vieira FS. Possibilidades de contribuição do farmacêutico para a promoção da saúde. *Cien Saude Colet* 2007; 12(1): 213-20.
20. Zarzur LM. Farmácia ambulatorial. In: Ferracine FT, Borges WMF. *Prática farmacêutica no ambiente hospitalar: do planejamento à realização*. São Paulo: Atheneu, 2005. p.245-52.
21. Machuca M, Fernandes FL, Faus MJ. Método Dáder: guia de seguimento farmacoterapêutico. [acesso em: 2006 ago 02] Disponível em: <<http://www.giaf-ugr.org/dader/descrip.htm#>>.
22. Storpirtis S, Ribeiro E, Marcolongo R. Novas diretrizes para assistência farmacêutica hospitalar: atenção farmacêutica/farmácia clínica. In: Gomes MJM, Reis AMM. *Ciências farmacêuticas: uma abordagem em farmácia hospitalar*. São Paulo: Atheneu; 2003. p.521-33.
23. Hepler CD, Strand LM. Opportunities and responsibilities in pharmaceutical care. *Am J Hosp Pharm* 1990; 47: 533-43.
24. Organização Pan-Americana da Saúde. *Consenso brasileiro de atenção farmacêutica: proposta*. Brasília: OPAS; 2002.
25. American Society of Health System Pharmacy. ASHP Guidelines on a standardized for pharmaceutical care. *American Journal Health-System Pharmacy* 1996; 53: 1713-6.