

ANTINEOPLÁSICOS – ALCALÓIDES DA VINCA: UM ESTUDO DAS INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS DOS PRODUTOS PADRONIZADOS NO HOSPITAL NAPOLEÃO LAUREANO

Érika Ponchet Alves⁽²⁾; Hariad Ribeiro Moraes da Silva⁽²⁾; Míria Rafaela Medeiros de
Azevedo Andrade⁽²⁾; Roseane Wanderley⁽³⁾

Centro de Ciências da Saúde/ Departamento de Ciências Farmacêuticas/ Extensão e Pesquisa

Resumo

A quimioterapia consiste na administração de drogas químicas, quer seja via oral, venosa, intrarterial, cavitária, intramuscular que atuam interferindo diretamente no ciclo celular, bloqueando uma sequência metabólica e com isto impedindo a divisão ou amadurecimento celular levando a célula conseqüentemente a morte.

A classe da antineoplásicos abordada neste projeto é a dos alcalóides da vinca (VIMBLASTINA, VINCRISTINA, VINOURELBINA). Abordando suas interações medicamentosas, mecanismo de ação, farmacocinética.

Este projeto foi desenvolvido no Hospital Napoleão Laureano, visando acompanhar os médicos prescritores e a equipe de saúde no momento de sua consulta, evitando interações medicamentosas entre antibióticos e demais antineoplásicos no tratamento da quimioterapia.

Para se realizar esta pesquisa foram utilizadas literaturas técnico-científicas, e após esta pesquisa, os dados foram adicionados ao sistema de informática do Hospital Napoleão Laureano.

Ao final da pesquisa foram encontradas interações com significativos medicamentos já utilizados no Hospital. Esta pesquisa foi de grande importância na prescrição destes medicamentos, evitando assim o uso inadequado dos mesmos ao se utilizar concomitantemente com outros medicamentos, agilizando a pesquisa prévia à prescrição.

Palavras-Chave: Interações Medicamentosas, Alcalóides da Vinca

INTRODUÇÃO

A interação medicamentosa pode apresentar vários fatores, entre eles os fatores Farmacocinéticos e os fatores Farmacodinâmicos. Os fatores Farmacodinâmicos que na verdade representa o que a droga faz com o corpo, podem resultar em aumento ou redução da ação da droga. Dependem dos próprios efeitos das drogas, que podem somar-se ou inibir-se. Os fatores Farmacocinéticos, que representa o que o corpo faz com a droga, podem acontecer por quatro mecanismos básicos: Fase de absorção, fase de distribuição, fase de metabolização e fase de excreção.

O alvo dos alcalóides da vinca é o aparelho mitótico, em particular, os microtúbulos. Os microtúbulos são estruturas tubulares rígidas compostas por um esqueleto de tubulina e MAPs (microtubule-associated proteins) que determinam a forma celular e desempenham papéis importantes na divisão celular, na motilidade e migração celular, no transporte celular e na transdução de sinais.

Os peptídeos de α e β -tubulina (ambos com massa molecular perto de 50kd) combinam-se estequiometricamente para formar dímeros de tubulina. Tanto a α como a β -tubulina existem em diversas formas isotópicas e podem sofrer várias modificações pós-tradução. A γ -tubulina, que é menos abundante, parece estar localizada nos centrômeros.

Os mecanismos de ação dos agentes antineoplásicos que interferem com a função microtubular tem sido melhor definida ao longo da última década, indicando que existem locais de ligação distintos para estes agentes e que eles, a baixas concentrações, interferem com a dinâmica dos microtúbulos (crescimento/encurtamento), e a altas concentrações evocam a agregação ou dissociação microtubular.

Os alcalóides da vinca foram os primeiros agentes que se ligam à tubulina a ser usados na clínica como antimitóticos.

⁽¹⁾ Aluno(a) Bolsista; ⁽²⁾ Aluno(a) Voluntário(a); ⁽³⁾ Prof(a) Orientador(a)/Coordenador(a); ⁽⁴⁾ Prof(a) Colaborador(a);
⁽⁵⁾ Servidor Técnico/Colaborador

Segundo a abordagem clássica, os alcalóides da vinca exercem os seus efeitos citotóxicos despolimerizando os microtúbulos, e aumentando assim o *pool* de tubulina solúvel; dados mais recentes sugerem que o mecanismo de ação destes compostos envolve a inibição da dinâmica dos microtúbulos. A concentrações subestequimétricas (menos de uma molécula de fármaco por cada molécula de tubulina), estes compostos afectam a dinâmica dos microtúbulos sem causar despolimerização. Pensa-se que os complexos tubulina-alcalóides da vinca e os alcalóides da vinca livres ligam-se às extremidades dos microtúbulos, reduzindo a sua capacidade de crescer e encurtar. A concentrações superiores estes compostos ligam-se estequiometricamente às subunidades α e β de tubulina na fase S do ciclo celular e em consequência a tubulina não se pode polimerizar, originando estruturas não microtubulares, os protofilamentos espirais ou agregados paracristalinos.

É importante ficar bem explícito que as drogas quimioterápicas atuam por interferência direta no metabolismo celular, quer seja na duplicação do DNA, na síntese de RNA, na síntese protéica e nas fases S, G1, G2 e M do ciclo celular, com consequente parada daquela via metabólica e evidentemente a morte da célula. Já na fase G0 do ciclo celular as drogas tem praticamente nenhuma ação.

As drogas citostáticas se dividem em diferentes classes de acordo com sua interferência no metabolismo celular, bem como sua constituição química. As principais classes são: alquilantes, antimetabolitos, alcalóides de plantas, antibióticos antitumorais, enzimas, metálicas e outras. Com frequência o tratamento de um tumor é feito com um ciclo de quimioterapia que usualmente emprega mais de uma droga sendo uma de cada classe de um modo geral.

Um medicamento antineoplásico ideal deveria destruir as células cancerosas sem lesar as células normais. No entanto, este tipo de medicamento não existe. Entretanto, apesar da margem estreita entre o benefício e a lesão, muitos indivíduos com câncer podem ser tratados com medicamentos antineoplásicos (quimioterapia) e alguns podem ser curados. Atualmente, os efeitos colaterais da quimioterapia podem ser minimizados⁴.

O mecanismo de ação desses medicamentos é o seguinte:

Os alcalóides vinca são agentes específicos do ciclo celular e bloqueiam a mitose celular. O fuso mitótico é um dos mais extraordinários exemplos, cuja formação se dá após a desorganização dos microtúbulos citoplasmáticos no início da mitose. O fuso mitótico é o alvo de uma variedade de drogas antimitóticas específicas que interferem com a troca de subunidades de tubulina entre os microtúbulos e o pool de tubulina livre. Algumas dessas drogas, são a vinblastina e a colchicina. Estes alcalóides ligam-se firmemente a uma molécula de tubulina, impedindo a sua polimerização não se ligando, no entanto, à tubulina já polimerizada. A exposição de uma célula em divisão com estas drogas, causa o desaparecimento rápido do fuso mitótico, indicando que o equilíbrio químico é mantido através da troca constante de subunidades entre os microtúbulos do fuso e o pool de tubulina livre. Como o rompimento temporário dos microtúbulos do fuso mata preferencialmente muitas células que se dividem de forma anormal, drogas antimitóticas como a vinblastina e vincristina, são amplamente utilizados no tratamento do cancro.

Os medicamentos antineoplásicos são agrupados em várias categorias: agentes alquilantes, antimetabolitos, alcalóides vegetais, antibióticos antitumorais, enzimas, hormônios e modificadores da resposta biológica. Nesta pesquisa a classe de antineoplásicos abordados, é a dos alcalóides da vinca (vinblastina, vincristina e vindesina), os quais são utilizados no tratamento de leucemias agudas, linfomas e alguns tumores sólidos (ex: câncros da mama e do pulmão). Mais recentemente foi introduzido um alcalóide da vinca semisintético, a vinorelbina, utilizado no tratamento do cancro da mama em estado avançado (quando as combinações contendo antraciclina não se mostraram eficazes) e no tratamento do cancro do pulmão em estado avançado. Os alcalóides da vinca devem ser administrados por via IV. Não podem ser administrados por via intratecal devido à sua grave neurotoxicidade, que pode ser fatal. A neurotoxicidade, que normalmente se manifesta como neuropatia periférica ou autonómica, é uma característica do tratamento com os alcalóides da vinca sendo mais acentuada para a vincristina (efeito limitante da dose). Se os sintomas de neurotoxicidade forem graves, a dose deve ser reduzida. Geralmente a recuperação do sistema nervoso é lenta mas completa. A depressão da medula óssea é o efeito limitante da dose para a vinblastina, a vindesina e a vinorelbina. A vincristina causa apenas ligeira depressão medular. Os alcalóides da vinca podem causar alopecia reversível e irritação local grave, se houver extravasamento para o espaço extravascular. Reservam-se para uso hospitalar.

OBJETIVO

Auxiliar a equipe médica do hospital Napoleão Laureano esclarecendo informações a respeito de interações medicamentosas indesejáveis de forma rápida e segura.

RESULTADOS E DISCURSÕES

Alcalóides da Vinca

Estudaremos aqui a interação medicamentosa, dos seguintes medicamentos:

VIMBLASTINA

Droga	Ação	Mecanismo	Conduta
1. Fenitoína	Redução dos níveis plasmáticos de fenitoína	Possível diminuição da absorção ou aumento do metabolismo da fenitoína	Monitorar os níveis séricos de fenitoína
2. Interferon-alfa	Aumenta toxicidade do interferon	-	-
3. Mitomicina	Uso prévio ou simultâneo relacionado à aguda "falta de ar" e broncoespasmo severo. Pode ocorrer em alguns minutos ou várias horas após administração de vimblastina	Ignorado	Cautela
4. Alopurinol	Aumento dos níveis de ácido úrico	-	-
5. Metotrexato	Aumenta captação celular do metotrexato	-	-
6. Asparaginase	Neuropatias e transtornos da eritropoese	-	Este efeito é menos pronunciado se a asparaginase foi administrada depois da vincristina

VINCRISTINA

Droga	Ação	Mecanismo	Conduta
1. Asparaginase	Aumento da incidência de neuropatia; transtornos da eritropoese	Ignorado, pode reduzir a depuração hepática da vincristina	Administrar a vincristina 12h a 24h após a asparaginase
2. Digoxina	Diminuição do efeito da digoxina	Possivelmente por diminuição da absorção da digoxina	Monitorar diminuição do efeito da digoxina e, se necessário, aumentar a dose
3. Mitomicina	Tem ocorrido broncoespasmo minutos a	Ignorado	Cautela

	horas após administração de alcalóide da vinca em alguns pacientes anteriormente ou concomitantemente tratados com mitomicina		
4. Nifedipina	Aumento da meia-vida da vincristina	Possivelmente por diminuição do transporte da vincristina intracelular	Observar a intensificação do efeito farmacodinâmico da vincristina nos pacientes em terapêutica concomitante
5. Fenitoína	Diminuição das concentrações séricas de fenitoína	Possível diminuição de absorção ou aumento do metabolismo da fenitoína	Monitorar os níveis séricos de fenitoína e ajustar a dose conforme necessário

VINOELBINA

Droga	Ação	Mecanismo	Conduta
1. Mitomicina	Uso prévio ou simultâneo relacionado à aguda "falta de ar" e broncoespasmo severo. Pode ocorrer em alguns minutos ou várias horas após administração de vimblastina.	Ignorado	Cautela
2. Cisplatina	Maior incidência de granulocitopenia.	-	-
3. Fenitoína	Diminuição das concentrações séricas de fenitoína	Possível diminuição de absorção ou aumento do metabolismo da fenitoína	Monitorar os níveis séricos de fenitoína e ajustar a dose conforme necessário

Após o estudo detalhado da Interação Medicamentosa de todas as drogas acima descritas, podemos observar o poder que o fármaco tem quando interage com o nosso organismo ou mesmo com outros fármacos. Descrevi com detalhes a ação, o mecanismo e conduta de cada droga. Se ela age de maneira maléfica ou benéfica, e como se comporta o mecanismo de acordo com essa reação, e por fim qual a conduta que deve ser utilizada com cada medicamento.

CONCLUSÃO

Deve-se ter bastante cuidado ao se tratar de interação medicamentosa, pois esta se não for realizada por profissionais responsáveis pode ser de serio risco a saúde do paciente, pois as interações podem ser classificadas como benéficas e malélicas, podendo o segundo caso levar o paciente a morte.

REFERÊNCIAS

1. BARROS, Ivo Monteiro de. **Biossegurança em Quimioterapia antineoplásica**. Disponível em: <http://www.biossegurancahospitalar.com.br/pagina1.php?id_informe=10&id_texto=27>. Acessado em: 07 Abr. 2007.
2. MENEZES, Fabiana Gatti. **Fatores relacionados à prescrição médica de antibióticos em farmácia pública da região oeste da cidade de São Paulo**. Disponível em: <http://www.abrasco.org.br/cienciaesaudecoletiva/artigos/artigo_int.php?id_artigo=397>. Acessado em: 07 Abr. 2007.
3. **Antineoplásicos - Alcalóides da Vinca**. Disponível em: <http://www.ff.up.pt/toxicologia/monografias/ano0506/alcvinca/alcvinca_ficheiros/page0002.htm>. Acessado em: 08 Abr. 2007.
4. **Capítulo 166 - Tratamento do Câncer**. Disponível em: <http://www.msd-brazil.com/msdbrazil/patients/manual_Merck/mm_sec15_166.html>. Acessado em: 08 Abr. 2007.
5. **16. Medicamentos Antineoplásicos e Imunomoduladores / 16.1. Citotóxicos / 16.1.7. Citotóxicos que interferem com a tubulina**. Disponível em: <<http://www.infarmed.pt/prontuario/navegavalores.php?id=462>>. Acessado em: 08 Abr. 2007.
6. MAFRA, Luís; RODRIGUES, Ana. **Vimblastina**. Disponível em: <<http://www.dq.fct.unl.pt/goa/bpn2002/vimblastina/vinblastine.htm>>. Acessado em: 08 Abr. 2007.
7. LACY, C. F.; ARMSTRONG, L. L.; GOLDMAN, M. P., LANCE, L. L. **Drug information handbook**. 7 ed. Lexi-Comp Inc., 1999
8. Instituto Nacional do Câncer. **Quimioterapia**. Disponível em: <http://www.inca.gov.br/conteudo_view.asp?ID=101> Acesso em: 26 Nov 2006.
9. Sociedade Brasileira de Farmacêuticos Oncologistas. **Manual de drogas Antineoplásicas** Disponível em: <www.sobrafo.org.br> Acesso em: 10 Nov 2006.