

Sara Cristina da Costa Oliveira

**Farmacocinética dos Inibidores das
Proteínas Tirosina-Cinases e sua
Modulação Terapêutica**

Universidade Fernando Pessoa

Porto, 2014

Sara Cristina da Costa Oliveira

**Farmacocinética dos Inibidores das
Proteínas Tirosina-Cinases e sua
Modulação Terapêutica**

Universidade Fernando Pessoa

Porto, 2014

Sara Cristina da Costa Oliveira

Farmacocinética dos Inibidores das Proteínas Tirosina-Cinases e sua Modulação Terapêutica

Assinatura

Trabalho apresentado à Universidade Fernando Pessoa como parte dos requisitos para
obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

Abreviaturas

ABCB1: gene que codifica P-gp

ABCG2: gene que codifica BCRP

AGP: α 1-glicoproteína

AUC: área sob a curva

ATP: adenosina trifosfato

BCR-ABL: *Breakpoint Cluster Region-Abelson Leukaemia*

BCRP: *breast cancer resistant protein*

CCR: carcinoma celular renal

Cmax: concentração plasmática máxima

CYP: citocromo

EGFR: *endothelial growth factor receptor*

FGFR: *fibroblast growth factor receptor*

FMO-3: *flavin containing mono-oxygenase 3*

GISTs: tumores estromais gastro-intestinais

HER2: *herceptin refractory positive breast cancer*

IL-2: interleucina-2

IFN- α : interferão- α

KIT: *stem cell factor receptor*

LLA: leucemia linfoblástica aguda

LMC: leucemia mielóide crónica

MRP1: *multi-drug resistance protein 1*

NDI: N-desmetil imatinib

NSCL: *non-small cell lung cancer*

OCT1: *polyspecific organic cation transporter 1*

PDGFRA: *platelet-derived growth factor receptor- α*

P-gp: *P-glycoprotein*

Ph: *Philadelphia*

SRC: família das proteínas tirosina-cinases não receptoras (responsável por sarcomas)

TKIs: inibidores das proteínas tirosina-cinases

UGT: uridina difosfato-glucuronosiltransferase

VEGFR: *vascular endothelial growth factor receptor*

Sumário

A desregulação da actividade das proteínas tirosina-cinases está na base do desenvolvimento de algumas doenças oncológicas. O exemplo melhor documentado é o da actividade desregulada da tirosina-cinase BCR-ABL (*Breakpoint Cluster Region-Abelson Leukaemia*) originada da translocação cromossómica t(9;22), a qual é responsável pela apresentação fenotípica da leucemia mielóide crónica (LMC) (Martinelli et al., 2005). O conhecimento deste fenómeno celular desencadeou o desenvolvimento de fármacos direccionados especificamente para este tipo de oncogenes. O primeiro fármaco inibidor da actividade da oncoproteína BCR-ABL a ser utilizado na prática clínica foi o mesilato de imatinib, introduzido em Maio de 2001, para o tratamento da LMC, o qual continua a ser a primeira de linha de tratamento de todos os pacientes recém-diagnosticados de LMC (Duckett and Cameron, 2010). Com o aparecimento de casos de resistência e intolerância ao mesilato de imatinib, foram desenvolvidos, testados e aprovados novos fármacos. Outros fármacos foram desenvolvidos para inibir famílias de cinases responsáveis por outras neoplasias. Tratam-se de fármacos recentes na prática clínica, sendo fundamental acelerar o conhecimento aprofundado da sua farmacocinética. Pela compreensão adequada do perfil farmacocinético dos TKIs (inibidores das proteínas tirosina-cinases), os factores influenciadores da exposição a estes fármacos poderão ser reconhecidos, permitindo impedir a sua sub e sobreexposição terapêutica (van Erp et al., 2009).

De uma forma resumida, os TKIs apresentam as seguintes características gerais: actuam especificamente em várias famílias proteicas tirosina-cinases mutadas e/ou sobreexpressas nos tecidos cancerígenos, alcançam os seus níveis plasmáticos relativamente rápido, apresentam distribuição extensa, estabelecem forte ligação proteica, são metabolizados primariamente pela CYP3A4 (citocromo P3A4) e são predominantemente excretados nas fezes. Utilizam transporte mediado por transportadores membranares específicos, tanto durante o processo de absorção, como para alcançar o interior celular, variando na sua intensidade e no tipo de transportadores de acordo com a natureza físico-química do TKI. Alguns deles inibem as enzimas responsáveis pela sua própria metabolização e os transportadores membranares responsáveis pela sua própria permeabilidade intracelular e extracelular. Algumas interacções entre fármacos estão bem estudadas e fundamentadas, sendo a maior parte delas comum a todos os TKIs (van Erp et al., 2009).

Abstract

Uncontrolled activity of tyrosine kinases proteins leads to development of some oncological diseases. The best documented example is the uncontrolled tyrosine kinase activity BCR-ABL (breakpoint cluster Region-Abelson Leukaemia) from the chromosomal translocation t(9; 22), which is responsible for the chronic myeloid leukemia (CML) phenotypic presentation (Martinelli et al., 2005). The knowledge of this cellular phenomenon triggered the development of drugs targeted specifically for this type of oncogenes. The first drug inhibiting the activity of BCR-ABL oncoprotein used in clinical practice, imatinib mesylate, was introduced in May 2001 for the treatment of CML, which remains the first-line treatment of all patients newly diagnosed CML (Duckett and Cameron, 2010). With the emergence of cases of resistance or intolerance to imatinib mesylate, it has been developed, tested and approved new drugs. Other drugs have been developed to inhibit families of kinases responsible for other cancers. These are newer drugs in clinical practice and it is central accelerate thorough knowledge of its pharmacokinetics. For proper understanding of the pharmacokinetic profile of TKIs (inhibitors of tyrosine protein kinases), the factors influencing exposure to these drugs may be recognized, allowing prevent their sub-therapeutic and overexposure (van Erp et al., 2009).

Summarizing, TKIs have the following general characteristics: they act specifically in several protein families mutated tyrosine kinases in cancerous tissues, they reach their plasma levels relatively fast, they exhibit extensive distribution, they establish strong protein binding, they are metabolized primarily by CYP3A4 (cytochrome P3A4) and they are predominantly excreted in the feces. They are carried by specific membrane transport, both during the process of absorption as to reach the cell cytoplasm, ranging in intensity and type of the carriers according to the physico-chemical nature of the TKI. Some of them inhibit the enzymes responsible for their own metabolism and the membrane carriers responsible for their own intracellular and extracellular permeability. Some drug interactions are well researched and substantiated, and most of them are common to all TKIs (van Erp et al., 2009).

Índice

I.	Introdução.....	10
II.	Inibidores das Proteínas Tirosina-Cinases em resposta a desequilíbrios celulares .	13
1.	Leucemia mielóide crónica (LMC)	13
2.	Leucemia linfoblástica aguda (LLA)	14
3.	Tumores estromais gastro-intestinais (GISTs).....	14
4.	Actividade desregulada das proteínas tirosina-cinases	15
III.	Alvos celulares dos Inibidores das Proteínas Tirosina-Cinases.....	17
1.	Imatinib.....	17
2.	Dasatinib	19
3.	Nilotinib	20
4.	Gefitinib	21
5.	Erlotinib	21
6.	Lapatinib	22
7.	Sorafenib.....	22
8.	Sunitinib.....	23
IV.	Farmacocinética dos Inibidores das Proteínas Tirosina-Cinases	24
1.	Farmacocinética do imatinib.....	24
2.	Farmacocinética do dasatinib.....	27
3.	Farmacocinética do nilotinib	30
4.	Farmacocinética do gefitinib	34
5.	Farmacocinética do erlotinib	36
6.	Farmacocinética do lapatinib	38
7.	Farmacocinética do sorafenib	39
8.	Farmacocinética do sunitinib	41
V.	Análise Comparativa do Comportamento Farmacocinético dos vários Inibidores das Proteínas Tirosina-Cinases	43
VI.	Modulação da Farmacocinética na Terapêutica.....	53
VII.	Conclusão	59
VIII.	Referências bibliográficas	61

Índice de Figuras

Figura 1: Cascata sinalizadora mediada pelas tirosina-cinases	16
Figura 2: Sinalização celular proveniente de BCR-ABL.....	16
Figura 3: Estrutura Química do Imatinib	17
Figura 4: Inibição de BCR-ABL por Imatinib	18
Figura 5: Estrutura Química do Dasatinib.....	19
Figura 6: Estrutura Química do Nilotinib	20
Figura 7: Estrutura Química do Gefitinib	21
Figura 8: Estrutura Química de Erlotinib	21
Figura 9: Estrutura Química de Lapatinib.....	22
Figura 10: Estrutura Química de Sorafenib.....	22
Figura 11: Estrutura Química de Sunitinib	23

Índice de Equações

Equação 1: Biodisponibilidade	55
Equação 2: Volume de distribuição	56
Equação 3: Depuração.....	56
Equação 4: Taxa de eliminação de primeira ordem.....	56
Equação 5: Contribuição de um órgão para a depuração de um fármaco	57
Equação 6: Tempo de semi-vida.....	57
Equação 7: Concentração plasmática de fármaco no estado de eq. dinâmico	57
Equação 8: Dose de carga	57
Equação 9: Dose de manutenção	58

Índice de Tabelas

Tabela 1: Características farmacocinéticas dos TKIs	52
---	----

I. Introdução

Este trabalho pretende apresentar uma revisão bibliográfica actualizada e completa acerca do estado da arte da farmacocinética de um grupo de fármacos utilizados no tratamento oncológico, os TKIs (inibidores das proteínas tirosina-cinases). Foram pesquisados vários artigos científicos utilizando o banco de dados Pubmed e foi utilizado o programa Endnote para organizar a bibliografia de interesse para o trabalho.

Os TKIs nasceram do conhecimento da biologia celular: a fosforilação proteica, catalisada por proteínas cinases e revertida por proteínas fosfatases, faz parte de um complexo mecanismo de sinalização intracelular essencial para o controlo de diversos processos celulares. A regulação deficiente em alguma das etapas da cascata sinalizadora é responsável pelo desencadeamento de processos neoplásicos. A inibição de cinases responsáveis pela desadequada sinalização celular, por pequenas moléculas farmacológicas, tem sido eficaz na terapia oncológica. Elas inibem a actividade das oncoproteínas por evitarem a ligação da molécula de ATP (adenosina trifosfato) aos seus locais de ligação, não havendo propagação do sinal que originaria uma resposta celular (Duckett and Cameron, 2010).

Devido ao seu sucesso terapêutico, novos TKIs têm sido desenhados, estudados e aprovados ao longo dos últimos anos, tornando-se necessário um conhecimento mais aprofundado do seu comportamento no organismo humano com vários factores ambientais a divergir, para se actuar de forma a maximizar os efeitos terapêuticos destes fármacos e a minimizar os seus efeitos prejudiciais. As vias de administração, a formulação galénica do medicamento, as doses, o intervalo entre administrações, os requisitos comportamentais do doente oncológico enquanto está submetido a este tipo de terapia, a administração concomitante de vários fármacos, entre outros factores, podem ser alvo de modificação ou ajustes, com o objectivo de melhorar a farmacocinética destes fármacos, alcançando-se um maior controlo da doença oncológica, com o consequente aumento da taxa de sobrevivência e/ou prolongamento dos anos de vida do doente.

A farmacocinética é a área da farmacologia que se ocupa de estudar o destino dos fármacos no organismo (Storpiertis et al., 2011), tratando-se de uma disciplina científica

fundamental no apoio ao estabelecimento de um regime terapêutico adequado e à manutenção adequada desse mesmo regime (Dhillon and Gill, 2006). Depois de ter sido escolhido o fármaco para determinada condição clínica, é necessário a intervenção da Farmacocinética Clínica para se estabelecer a via de administração, a dose, a frequência da administração e a duração do tratamento. Posteriormente à definição do regime terapêutico, é importante proceder à monitorização desse regime terapêutico e, se necessário, efectuar alterações que conduzam a um maior controlo da doença e à minimização dos efeitos secundários e tóxicos. Os processos farmacocinéticos de absorção, distribuição, metabolismo e excreção são avaliados através da determinação das concentrações do fármaco no organismo ao longo do tempo. As concentrações do fármaco são normalmente avaliadas no soro ou plasma, mas também são utilizados outros fluídos como a saliva ou o líquido cefalo-raquidiano, e assume-se que estas estarão em equilíbrio com as concentrações de fármaco nos locais onde irão exercer a sua actividade farmacológica (receptores). A farmacocinética recorre a modelos matemáticos para descrever e prever as concentrações de fármaco em vários fluídos do organismo e as suas alterações sofridas no decorrer do tempo. Recorre também a algumas técnicas para representar o comportamento farmacocinético do fármaco, sendo a mais utilizada a que retrata o organismo como um conjunto de compartimentos entre os quais o fármaco se move e no qual ocorre a eliminação. A passagem do fármaco entre compartimentos é representada por leis constantes (Dhillon and Gill, 2006; Storpirtis et al., 2011).

A revisão bibliográfica foi baseada na leitura e avaliação de vários artigos científicos publicados entre 2007 e 2014, através do motor de busca Pubmed, utilizando as keywords: “*tyrosine kinase inhibitors*”, “*Philadelphia chromosome-positive*”, “*acute lymphoblastic leukemia*”, “*chronic myelogenous leukemia*”, “*pharmacokinetics of tyrosine kinase inhibitors*”, “*imatinib*”, “*dasatinib*”, “*nilotinib*”, “*gefitinib*”, “*erlotinib*”, “*lapatinib*”, “*sorafenib*”, “*sunitinib*”; de algumas páginas da internet, através do motor de busca Google, utilizando as keywords: “*Basic Pharmacokinetics*”, “Farmacocinética Clínica”, “*European Medicines Agency*”; e dois livros: Manual de Medicina *Harrison* e Livro Farmacologia de *D. E. Golan*; com os objectivos de: 1) conhecer a informação sobre a farmacocinética dos TKIs existente até hoje; 2) avaliar toda essa informação, apresentando uma discussão pertinente acerca do tema; 3) sugerir novos estudos que completem a informação existente que ainda não esteja consistente; 4)

mostrar o contributo da farmacocinética na prática clínica, assim como o contributo do Farmacêutico Clínico.

O trabalho e a consequente pesquisa bibliográfica foram finalizados a 15 de Julho de 2014.

De uma forma resumida, os TKIs apresentam as seguintes características farmacocinéticas gerais: actuam especificamente em várias famílias proteicas tirosina-cinases mutadas e/ou sobreexpressas nos tecidos cancerígenos, alcançam os seus níveis plasmáticos relativamente rápido, apresentam distribuição extensa, estabelecem forte ligação proteica, são metabolizados primariamente pela CYP3A4 (citocromo P3A4) e são predominantemente excretados nas fezes. Utilizam transporte mediado por transportadores membranares específicos, tanto durante o processo de absorção, como para alcançar o interior celular, variando na sua intensidade e no tipo de transportadores de acordo com a natureza físico-química do TKI. Alguns deles inibem as enzimas responsáveis pela sua própria metabolização e os transportadores membranares responsáveis pela sua permeabilidade intracelular ou extracelular. Algumas interacções entre fármacos estão bem estudadas e fundamentadas, sendo a maior parte delas comum a todos os TKIs (van Erp et al., 2009).

II. Inibidores das Proteínas Tirosina-Cinases em resposta a desequilíbrios celulares

Nos últimos 30 anos, foram adquiridos conhecimentos ao nível da biologia celular e molecular, os quais foram fundamentais para a compreensão etiológica de patologias como a LMC (leucemia mielóide crónica), com a consequente possibilidade de desenvolver terapias moleculares que actuem especificamente nos alvos responsáveis pelo desenvolvimento da doença (Martinelli et al., 2005).

1. Leucemia mielóide crónica (LMC)

É importante a descrição breve desta neoplasia, uma vez que foi ela a responsável pelo surgimento do primeiro fármaco inibidor da tirosina-cinase e, ainda hoje, é das neoplasias que mais beneficia com este tipo de tratamento sendo, por isso, várias vezes referenciada no trabalho.

A LMC é uma neoplasia maligna clonal mieloproliferativa, geralmente caracterizada por esplenomegalia e produção de um número aumentado de granulócitos. A evolução natural da LMC é constituída por três fases: fase inicial crónica (estadio progressivo relativamente lento, caracterizado por células leucémicas bem diferenciadas); fase intermédia acelerada (caracterizada por descontrolo na contagem dos leucócitos e um aumento do número de blastos imaturos no sangue periférico); fase terminal blástica (caracterizada por citopenias, infecções, hemorragias, descompensação orgânica e morte), sendo a sua taxa de progressão variável (Kasper, et al., 2006, Jabbour et al., 2011).

A sobrevida global é, em média, de 4 anos após o diagnóstico (Kasper, et al., 2006). Se deixada sem tratamento, a LMC progride rapidamente para uma fase acelerada e, no espaço de 1 ano, progride para a fase blástica. Nesta fase, a sobrevivência varia entre, somente, 3 meses a 1 ano (Fausel, 2007; Jabbour et al., 2011).

Surgem cerca de 4000 casos por ano de LMC (Kasper, et al., 2006), representados por cerca de 15-20% de novos casos diagnosticados de leucemia em adultos (Comert et al., 2013). A maior parte dos doentes de LMC (cerca de 90%) são diagnosticados na fase crónica da doença (Jabbour et al., 2011) mas, devido à instabilidade genómica da LMC,

a doença progride para uma fase acelerada e, posteriormente, para uma fase terminal blástica (Comert et al., 2013).

Mais de 90% dos doentes apresenta uma translocação recíproca entre os cromossomas 9 e 22, originando o cromossoma conhecido por *Philadelphia* (Ph), e o seu consequente produto génico de fusão BCR-ABL (*Breakpoint Cluster Region-Abelson Leukaemia*). Esta anomalia cromossómica aparece em todas as células derivadas da medula óssea, excepto nas células T (Martinelli et al., 2005; Kasper, et al., 2006). O oncogene BCR-ABL codifica uma proteína quimérica, a 210 kD BCR-ABL, a qual incorpora um domínio activo tirosina-cinase ABL responsável pela transformação maligna da LMC (Comert et al., 2013).

2. Leucemia linfoblástica aguda (LLA)

A LLA é uma neoplasia hematológica resultante da proliferação e expansão de precursores linfóides monoclonais da medula óssea, sangue e outros órgãos. O cromossoma Ph é a alteração citogenética mais frequentemente encontrada em adultos com LLA (15% a 30% dos pacientes). Estes pacientes apresentam alto risco de desenvolver leucemia do sistema nervoso central (Ravandi, 2011).

3. Tumores estromais gastro-intestinais (GISTs)

Os TKIs vieram revolucionar, também, o tratamento dos GISTs, os quais representam os tumores mesenquimais mais frequentes do tracto gastro-intestinal. A maior parte dos GISTs (cerca de 90%) devem-se a mutações nos receptores KIT (*stem cell factor receptor*) ou PDGFRA (*platelet-derived growth factor receptor- α*) das tirosina-cinases, originando uma sinalização descoordenada através destes dois receptores (Demetri et al., 2009).

A cirurgia era a única forma de tratar a GIST primária localizada; o surgimento do imatinib transformou o prognóstico de GIST avançado ou metastizado, o qual era uma neoplasia intratável com uma curta esperança de vida, em uma condição clínica tratável,

com benefícios a longo prazo na sobrevivência do paciente e na sua qualidade de vida (Blay and Demetri, 2011).

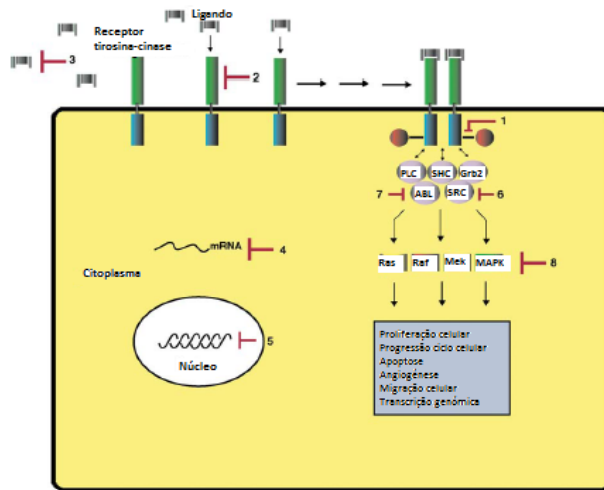
4. Actividade desregulada das proteínas tirosina-cinases

As proteínas tirosina-cinases participam na transdução do sinal, intracelularmente, através da fosforilação de substratos proteicos, como por exemplo de enzimas, controlando diversos processos que ocorrem a nível celular, como a proliferação das células, a sua diferenciação, mobilidade, sobrevivência e morte celular. Exemplos de proteínas tirosina-cinases são: MAPK, MEK, Erk, PI3K, Akt (Martinelli et al., 2005).

A actividade desregulada da tirosina-cinase BCR-ABL originada da translocação cromossómica t(9;22), responsável pela apresentação fenotípica da LMC, exerce o seu efeito oncogénico, essencialmente, pela estimulação da proliferação celular, inibição da apoptose e alteração da adesão celular ao estroma da medula óssea. Activa, ainda, várias cascatas sinalizadoras, incluindo a activação de membros da família SRC-cinase, como Lyn e Hck. Hck e Lyn estão expressos e activos em doentes de LMC em crise blástica e a sua expressão aumentada está correlacionada com a progressão da doença e com a resistência ao imatinib (um dos fármacos inibidores das tirosina-cinases) em alguns doentes (Martinelli et al., 2005).

A família cinática SRC, tal como BCR-ABL, modula a transdução de sinal através da fosforilação de resíduos tirosínicos de moléculas tais como: EGFR, PDGFRA, FGFR (*fibroblast growth factor receptor*) e VEGFR. Cinases SRC apresentam actividades oncogénicas em linhas celulares cancerígenas de tumores que envolvem o cólon, mama, pâncreas, pulmão e cérebro (Steinberg, 2007).

Fármacos com dupla actividade inibitória sobre cinases, tanto ABL como SRC, poderão surtir maior acção terapêutica da LMC em doentes Ph⁺ e noutras neoplasias (Martinelli et al., 2005).



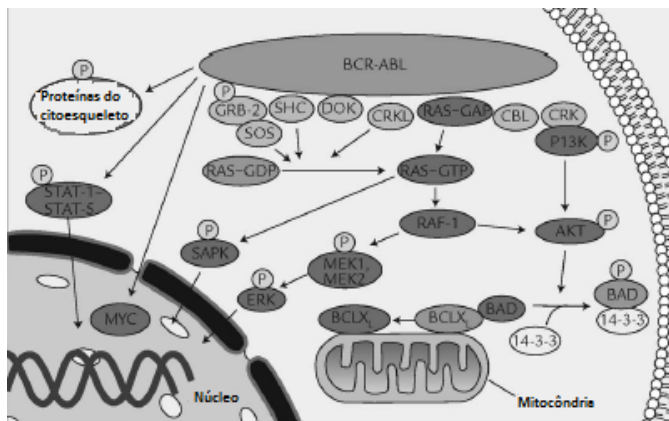
Cascata sinalizadora mediada pelas proteínas tirosina-cinases.

Os ligandos (ex: EGF) ligam-se ao domínio extracelular do receptor apropriado resultando na dimerização, o que origina a activação da tirosina-cinase citoplasmática e a fosforilação dos resíduos tirosínicos C-terminais. Os resíduos tirosínicos fosforilados permitem o reconhecimento e recrutamento de proteínas específicas sinalizadoras que, por sua vez, modulam diversas respostas celulares: proliferação celular, progressão do ciclo celular, apoptose, angiogênese, migração celular e transcrição genômica. Assim, existem diversos alvos para potenciais acções inibitórias de fármacos.

Legenda:

1: inibidores de domínios das tirosina-cinases; 2: bloqueadores de receptores das tirosina-cinases; 3: moduladores de ligandos; 4: interferência no RNA e tecnologia anti-sense; 5: estratégia terapêutica ao nível do genoma; 6: inibidores das tirosina-cinases da família Src; 7: inibidores das tirosina-cinases da família BCR-ABL; 8: inibidores de outras proteínas sinalizadoras (das fases seguintes).

FIGURA 1: CASCATA SINALIZADORA MEDIADA PELAS TIROSINA-CINASES (ADAPTADA DE MADHUSUDAN AND GANESAN, 2004)



Cascata sinalizadora sob a influência da proteína tirosina-cinase BCR-ABL

Nilotinib liga-se à configuração inactiva da ABL prevenindo a fosforilação tirosínica de proteínas envolvidas na transdução do sinal de BCR-ABL.

Legenda:

AKT: proteína-cinase que inactiva BAD (família proteica envolvida na resposta pós-apoptose) por fosforilação; BCLX: família proteica anti-apoptose; CBL, CRK, CT10, DOK, MAPK, MEK: proteínas com várias funções na transdução do sinal; ERK: receptor extracelular cinético (transmite o sinal da superfície celular para o núcleo); GDP, GTP: guanosinas di e tri-fosfato; GRB-2: proteína que se liga ao receptor do factor de crescimento; MYC: factor proteico que activa a transcrição de genes associados ao crescimento; P: fosforilação; PI3K: fosfatidilinositol 3-cinase; RAF-1: proteína que activa MAPK por fosforilação; RAS: proteína estabelecadora de ligação com fosfato envolvida na transdução do sinal; SAPK: proteína-cinase activada pelo stress; SHC: proteína homóloga de Src; SOS: factor que quebra ligação de GDP com RAS; STAT: transdutor de sinal e activador da transcrição.

FIGURA 2: SINALIZAÇÃO CELULAR PROVENIENTE DE BCR-ABL (ADAPTADA DE DEREMER ET AL., 2008)

III. Alvos celulares dos Inibidores das Proteínas Tirosina-Cinases

Os inibidores específicos das proteínas tirosina-cinases são fármacos usados para inibir o crescimento maligno das células que é desencadeado por uma proteína tirosina-cinase. O primeiro fármaco deste grupo a surgir foi o mesilato de imatinib (Martinelli et al., 2005).

1. Imatinib

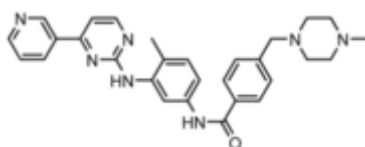


FIGURA 3: ESTRUTURA QUÍMICA DO IMATINIB

(ADAPTADO DE DUCKETT AND CAMERON, 2010)

O mesilato de imatinib foi o primeiro TKI a ser aprovado pela FDA (*Food and Drug Administration*), em Maio de 2001 (Duckett and Cameron, 2010). Poucos meses depois, em 7 de Novembro de 2001, a Comissão Europeia concedeu a Autorização de Introdução no Mercado, válida para toda a União Europeia, para o medicamento Glivec (The European Medicines Agency Page).

Trata-se de uma pequena molécula inibidora da proteína tirosina-cinase BCR-ABL e das proteínas cinases KIT e PDGFRA (Fausel, 2007; Duckett and Cameron, 2010; Kralj et al., 2014). Actua competindo com a molécula de ATP para a ligação à proteína tirosina-cinase BCR-ABL. Na ausência de ATP, BCR-ABL não está apta para activar a cascata sinalizadora. Assim, as moléculas efectoras que dão continuidade à propagação do sinal para originar, em última fase, a proliferação de glóbulos brancos, não são activadas (há bloqueio na propagação do sinal) (Fausel, 2007; Duckett and Cameron, 2010).

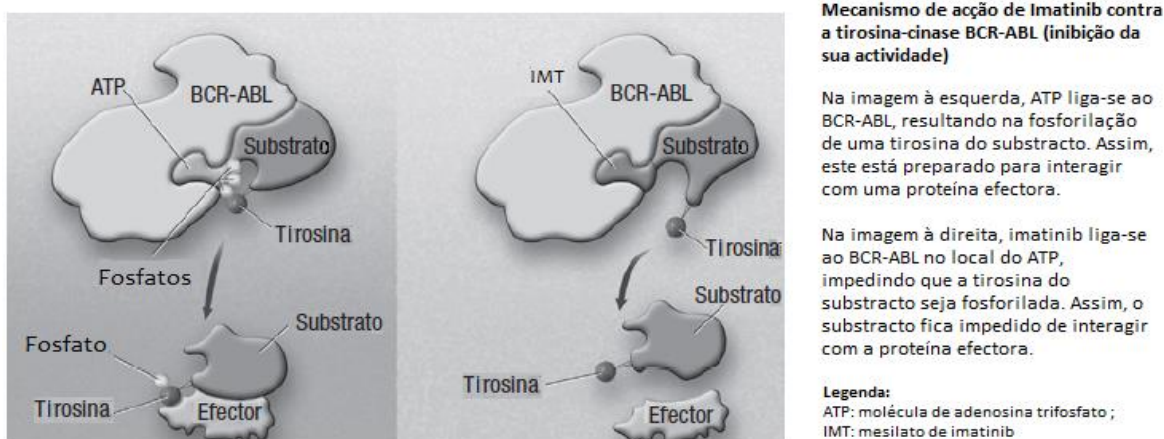


FIGURA 4: INIBIÇÃO DE BCR-ABL POR IMATINIB (ADAPTADO DE FAUSEL, 2007)

Ao inibir as cinases KIT e PDGFRA, o imatinib é também útil no tratamento de doenças mieloproliferativas associadas com rearranjos do gene PDGFRA e em GISTs KIT+ (Duckett and Cameron, 2010; Trent and Molimard, 2011), tendo expandido as suas indicações terapêuticas em Abril de 2003 (van Erp et al., 2009). O imatinib demonstrou eficácia na terapia de GISTs cirurgicamente incuráveis, com mais de 80% de controlo tumoral e uma sobrevivência média de 5 anos. No entanto, alguns pacientes (5-14%) apresentam resistência primária ao imatinib nos primeiros 6 meses de tratamento e os restantes pacientes apresentam resistência secundária após 2 anos de tratamento (Demetri et al., 2009).

Mais de dez anos de experiência com o imatinib estabeleceram que este se trata de um fármaco seguro, fácil de administrar e bem tolerado (Martinelli et al., 2005) sendo, por isso, ainda hoje o fármaco de primeiro recurso no tratamento de LMC (Duckett and Cameron, 2010), apesar do desenvolvimento de outros fármacos mais potentes. É administrado por via oral, em dose recomendadas que variam entre 400mg e 800mg por dia, na LMC e GIST (Kralj et al., 2014).

No entanto, desde cedo, este fármaco apresentou algum nível de resistência por parte dos doentes. A resistência tem sido observada num grande número de doentes que se encontram em estados mais avançados da doença. Os dois mecanismos de resistência ao imatinib mais importantes são: 1) sobre-expressão de BCR-ABL (principalmente por amplificação genómica) e mutações em domínios activos do BCR-ABL, evitando o

correcto contacto do fármaco com a oncoproteína; 2) transição de BCR-ABL para uma conformação incompatível com o fármaco (Martinelli et al., 2005; Jabbour et al., 2013).

As formas de ultrapassar a resistência ao imatinib são: 1) aumento da dose do fármaco; 2) combinação de imatinib com outros fármacos anticancerígenos, os quais podem, por sua vez ser: inibidores alternativos da oncoproteína BCR-ABL, inibidores de cinases da família SRC ou inibidores de cinases descendentes da oncoproteína BCR-ABL (fases seguintes da cascata sinalizadora) (Martinelli et al., 2005; Duckett and Cameron, 2010) .

Uma vez que BCR-ABL activa uma cascata de factores sinalizadores, estes factores são potenciais alvos para a intervenção de fármacos inibidores, quando a inibição de BCR-ABL é insuficiente. Por exemplo, a activação de Ras pelo BCR-ABL activa a cascata MAP cinase (Ras está representado nas figuras 1 e 2). O sinergismo entre inibidores de MAP cinase e imatinib demonstrou efeito terapêutico maior. Alguns TKIs posteriores ao imatinib foram desenhados para inibir ciclos seguintes da transdução do sinal proveniente do BCR-ABL (Martinelli et al., 2005).

2. Dasatinib

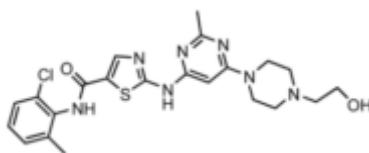


FIGURA 5: ESTRUTURA QUÍMICA DO DASATINIB

(ADAPTADO DE DUCKETT AND CAMERON, 2010)

Dasatinib é um fármaco de 2ª geração, aprovado pela Comissão Europeia em 20 de Novembro de 2006 (The European Medicines Agency Page, Duckett and Cameron, 2010).

É um inibidor das tirosina-cinases BCR-ABL e SRC (Steinberg, 2007; Kamath et al., 2008; Duckett and Cameron, 2010; Takahashi et al., 2012) para tratamento de pacientes de LMC nas várias fases e de ALL Ph+, resistentes ou intolerantes a outras terapias prévias, incluindo à terapia com imatinib (Steinberg, 2007; Kamath et al.; 2008, Ravandi,

2011). A dose diária inicial recomendada é de 140mg, administrada duas vezes ao dia, em jejum, estando disponível em comprimidos de 20mg, 50mg e 70mg (Steinberg, 2007).

In vitro, dasatinib inibe a cinase BCR-ABL de forma mais potente do que o imatinib (Duckett and Cameron, 2010; Ravandi, 2011; Takahashi et al., 2012) e apresenta actividade contra todas as mutações de BCR-ABL resistentes ao imatinib, com excepção da mutação T315I (Duckett and Cameron, 2010; Takahashi et al., 2012).

Mostrou algum nível de penetração da barreira hemato-encefálica, sendo potencialmente eficaz no tratamento do sistema nervoso central (Ravandi, 2011).

Apresentou boa actividade inibidora, em estudos de fase II, em pacientes de ALL Ph+ resistentes ou intolerantes ao imatinib (Takahashi et al., 2012).

3. Nilotinib

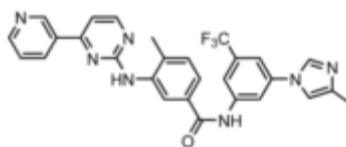


FIGURA 6: ESTRUTURA QUÍMICA DO NILOTINIB

(ADAPTADO DE DUCKETT AND CAMERON, 2010)

O nilotinib é um TKI de 2^a geração, aprovado pela Comissão Europeia em 19 de Novembro de 2007 (The European Medicines Agency Page; Duckett and Cameron, 2010), como tratamento de 1^a e 2^a linhas de pacientes com LMC (Deremer et al., 2008; Trent and Molimard, 2011; Tawbi et al., 2013).

A sua utilização noutras neoplasias, como a GIST, está a ser investigada (Trent and Molimard, 2011; Tawbi et al., 2013). A sua eficácia superior na LMC está demonstrada (Duckett and Cameron, 2010; Tawbi et al., 2013) e os seus bons perfis de actividade antitumoral e de segurança em pacientes com GIST avançado e metastizado também têm sido comprovados (Blay and Demetri, 2011).

Em estudos pré-clínicos, nilotinib mostrou ter actividade contra 32 das 33 mutações em BCR-ABL resistentes ao imatinib (a excepção é a mutação T315I) (Deremer et al., 2008).

O nilotinib liga-se de forma potente e selectiva à oncoproteína de fusão BCR-ABL nos pacientes de LMC, assim como à KIT e à PDGFRA (Demetri et al., 2009; Duckett and Cameron, 2010; Trent and Molimard, 2011), as quais são os promotores oncogénicos centrais para GIST. Estas propriedades de ligação disponibilizam o nilotinib para inibir a proliferação de linhas celulares derivadas de LMC, de forma mais potente do que com imatinib, e preserva semelhante actividade à de imatinib contra KIT e PDGFRA (Blay and Demetri, 2011; Tawbi et al., 2013).

4. Gefitinib

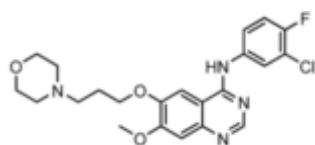


FIGURA 7: ESTRUTURA QUÍMICA DO GEFITINIB

(ADAPTADO DE DUCKETT AND CAMERON, 2010)

O gefitinib é um inibidor reversível da tirosina-cinase receptora EGFR, tendo sido aprovado em 24 de Junho de 2009, pela Comissão Europeia, para pacientes com neoplasia pulmonar NSCL (*non-small cell lung cancer*) que foram refractárias a outros tratamentos quimioterápicos prévios (The European Medicines Agency Page; Duckett and Cameron, 2010). A desregulação na sinalização de EGFR está envolvido na proliferação e manutenção de vários tumores (Duckett and Cameron, 2010).

5. Erlotinib

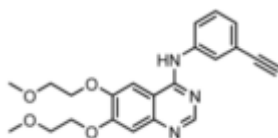


FIGURA 8: ESTRUTURA QUÍMICA DE ERLOTINIB

(ADAPTADO DE DUCKETT AND CAMERON, 2010)

O erlotinib é, tal como o gefitinib, um inibidor reversível da tirosina-cinase receptora EGFR e foi aprovado como tratamento de segunda e terceira linhas para neoplasia pulmonar NSCL. Erlotinib inibe EGFR e bloqueia a autofosforilação em ensaios celulares (Duckett and Cameron, 2010). Foi em 19 de Setembro de 2005, que a Comissão Europeia concedeu a Autorização de Introdução no Mercado, válida para toda a União Europeia, para o medicamento Tarceva (The European Medicines Agency Page).

6. Lapatinib

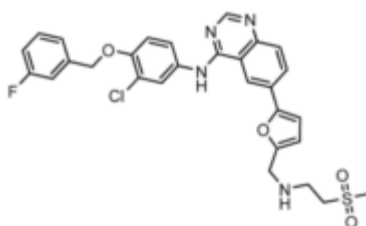


FIGURA 9: ESTRUTURA QUÍMICA DE LAPATINIB

(ADAPTADO DE DUCKETT AND CAMERON, 2010)

Foi em 10 de Junho de 2008, que a Comissão Europeia concedeu a Autorização de Introdução no Mercado condicional, válida para toda a União Europeia, para o medicamento Tyverb. A Autorização de Introdução no Mercado condicional é renovada anualmente (The European Medicines Agency Page). O lapatinib foi aprovado para o tratamento de HER2, inibindo EGFR e HER2. A análise estrutural mostra que o lapatinib se liga ao local de ligação do ATP em EGFR e HER2 induzindo um rearranjo na estrutura terciária proteica (Duckett and Cameron, 2010).

7. Sorafenib

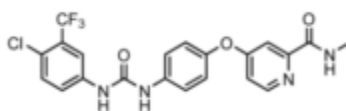


FIGURA 10: ESTRUTURA QUÍMICA DE SORAFENIB

(ADAPTADO DE DUCKETT AND CAMERON, 2010)

O sorafenib foi aprovado em 19 de Julho de 2006, pela Comissão Europeia, para o tratamento de CCR avançado e, mais tarde, para o tratamento do carcinoma hepatocelular irrissecável (The European Medicines Agency Page; Duckett and Cameron, 2010). É um inibidor de amplo espectro de acção, inibindo cinases intracelulares e cinases receptoras das membranas celulares (Duckett and Cameron, 2010).

8. Sunitinib

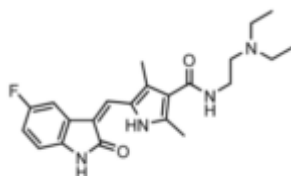


FIGURA 11: ESTRUTURA QUÍMICA DE SUNITINIB

(ADAPTADO DE DUCKETT AND CAMERON, 2010)

Sunitinib é um inibidor de amplo espectro de acção, aprovado pela Comissão Europeia em 19 de Julho de 2006, para o tratamento de CCR (The European Medicines Agency Page). Inibe domínios cináticos de todas as isoformas de PDGFRA e de VEGFR. O IFN- α e a IL-2 eram tratamentos standardizados para CCR antes do sunitinib, com eficácias terapêuticas muito baixas (5-20%). Em estudos de fase II, sunitinib demonstrou resposta terapêutica na ordem dos 40% em pacientes que apresentaram falha terapêutica prévia com IFN- α ou IL-2. Em estudos de fase III, confirmou-se que o sunitinib aumenta a sobrevivência livre de progressão da doença para 11 meses, comparado com 5 meses para o IFN- α (Duckett and Cameron, 2010).

Sunitinib também inibe KIT, sendo utilizado no tratamento de GIST KIT+ resistente a outros tratamentos, incluindo ao tratamento prévio com imatinib (Duckett and Cameron, 2010; Blay and Demetri, 2011). É o único inibidor da tirosina cinase de 2^a geração actualmente aprovado para GIST. Tem demonstrado benefícios clínicos em pacientes cuja doença tem progredido com o imatinib ou que têm apresentado intolerância a este fármaco. No entanto, o sunitinib aumenta o tempo de sobrevivência dos pacientes com GIST apenas para 9 meses e apresenta alta incidência de efeitos adversos (Demetri et al., 2009).

IV. Farmacocinética dos Inibidores das Proteínas Tirosina-Cinases

1. Farmacocinética do imatinib

De acordo com estudos farmacocinéticos e ensaios clínicos, imatinib apresenta excelente absorção oral (cerca de 95%) (Duckett and Cameron, 2010) e atinge a C_{max} (concentração plasmática máxima) 2h após administração oral (van Erp et al., 2009). A absorção não é influenciada pela administração concomitante de alimentos, nem de antiácidos (van Erp et al., 2009). Assim, a sua biodisponibilidade é igualmente alta, cerca de 98%, independentemente da dose (100mg ou 400mg) (van Erp et al., 2009). A terapia a longo-prazo influencia a biodisponibilidade, uma vez que imatinib inibe alguns transportadores de efluxo, como a P-gp (*P-glycoprotein*) e a BCRP (*breast cancer resistant protein*) e algumas enzimas, como a CYP3A4 e a CYP3A5, presentes na mucosa intestinal, responsáveis, respectivamente, pelo seu transporte extracelular e o seu metabolismo (van Erp et al., 2009).

Vários estudos têm demonstrado a interação do imatinib com várias proteínas multi-resistentes: P-gp, BCRP, MRP1 (*multi-drug resistance protein 1*), OCT1 (*polyspecific organic cation transporter 1*). Algumas destas são proteínas de influxo, responsáveis pelo transporte do imatinib para a corrente sanguínea e para o interior das células, como é o caso da OCT1. Outras são de efluxo, transportando o imatinib para o exterior da célula, como é o caso do transportador P-gp. Assim, pacientes que apresentem baixo nível de actividade do transportador OCT1, ou que apresentem sobre-expressão do gene ABCB1 (que codifica o transportador P-gp), apresentarão uma resposta subótima ao tratamento com imatinib uma vez que o fármaco é, por um lado, fracamente transportado para a corrente sanguínea e/ou para o interior celular e, por outro lado, largamente transportado para o exterior celular (Duckett and Cameron, 2010; Kralj et al., 2014). Pacientes que fazem tratamento com imatinib e que apresentem níveis baixos de OCT1, têm pior prognóstico de progressão da doença e de sobrevivência (Duckett and Cameron, 2010). Quanto ao transportador BCRP, há estudos que mostram que o imatinib é um inibidor deste transportador e outros que mostram que é um substrato dele (Kralj et al., 2014).

A P-gp é uma glicoproteína transportadora de efluxo ATP-dependente, resultante do gene ABCB1 e expressa nas células epiteliais do intestino, responsável por restringir a absorção oral de vários compostos por estabelecer ligação com estes, inclusivamente com alguns dos TKIs. Assim, evita que os compostos permeiem as membranas biológicas, o que contribui para a diminuição da sua biodisponibilidade. Por isso é conhecida por ser uma proteína multi-resistente a fármacos (Kamath et al., 2008; Duckett and Cameron, 2010). A BCRP, codificada pelo gene ABCG2, também uma proteína transportadora de efluxo, tem demonstrado estar sobreexpressa em alguns tumores e a sua sobreexpressão está correlacionada com a baixa eficácia do tratamento quimioterápico (Duckett and Cameron, 2010).

Imatinib é extensamente distribuído pelos tecidos e estabelece forte ligação com proteínas plasmáticas, predominantemente com albumina e com AGP (α 1-glicoproteína), apresentando um volume de distribuição de cerca de 435L e um tempo de semi-vida de cerca de 18h (van Erp et al., 2009). A acumulação do imatinib é maior na vesícula biliar e fígado comparada com o plasma e outros tecidos (Duckett and Cameron, 2010). Este fármaco alcança o fluído cerebrospinal em pequena extensão: as concentrações de fármaco no sistema nervoso central são cerca de 100 vezes mais baixos do que as encontradas no plasma, tendo os transportadores de efluxo referidos, P-gp e BCRP, um papel limitante na penetração do fármaco no sistema nervoso central, fundamento este que foi reforçado pela verificação de que a inibição do gene ABCB1 resultou numa penetração de fármaco 2 a 10 vezes superior no sistema nervoso central (van Erp et al., 2009; Duckett and Cameron, 2010).

O metabolismo do imatinib ocorre primariamente no fígado via CYP450, sendo o CYP3A4 a enzima maioritariamente responsável pela sua metabolização e as CYP1A2, CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19 envolvidas em menor grau (van Erp et al., 2009; Duckett and Cameron, 2010; Kralj et al., 2014). CYP1A1, CYP1B1 e FMO-3 (*flavin containing mono-oxygenase 3*) foram identificadas mais recentemente como metabolizadoras do imatinib (van Erp et al., 2009). Apresenta como principal metabolito o N-desmetil imatinib (NDI), igualmente activo contra a tirosina-cinase BCR-ABL (Duckett and Cameron, 2010; Kralj et al., 2014), cujo tempo de semi-vida é mais longo do que o de imatinib, mas está presente em, somente, cerca de 10-15% da quantidade total de fármaco

no estado de equilíbrio dinâmico (van Erp et al., 2009; Duckett and Cameron, 2010). Imatinib é capaz de inibir a actividade metabolizadora das CYP3A4 e CYP2D6, podendo, assim, inibir a sua própria metabolização (van Erp et al., 2009).

O fármaco principal e os seus metabolitos são maioritariamente eliminados nas fezes (van Erp et al., 2009; Kralj et al., 2014). Numa administração única de imatinib, em pacientes saudáveis, 81% da dose foi eliminada através das fezes e urina em 7 dias. 67,8% correspondeu à fracção de fármaco nas fezes (23% correspondente à forma inalterada de imatinib) e 13,2% correspondeu à fracção de fármaco na urina (5% correspondente à forma inalterada de imatinib) (van Erp et al., 2009). De acordo com estes valores, seria de esperar que a clearance do fármaco fosse mais afectada pela disfunção hepática do que pela disfunção renal (van Erp et al., 2009). No entanto, de acordo com alguns estudos, não foi verificada significativa correlação entre as disfunções hepática e renal com a clearance do fármaco, o que sugere que a clearance será influenciada em maior grau por outros factores, como por exemplo, pela sub e sobre-expressão de enzimas metabolizadoras, assim como pela presença ou ausência de determinados tipos de transportadores membranares (Hsyu et al., 2013). Assim, pacientes que apresentem disfunção renal ou hepática não devem evitar a terapia com imatinib, mas sim, iniciar a terapia com doses mais baixas do fármaco (Hsyu et al., 2013).

A eliminação activa do imatinib através da mucosa intestinal é mediada pela actividade sinérgica da OCT1 da membrana basolateral e da actividade da P-gp e da BCRP (Kralj et al., 2014).

A variabilidade interindividual da exposição sistémica do imatinib é elevada, podendo variar entre 40 a 60%, resultando em elevada variabilidade de concentrações plasmáticas de fármaco, originando respostas terapêuticas diferentes (Kralj et al., 2014). Esta variabilidade deve-se ao facto de o imatinib utilizar de forma intensa o transporte activo na sua absorção e eliminação através da mucosa intestinal. Para atingir o interior da célula leucémica, o imatinib utiliza igualmente o transporte activo, por isso, poderão existir várias respostas terapêuticas a este fármaco, de acordo com o grau de actividade e de expressão dos vários transportadores. Esta variabilidade interindividual na

farmacocinética do imatinib poderá ser uma das razões da resistência à terapêutica com este fármaco (Kralj et al., 2014).

As propriedades farmacocinéticas do imatinib são afectadas por agentes que induzam, inibam ou compitam com o CYP3A4. Alterações nos níveis da CYP3A4 por administração de indutores (como por exemplo, a rifampicina) ou de inibidores (como por exemplo, o cetoconazol) da sua actividade, causam alterações na C_{max} do imatinib (Duckett and Cameron, 2010). Com a administração de rifampicina, diminuiu-se a C_{max} e o tempo de semi-vida do imatinib em cerca de 50%. Com a administração de cetoconazol, aumentou-se a AUC (área sob a curva) do imatinib em cerca 40% (Duckett and Cameron, 2010).

De igual forma, imatinib interage com outros fármacos que são concomitantemente administrados para outros fins (Trent and Molimard, 2011).

2. Farmacocinética do dasatinib

Em estudos farmacocinéticos, dasatinib apresentou rápida absorção (Takahashi et al., 2012), tendo sido observada a C_{max} 0,5 – 6 horas após administração oral (Steinberg, 2007; Takahashi et al., 2012); a exposição do dasatinib mostrou variar linearmente e proporcionalmente com a dose, para doses compreendidas entre 15 e 240mg/dia (Steinberg, 2007; Takahashi et al., 2012); mostrou ter volumes de distribuição elevados (maiores do que 3l/Kg) e valores de ligação proteica também elevados (mais de 90%) (Steinberg, 2007; Kamath et al., 2008); o tempo de semi-vida foi de 3 a 5 horas (Steinberg, 2007; Takahashi et al., 2012).

Um estudo mostrou que a biodisponibilidade do dasatinib varia de forma considerável, tendo sido obtidos valores de 14% em ratos e de 34% em cães (Kamath et al., 2008). A biodisponibilidade oral incompleta deve-se à incompleta absorção e à elevada taxa de efeito de primeira-passagem (Kamath et al., 2008). Administrado após uma refeição de alto teor em gordura, AUC aumentou apenas cerca de 14% (Steinberg, 2007).

Dasatinib é extensamente metabolizado pela CYP3A4 (Kamath et al., 2008; Duckett and Cameron, 2010), juntamente com a contribuição de FMO-3 e da uridina difosfatoglucuronosiltransferase (UGT), originando um metabolito activo que é equivalente ao dasatinib mas que representa somente 5% da AUC do dasatinib, não desempenhando actividade terapêutica significativa (Steinberg, 2007; Duckett and Cameron, 2010). O metabolismo oxidativo é o fenómeno maioritariamente responsável pela clearance do dasatinib (Kamath et al., 2008). A oxidação do dasatinib pela CYP3A4 origina dois compostos intremediários reactivos capazes de formar ligações covalentes com biomoléculas. Intermediários reactivos similares foram gerados também pelos fármacos gefitinib e erlotinib (Duckett and Cameron, 2010).

Dasatinib apresenta alguma actividade inibitória sobre CYP3A4, originando uma potencial diminuição da clearance de outros fármacos metabolizados por esta isoenzima (Steinberg, 2007). De igual forma, inibidores e indutores desta isoenzima interferem com a farmacocinética de dasatinib. A co-administração de indutores de CYP3A4 podem diminuir até 80% da exposição de dasatinib (Steinberg, 2007). Segundo um estudo, com a administração concomitante da rifampicina 600mg 8 dias, a sua C_{max} e a sua AUC diminuíram 81% e 82%, respectivamente (Duckett and Cameron, 2010). A co-administração de fármacos que inibem CYP3A4, tais como antifúngicos azóis, macrólidos e antirretrovirais, podem aumentar a exposição do dasatinib podendo aumentar o risco de toxicidade (Steinberg, 2007). A co-administração de cetoconazol 200mg duas vezes por dia origina um aumento da AUC do dasatinib de 385% (Duckett and Cameron, 2010).

Para compostos como o dasatinib, nos quais o metabolismo é o principal mecanismo de eliminação do fármaco, é possível fazer uma previsão satisfatória do comportamento deste fenómeno em humanos pois é possível realizar estudos in vivo, utilizando microsomas hepáticos e hepatócitos, empregando-se uma abordagem simples de decomposição do fármaco (Steinberg, 2007).

Alterações no pH gástrico têm impacto na dissolução e absorção de compostos que apresentam solubilidade dependente do pH. Um estudo confirma o impacto negativo dos agentes redutores da acidez gástrica na absorção de fármacos com propriedades de bases

fracas. A famotidina reduz de forma considerável a absorção do dasatinib, como resultado da sua solubilidade dependente do pH (Pang et al., 2013). O estudo mostra também que a betaína HCl, coadministrada com o supressor da acidez, é uma estratégia viável para restaurar a exposição ao fármaco quimioterápico pois reduz de forma temporária o pH gástrico, facilitando a sua absorção. Este estudo mostra que a absorção de dasatinib é melhorada com a coadministração de famotidina com betaína HCl comparada com a administração de apenas famotidina. A famotidina é supressora da acidez gástrica por antagonizar os receptores H₂ e a betaína HCl normaliza, temporariamente, o valor de pH, ao reacidificar o meio. Assim, o valor de pH é mais favorável à absorção de dasatinib. É importante que o aumento da acidez seja transitória e não anule o benefício terapêutico dos supressores da acidez nos pacientes que os utilizam (Pang et al., 2013).

A co-administração com anti-ácidos que contêm hidróxido de alumínio ou hidróxido de magnésio pode resultar em cerca de 60% de diminuição da AUC e da C_{max} de dasatinib (Steinberg, 2007). A administração de dasatinib 2 horas após a administração de antiácidos não altera a sua AUC, mas a sua C_{max} poderá aumentar até 26% (Steinberg, 2007).

O transporte intracelular/plasmático de dasatinib não é mediado pelos transportadores OCT1 ou OCT3, mas os transportadores de efluxo P-gp e BCRP demonstraram diminuir a concentração intracelular/plasmática do dasatinib (Duckett and Cameron, 2010). Estes transportadores serão a razão pela qual o dasatinib apresenta diminuta exposição cerebral (Duckett and Cameron, 2010). Há dúvidas quanto ao transportador de efluxo intestinal que o dasatinib poderá utilizar. Este fármaco apresenta permeabilidade intrínseca elevada nas células Caco-2, mas, devido ao rácio de efluxo demonstrado, supõe-se que seja igualmente um substrato dos transportadores de efluxo intestinal, mas o P-gp não parece ser o factor limitante da absorção do dasatinib a nível do intestino (Kamath et al., 2008).

Quanto ao clone resistente BCR-ABL T315I que apresenta insensibilidade ao dasatinib, sabe-se que a emergência da mutação T315I nos pacientes de ALL Ph⁺ tratados com dasatinib se deve, em parte, à farmacocinética plasmática do fármaco. Isto porque foi verificado que os pacientes ALL Ph⁺ que possuíam a mutação T315I apresentaram concentrações plasmáticas de dasatinib mais baixas do que aqueles que não possuem

aquela mutação (Takahashi et al., 2012). As novas mutações adquiridas na oncoproteína BCR-ABL poderão ser inibidas pelo aumento da exposição do dasatinib, ou seja, a suficiente exposição do dasatinib poderá impedir a evolução clonal por inibir adequadamente a cinase BCR-ABL (Takahashi et al., 2012).

A eliminação do dasatinib é primariamente feita pelas fezes (85%) sendo cerca de 19% da dose administrada eliminada sob a forma inalterada (Kamath et al., 2008; Duckett and Cameron, 2010). Estima-se que a eliminação sistêmica varie entre 11 a 16 ml/min/kg (Kamath et al., 2008).

3. Farmacocinética do nilotinib

A C_{max} do nilotinib foi atingida 3 a 4 horas após a administração oral (Deremer et al., 2008; Hazarika et al., 2008; Trent and Molimard, 2011; Blay and Demetri, 2011). Segundo um estudo, a C_{max} atingida foi de 3,6 µmol/L, na administração de 400 mg duas vezes ao dia, e a C_{min} (concentração plasmática mínima) foi de 1,7 µmol/L, a qual excede a IC₅₀ (metade da concentração inibitória máxima) da fosforilação celular de BCR-ABL (20-57 nmol/L, dependendo do tipo celular) e a IC₅₀ das 32 mutações da cinase BCR-ABL (19-708 nmol/L) (Hazarika et al., 2008).

A absorção oral do nilotinib é diminuta (apenas cerca de 30% da dose é absorvida), a qual pode ser melhorada se administrada juntamente com uma refeição de alto teor em gordura (Duckett and Cameron, 2010; Trent and Molimard, 2011; Blay and Demetri, 2011). A biodisponibilidade do nilotinib, 400 mg duas vezes ao dia, aumentou cerca de 82% quando administrado 30 minutos após uma refeição de alto teor em gordura, comparado com a administração em jejum (Deremer et al., 2008, Hazarika et al., 2008).

O nilotinib é estruturalmente muito similar ao imatinib, no entanto, ele é muito mais hidrofóbico (log D é de 0.8 para o imatinib e de 2.4 para o nilotinib), por isso o nilotinib permeia mais facilmente as células, atingindo concentrações plasmáticas altas em poucos minutos (Duckett and Cameron, 2010). A concentração plasmática de nilotinib chega a ser 5-10 vezes superior à de imatinib. Foi sugerida a combinação destes dois fármacos no tratamento de GISTs, pelo seu efeito sinérgico (Demetri et al., 2009).

A CYP3A4 é a principal enzima metabólica do nilotinib (Duckett and Cameron, 2010). Um estudo feito em voluntários mostrou que o nilotinib é metabolizado primariamente via CYP3A4 através de oxidação e hidroxilação (Trent and Molimard, 2011). Os metabolitos representam uma ínfima proporção da exposição total ao fármaco, mantendo-se cerca de 70% da dose absorvida inalterada (Hazarika et al., 2008; Duckett and Cameron, 2010; Trent and Molimard, 2011). Nenhum dos metabolitos contribui de forma significativa para a sua actividade farmacológica (Duckett and Cameron, 2010; Trent and Molimard, 2011), e o seu metabolito maioritário, um ácido carboxílico, representa somente cerca de 7% da concentração plasmática, sendo apenas 4% eliminado nas fezes (Hazarika et al., 2008).

Nilotinib não é influenciado pelo transportador de influxo OCT1, por isso diferenças inter-individuais na expressão deste transportador não influenciam a farmacocinética deste fármaco (Hazarika et al., 2008; Duckett and Cameron, 2010). Quanto ao transportador P-gp, este tem influência na farmacocinética do nilotinib, pois este é substrato desse transportador de efluxo (Hazarika et al., 2008). O cetoconazol para além de ser um inibidor da enzima CYP3A4, também é um inibidor do transportador P-gp. Este último efeito poderá levar ao aumento da concentração plasmática do nilotinib (Duckett and Cameron, 2010).

Nilotinib é influenciado na sua farmacocinética pelos inibidores e indutores do CYP3A4, aumentando e diminuindo, respectivamente, a sua concentração plasmática. Por exemplo, pacientes saudáveis que receberam o indutor rifampicina na dose 600mg durante 12 dias apresentaram uma diminuição sistémica na exposição ao nilotinib de aproximadamente 80% (Hazarika et al., 2008; Duckett and Cameron, 2010) e uma redução da C_{max} de cerca de 64% (Trent and Molimard, 2011). O sumo de toranja inibe o CYP3A4, aumentando a exposição ao nilotinib (C_{max} aumentou cerca de 60% e AUC aumentou cerca de 29%), não afectando no entanto o tempo de semi-vida do nilotinib (Trent and Molimard, 2011). A co-administração de cetoconazol aumenta cerca de 3 vezes a exposição sistémica do nilotinib; a co-administração de midazolam aumenta cerca de 30% a exposição sistémica do nilotinib (Deremer et al., 2008, Hazarika et al., 2008).

Nilotinib mostrou ter a sua absorção diminuída quando co-administrado com inibidores da bomba de prótons (Trent and Molimard, 2011; Tawbi et al., 2013). O carbonato de cálcio, utilizado quer como antiácido, quer como suplemento, é muitas vezes administrado a pacientes que usam o nilotinib. O carbonato de cálcio mostrou não afectar de forma significativa a farmacocinética do nilotinib (especificamente os parâmetros: AUC, C_{max}. e tempo de semi-vida), não apresentando impacto na sua eficácia terapêutica. Os resultados mostraram que a elevação transitória do valor de pH, tal como acontece com o carbonato de cálcio, apresenta menos influência na absorção do nilotinib do que a supressão prolongada de produção de ácido gástrico, tal como acontece com os inibidores da bomba de prótons. Para além disso, verificou-se que a complexação do nilotinib com os iões de cálcio não limitam a absorção de nilotinib (Tawbi et al., 2013).

O nilotinib interfere na farmacocinética da varfarina. A varfarina é metabolizada maioritariamente pela CYP2C9. O nilotinib é inibidor deste complexo enzimático, por isso, afecta, embora de forma subtil, a sua farmacocinética (Trent and Molimard, 2011). Para além deste, o nilotinib é inibidor competitivo dos complexos enzimáticos: CYP3A4, CYP2D6 e UGT1A1 *in vitro*, podendo aumentar as concentrações de fármacos eliminados por estas vias (Deremer et al., 2008; Hazarika et al., 2008; Trent and Molimard, 2011). Estudos *in vitro* mostram que o nilotinib induz CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, diminuindo as concentrações dos fármacos eliminados por estas vias (Trent and Molimard, 2011).

Quanto à eliminação do nilotinib, depois de uma dose oral única de 400mg de nilotinib, 97,9% da dose foi recuperada em 7 dias, sendo que 93,5% foi recuperada nas fezes, 4,4% na urina e 69% da dose correspondeu ao fármaco original inalterado (Trent and Molimard, 2011). Para além destes resultados, este estudo mostrou que a exposição sérica diária de uma administração de 400mg de nilotinib duas vezes dia, no estado de equilíbrio dinâmico, foi 35% mais elevada do que uma administração única de 800mg e que não foi verificado aumento relevante na exposição do nilotinib aumentando a dose de 400mg para 600mg, duas vezes ao dia (Trent and Molimard, 2011). Estes resultados de eliminação e de exposição do fármaco evidenciam que a absorção por via oral é incompleta e é maximizada com a dose aproximada de 400mg e que a eliminação é rápida, com insignificante acumulação do fármaco e dos seus metabolitos (Trent and Molimard,

2011). Portanto, a exposição do fármaco no estado de equilíbrio dinâmico é dose-dependente até à dose de 400mg, apresentando desproporcionalidade entre a dose e a exposição a partir de 400mg (Hazarika et al., 2008; Trent and Molimard, 2011; Blay and Demetri, 2011).

Este mesmo estudo mostrou ainda outros resultados. Foram administradas doses de 200mg de nilotinib uma vez ao dia, 400mg de nilotinib uma vez ao dia, 400mg de nilotinib duas vezes ao dia, em combinação ou não com imatinib uma ou duas vezes ao dia. Nilotinib apresentou farmacocinética proporcional à dose durante a terapêutica combinada (dose-dependente), com uma relação linear entre a dose de nilotinib e as C_{max} (declive 0,881) e C_{max} média (declive 0,946). A clearance de nilotinib foi de 35,6 L/h quando administrado sozinho numa dose de 400mg duas vezes ao dia, e diminuiu para 19,1-25,6 L/h quando administrado em combinação com imatinib. A reforçar estes resultados, verificou-se, também, que houve um aumento na exposição ao nilotinib quando o tratamento foi feito em combinação com o imatinib, com a obtenção de uma AUC de 13,636 ng.h/ml quando é administrada a dose de 400mg duas vezes ao dia de nilotinib, comparada com 18,717 ng.h/ml quando é administrada a dose de 400mg duas vezes ao dia em combinação com imatinib. De modo similar, a exposição ao imatinib aumentou ao combiná-lo com nilotinib, apresentando aumentos na AUC entre 18% a 39%. Logo, verifica-se que a co-administração de nilotinib e imatinib aumentam a exposição de ambos os fármacos (Trent and Molimard, 2011).

Um outro estudo que combinou nilotinib com imatinib, o nilotinib apresentou uma relação linear entre a C_{max} e a dose diária total de nilotinib. A clearance oral do nilotinib foi mais baixa na terapia de combinação do que na terapia que usou apenas o nilotinib, o qual mostra comportamento independente da dose utilizada. Comparando com a monoterapia, os valores de AUC de nilotinib foram 40% e 18% maiores na terapia combinada de nilotinib 400mg duas vezes ao dia. Comparando com a monoterapia, os valores de AUC de imatinib aumentaram entre 18-39% durante o tratamento combinado com nilotinib 200mg uma vez ao dia, 400mg uma vez ao dia, ou 400mg duas vezes ao dia (Demetri et al., 2009). Avaliando os resultados obtidos de C_{max} e AUC na monoterapia com nilotinib, verifica-se que estes valores estão concordantes com aqueles que se obtiveram em pacientes de LMC noutra estudo, ou seja, o perfil farmacocinético

do nilotinib mostrou-se semelhante nos dois grupos de pacientes estudados, no de GIST e no de LMC (Demetri et al., 2009).

Nilotinib apresenta forte ligação às proteínas plasmáticas, incluindo a albumina e a P-gp (cerca de 98%) (Hazarika et al., 2008; Zhou et al., 2009; Duckett and Cameron, 2010). Variações interindividuais na concentração destas proteínas plasmáticas poderão afectar a extensão em que o nilotinib se liga às proteínas disponíveis, resultando numa variabilidade inter-individual à exposição sistémica do nilotinib (Zhou et al., 2009; Duckett and Cameron, 2010).

Nilotinib apresenta tempo de semi-vida de 17 horas (Deremer et al., 2008; Hazarika et al., 2008; Trent and Molimard, 2011).

A idade, peso, sexo e etnia não apresentaram alterações nas propriedades farmacocinéticas do nilotinib (Deremer et al., 2008, Hazarika et al., 2008).

4. Farmacocinética do gefitinib

A C_{max} é atingida entre as 3 e as 7 horas (van Erp et al., 2009), existindo grande variabilidade interindividual (Duckett and Cameron, 2010). A biodisponibilidade, após administração oral, é de cerca de 60% (van Erp et al., 2009; Duckett and Cameron, 2010). A administração de alimentos, juntamente com o fármaco, afecta de forma moderada e clinicamente não significativa a biodisponibilidade do gefitinib (van Erp et al., 2009).

O gefitinib é, primariamente e extensamente, metabolizado no fígado pela CYP3A4 e em menor extensão pelas CYP3A5, CYP2D6 e CYP1A1 (van Erp et al., 2009; Duckett and Cameron, 2010). A CYP1A1, no pulmão, encontra-se com actividade aumentada em fumadores (Duckett and Cameron, 2010). O metabolito maioritário, originado do gefitinib através da CYP2D6, é o derivado O-desmetil, que se apresenta em igual proporção ao gefitinib e apresenta similar potência contra a actividade da tirosina-cinase EGFR (van Erp et al., 2009). No entanto, este metabolito apresenta penetração diminuída nas membranas biológicas, o que não contribui para a sua eficácia terapêutica (van Erp et al., 2009). Em experiências que utilizaram microssomas pulmonares, o gefitinib foi

transformado num electrólito reactivo capaz de formar ligações covalentes com biomoléculas (Duckett and Cameron, 2010).

Inibidores e indutores de CYP3A4 influenciam a farmacocinética do gefitinib: a co-administração de itraconazol eleva a AUC do gefitinib até 78% e a rifampicina diminui a AUC do gefitinib até 83% (van Erp et al., 2009). O sorafenib reduz a AUC do gefitinib em 38%, mas o gefitinib não interfere com a AUC de sorafenib (van Erp et al., 2009); o gefitinib estimula a metabolização do midazolam através do CYP3A4 (van Erp et al., 2009); a co-administração de gefitinib com metoprolol aumenta a AUC de metoprolol em 35%, o que revela que gefitinib tem actividade inibitória sobre CYP2D6 em doses terapêuticas (van Erp et al., 2009); além da CYP2D6, o gefitinib também apresenta actividade inibitória sobre a isoenzima CYP2C19 (van Erp et al., 2009).

Doses altas de ranitidina aumentam o pH gástrico acima de 5 resultando numa diminuição da AUC do gefitinib (van Erp et al., 2009).

O gefitinib apresenta forte ligação às proteínas plasmáticas (albumina e AGP), distribui-se extensamente pelos tecidos (volume de distribuição de 1400 L) e apresenta um longo tempo de semi-vida (de 48 horas). É fracamente distribuído no cérebro (15% dos níveis plasmáticos às 2 horas após administração oral), provavelmente devido aos transportadores de efluxo ABCB1 existentes na barreira hemato-encefálica, e é largamente distribuído no fígado e pulmão (10 vezes mais do que no plasma), rins e tracto gastro-intestinal (van Erp et al., 2009; Duckett and Cameron, 2010).

Existem grandes diferenças nos níveis de gefitinib intracelulares dependendo da expressão dos receptores BCRP, os quais atenuam ou até desaparecem a concentrações de gefitinib mais altas. Isto deve-se ao facto de o gefitinib utilizar a difusão passiva que se sobrepõe à capacidade de transporte por parte dos transportadores de efluxo BCRP (Duckett and Cameron, 2010). Gefitinib utiliza principalmente o transportador ABCG2 e, em menor extensão, o ABCB1. Polimorfismos no transportador ABCG2 influenciam a farmacocinética do gefitinib (van Erp et al., 2009).

Gefitinib demonstrou actividade inibitória sobre a actividade dos transportadores BCRP e P-gp a concentrações clínicas maiores (Duckett and Cameron, 2010).

Cerca de 90% do gefitinib é eliminado através das fezes (86%) e urina (0,5%), em 10 dias (van Erp et al., 2009).

5. Farmacocinética do erlotinib

Erlotinib é absorvido em cerca de 60%, quando é administrado em jejum, e em cerca de 100%, quando administrado com alimentos (van Erp et al., 2009; Duckett and Cameron, 2010) e a sua C_{max} é atingida em 4 horas após a administração oral (van Erp et al., 2009). Apesar da sua biodisponibilidade ser perto de 100% com a administração de alimentos, o erlotinib deve ser tomado em jejum. Isto porque existe grande variabilidade interindividual na AUC (cerca de 60%) do erlotinib e, este parâmetro, seria mais um factor a influenciar de forma incerta a sua biodisponibilidade (van Erp et al., 2009).

O erlotinib apresenta forte ligação às proteínas plasmáticas (albumina e AGP), distribui-se extensamente pelos tecidos (volume de distribuição de 232 L) e apresenta um longo tempo de semi-vida (de 36,2 horas) (van Erp et al., 2009). Em ratos, o erlotinib demonstrou concentrações 3 vezes superiores no fígado em relação ao plasma (Duckett and Cameron, 2010). A penetração do fármaco no sistema nervoso central é diminuta: os níveis de erlotinib no sistema nervoso central representam cerca de 7% da sua exposição plasmática (van Erp et al., 2009).

A concentração de AGP e a AUC estão intimamente relacionados. AGP e bilirrubina total e, ainda, o hábito de fumar, são os factores que mais afectam a clearance do erlotinib (van Erp et al., 2009).

A solubilidade do erlotinib diminui a pH alto e na presença de inibidores da bomba de prótons, como por exemplo o omeprazol, diminuindo a sua AUC em cerca de 46% (Duckett and Cameron, 2010).

Erlotinib é extensamente metabolizado pelas CYP3A4 e CYP3A5 e em menor extensão pelas CYP1A2, CYP1A1 e CYP1B1 e, ainda, em diminuta extensão pelas CYP2D6 e CYP2C8 (van Erp et al., 2009). A oxidação do erlotinib pelas CYP3A4 e CYP1A1 originam um composto capaz de se ligar covalentemente a proteínas celulares (Duckett and Cameron, 2010). Existem três vias principais de metabolização do erlotinib: O-desmetilação, oxidação e hidroxilação (Duckett and Cameron, 2010).

Há dúvidas quanto à influência que erlotinib apresenta para com a actividade metabólica da CYP3A4 (se induz ou se inibe a sua actividade) (van Erp et al., 2009). Segundo Duckett and Cameron (2010), o erlotinib inactiva a CYP3A4 e a CYP3A5, enquanto a CYP1A1 não é inactivada.

Inibidores e indutores enzimáticos da CYP3A4 interferem com a exposição do erlotinib. Co-administração com rifampicina diminui a AUC do erlotinib em 67%. A co-administração de erlotinib com cetoconazol aumenta a AUC do erlotinib em aproximadamente 86% e a Cmax em cerca de 102%. O sumo de toranja terá também influência sobre a exposição do erlotinib (van Erp et al., 2009).

O perfil farmacocinético do erlotinib é bastante afectado pelo hábito de fumar. Enquanto que a Cmax é pouco alterada entre fumadores e não fumadores, a AUC nos fumadores é 2 a 3 vezes mais baixa e o tempo de semi-vida diminui de 9-12 horas em não fumadores para 4-5 horas em fumadores. Isto deve-se ao facto de os CYP1A1 e CYP1A2 serem induzidos mais fortemente nos fumadores (van Erp et al., 2009; Duckett and Cameron, 2010). A indução destas duas isoenzimas tem grande influência na exposição do erlotinib (van Erp et al., 2009).

Erlotinib é substrato dos transportadores ABCB1 e ABCG2. Estudos mostraram que a ausência destes dois transportadores afectou significativamente a biodisponibilidade do erlotinib (van Erp et al., 2009). Erlotinib apresenta inibição sobre a actividade destes dois transportadores (van Erp et al., 2009).

Após uma dose oral de 100 mg de erlotinib, 91% da dose foi recuperada em 11 dias, 83% através das fezes e 8% através da urina, dos quais 1% e 0,3% como fármacos inalterados, respectivamente (van Erp et al., 2009).

6. Farmacocinética do lapatinib

Lapatinib é fracamente absorvido, tendo que ser prescrito em doses elevadas (1250mg/dia). É recomendada uma dose única diária mas dividir a dose duas vezes ao dia resulta numa exposição redobrada e tomar o fármaco com uma refeição de alto teor em gordura aumenta a AUC em cerca de 3 vezes (Duckett and Cameron, 2010). A sua C_{max} é atingida em 3-4 horas (van Erp et al., 2009).

A biodisponibilidade presume-se ser baixa, uma vez que a administração com alimentos aumenta-a consideravelmente. Se administrado com uma refeição de alto teor em gordura, a exposição do lapatinib aumenta cerca de 325%, enquanto que com uma refeição de baixo teor em gordura, a exposição do lapatinib aumenta cerca de 167% (van Erp et al., 2009). A sua biodisponibilidade apresenta enorme variabilidade interindividual (cerca de 68%) (van Erp et al., 2009).

Lapatinib é primariamente metabolizado pelas isoenzimas CYP3A4, CYP3A5, CYP2C19 e CYP2C8, sendo a primeira responsável por cerca de 70% do seu metabolismo. Um dos seus metabolitos mantém a actividade contra EGFR mas perde a actividade contra HER-2 (van Erp et al., 2009). O metabolito principal do lapatinib origina um composto reactivo capaz de se ligar covalentemente a biomoléculas. Na dose recomendada, 1250mg por dia, se o seu intermediário reactivo se formar em quantidade similar ao fármaco inicial durante a metabolização, há um risco aumentado de hepatotoxicidade (Duckett and Cameron, 2010). Lapatinib apresenta inibição sobre a actividade das isoenzimas CYP3A4 e CYP2C8 (van Erp et al., 2009).

A farmacocinética de lapatinib é significativamente afectada pela actividade da CYP3A4. Pré-tratamento com cetoconazol 200mg duas vezes ao dia 7 dias originou aumento da AUC em 260%. Pré-tratamento de 3 semanas com o indutor carbamazepina deu origem

a aproximadamente 70% de diminuição na AUC do lapatinib (Duckett and Cameron, 2010).

Lapatinib é substrato dos transportadores BCRP e P-gp. É também inibidor destes transportadores de efluxo, em elevadas concentrações (van Erp et al., 2009; Duckett and Cameron, 2010). Esta última característica pode ser utilizada para trazer benefício terapêutico. Por exemplo, a doxorrubicina e a mitoxantrona são co-administrados com lapatinib em tumores celulares que expressem grande quantidade dos transportadores BCRP e P-gp porque, assim, o lapatinib inibe a sua a actividade de efluxo, aumentando-se a eficácia terapêutica dos outros citotóxicos (Duckett and Cameron, 2010).

O volume de distribuição do lapatinib é maior do que 2200 L, o seu tempo de semi-vida é de cerca de 24 horas e apresenta forte ligação às proteínas plasmáticas (mais do que 99%, principalmente à AGP e albumina) (van Erp et al., 2009). Em ratos, a concentração de lapatinib mostrou ser 5 a 8 vezes maior no fígado em comparação com a circulação sanguínea. As concentrações de lapatinib no cérebro e no fluído cerebrospinal mostraram ser extremamente baixos quando comparados com o sangue e com os restantes tecidos. Em ratos, o rácio cérebro/plasma mostrou variar com a dose, sendo de aproximadamente 0,05 na dose de 1mg/kg e de 0,25 na dose de 10mg/kg (Duckett and Cameron, 2010).

Em pacientes que apresentam disfunção hepática severa, a AUC do lapatinib aumentou cerca de 60% e o tempo de semi-vida aumentou para o triplo comparado com pacientes de função hepática normal (van Erp et al., 2009).

Lapatinib apresenta eliminação hepática, sendo 27% da dose oral recuperada nas fezes e menos de 2% recuperada na urina. Grande parte da dose mantém-se nos intestinos sem ser absorvida (van Erp et al., 2009).

7. Farmacocinética do sorafenib

Sorafenib é administrado na dose de 400mg, em jejum, duas vezes ao dia (Duckett and Cameron, 2010); a C_{max} é atingida ao fim de 3 horas após a administração (van Erp et al., 2009); a biodisponibilidade situa-se entre 38-49% e diminui se administrado com uma

refeição de alto teor em gordura, por isso, deve ser tomado em jejum (van Erp et al., 2009).

A farmacocinética do sorafenib mostrou ter grande variabilidade interindividual, a qual pode ser explicada pela lenta dissolução da forma farmacêutica no tracto gastro-intestinal e pela circulação entero-hepática (van Erp et al., 2009) e mostrou ter um aumento desproporcional da exposição consoante o aumento da dose (van Erp et al., 2009).

Sorafenib apresenta forte ligação às proteínas plasmáticas (99,5%) e longo tempo de semi-vida (25-48 horas), por isso o seu volume de distribuição será também elevado (van Erp et al., 2009; Duckett and Cameron, 2010). Com a administração repetida, sorafenib é acumulado 2,5 a 7 vezes (Duckett and Cameron, 2010).

As principais vias de metabolização do sorafenib são a oxidação catalizada pela CYP3A4 e a glucoronidação catalizada pela UGT1A9 (van Erp et al., 2009; Duckett and Cameron, 2010). Um metabolito activo representa cerca de 9-16% da concentração do sorafenib no estado de equilíbrio dinâmico (Duckett and Cameron, 2010).

O cetoconazol não alterou a AUC do sorafenib após administração oral única de 50 mg, no entanto, houve diminuição da C_{max} de sorafenib-N-óxido formado pela CYP3A4 (van Erp et al., 2009; Duckett and Cameron, 2010). Co-administração de sorafenib com gefitinib, causa diminuição na exposição do gefitinib de cerca de 38%, não se devendo esta interacção à inibição da actividade da CYP3A4 porque a co-administração de sorafenib com midazolam (metabolizado maioritariamente pela CYP3A4) não afecta a exposição do midazolam (van Erp et al., 2009). Estudos com indutores de CYP3A4 não estão reportados mas, considerando que a CYP3A4 é responsável pela metabolização de apenas aproximadamente 5% da dose do sorafenib, não são esperadas alterações significativas no perfil farmacocinético do sorafenib. Indutores da UGT1A9, enzima responsável pela metabolização de 15-20% da dose de sorafenib, têm maior potencial para diminuir a AUC do sorafenib, como por exemplo o omeprazol e o fumo do tabaco (Duckett and Cameron, 2010). Sorafenib demonstrou, in vitro, ter acitividade inibitória competitiva sobre as isoenzimas CYP2C19, CYP2D6 e CYP3A4, embora não altere de forma clinicamente significativa a farmacocinética de fármacos que são substratos destas

isoenzimas (van Erp et al., 2009; Duckett and Cameron, 2010). Apresentou também inibição competitiva das CYP2B6 e CYP2C8. A hipotética inibição de CYP2C9 deve-se ao facto de se ter verificado a alteração da farmacocinética da varfarina (van Erp et al., 2009). Sorafenib apresentou interacção clínica relevante quando foi co-administrada com fármacos substratos da UDP-glucuronosiltransferases. Ele inibe a glucuronidação pela UGT1A1 e pela UGT1A9 (Duckett and Cameron, 2010).

Os transportadores de influxo não parecem aumentar o transporte de sorafenib através das membranas biológicas, mas o transportador de efluxo P-gp transporta para o exterior o sorafenib. Sorafenib tem actividade inibitória sobre P-gp e alguns transportadores ABC (Duckett and Cameron, 2010).

Sorafenib é excretado, principalmente, nas fezes (cerca de 77%); 15-20% da dose é excretada na urina sob a forma de metabolitos glucoronizados, e cerca de 5% da dose é metabolizada através do metabolismo oxidativo (van Erp et al., 2009; Duckett and Cameron, 2010). Cerca de 50% da dose é recuperada nas fezes na forma inalterada, provavelmente devido à ineficiente metabolização e/ou diminuta absorção (van Erp et al., 2009).

As disfunções hepática e renal moderadas não alteram de forma significativa a exposição de sorafenib, no entanto, se o paciente padecer das duas disfunções, a dose terá que ser diminuída para cerca de metade (van Erp et al., 2009).

8. Farmacocinética do sunitinib

Sunitinib apresenta algumas propriedades farmacocinéticas distintas dos anteriores: apresenta absorção lenta, atingindo a C_{max} dentro de 6-12 horas; a sua eliminação também é lenta (40-60 horas); a sua absorção não é afectada pela presença de alimentos no tracto gastro-intestinal; e apresenta poucas interacções com compostos que utilizam as enzimas do complexo CYP como via de metabolização (van Erp et al., 2009; Trent and Molimard, 2011).

Sunitinib pode ser administrado na presença ou na ausência de alimentos já que estes não interferem ou interferem muito pouco com a sua exposição (van Erp et al., 2009).

A variabilidade interindividual da sua biodisponibilidade é grande (cerca de 40%). A AUC do sunitinib fica diminuída em pacientes obesos, indicando que o índice de massa corporal influencia a exposição do fármaco e poderá ser esta uma das razões para a sua grande variabilidade interindividual (van Erp et al., 2009).

Sunitinib apresenta forte ligação às proteínas plasmáticas (95%), grande volume de distribuição (2230 L) e um tempo de semi-vida de 40-60 horas (van Erp et al., 2009; Duckett and Cameron, 2010). A exposição de sunitinib no cérebro é desconhecida. Em ratos, foi encontrada exposição cerebral limitada (Duckett and Cameron, 2010).

O metabolismo é feito, primariamente, pela via da CYP3A4 originando um metabolito activo que representa cerca de 30% da dose de fármaco, com longo tempo de semi-vida (van Erp et al., 2009; Duckett and Cameron, 2010; Trent and Molimard, 2011).

A co-administração com cetoconazol resulta num aumento da AUC de sunitinib de 51% e com rifampicina resulta na diminuição de 46% (van Erp et al., 2009; Duckett and Cameron, 2010). Não foram detectadas alterações significativas na farmacocinética de outros fármacos co-administrados com sunitinib (van Erp et al., 2009).

Sunitinib é substrato dos transportadores ABCB1 e ABCG2 e apresenta inibição sobre a actividade de ambos (van Erp et al., 2009).

Sunitinib é eliminado principalmente através das fezes (61%). A excreção renal corresponde a 16% da dose administrada (van Erp et al., 2009).

O perfil de toxicidade do sunitinib depende largamente da sua concentração, por isso, as interacções com outros fármacos são muito importantes. Os efeitos adversos podem aumentar consideravelmente ao se aumentar a concentração de sunitinib (Duckett and Cameron, 2010).

V. Análise Comparativa do Comportamento Farmacocinético dos vários Inibidores das Proteínas Tirosina-Cinases

De acordo com a pesquisa feita, pode verificar-se que, de uma forma geral, os TKIs alcançam a C_{max} relativamente rápido, entre as 2 e as 6 horas, à exceção do sunitinib que atinge somente após as 6 horas, com um tempo máximo de 12 horas e o dasatinib que, apesar de apresentar o tempo máximo de 6 horas, apresenta um tempo mínimo de apenas meia hora, sendo assim, o TKI susceptível de alcançar a C_{max} mais rapidamente. O imatinib apresenta um tempo de C_{max} que ronda as 2 horas, não apresentando grande oscilação deste valor, sendo assim o TKI mais previsível em termos desta característica.

A biodisponibilidade é bem conhecida somente para alguns fármacos: imatinib, gefitinib e erlotinib. Imatinib apresenta uma excelente taxa de biodisponibilidade, 98%, graças à sua boa taxa de absorção oral, 95%. A sua absorção oral não é influenciada por alimentos, nem por anti-ácidos. No entanto, a biodisponibilidade do imatinib é susceptível de sofrer alterações ao longo do tempo, com a continuação das administrações, devido, por um lado, à inibição de proteínas transportadoras multi-resistentes (P-gp, BCRP, MRP1) com as quais estabelece forte interação durante o processo de absorção, e, por outro, à inibição de famílias enzimáticas metabolizadoras que são responsáveis pela sua própria metabolização (CYP3A4 e CYP3A5). As proteínas de efluxo, com as quais interage na mucosa intestinal, restringem a sua absorção. A biodisponibilidade do gefitinib é de cerca de 60% e os alimentos não a afectam de forma significativa. A biodisponibilidade do erlotinib é de cerca de 60%, se for administrado em jejum, e de cerca de 100%, se for administrado com alimentos. Apesar da sua biodisponibilidade aumentar na presença de alimentos, o fármaco deve ser administrado em jejum. Isto porque a sua AUC também apresenta grande variabilidade interindividual e, se este fármaco não fosse administrado em jejum, seria este mais um factor a variar e, ainda para mais, de forma incerta, porque iria depender da composição gorda do alimento. A biodisponibilidade do dasatinib não é conhecida com rigor, mas estudos em animais mostram que é baixa, o que pode ser explicado pela sua absorção oral incompleta e pela elevada taxa de metabolização de primeira passagem a que é sujeita. Mesmo após uma refeição de alto teor em gordura, a sua AUC aumentou apenas 14%, em animais. A biodisponibilidade do nilotinib é presumível, através da sua taxa de absorção oral, a qual é cerca de 30%, e aumenta para

cerca de 82%, quando é administrada a dosagem de 400 mg duas vezes ao dia, após a ingestão de uma refeição de alto teor em gordura. Esta diferença enorme entre as taxas de absorção em jejum e após a refeição é devido, provavelmente, à natureza hidrofóbica do fármaco, ficando a sua absorção facilitada em ambiente igualmente hidrofóbico. A absorção oral em jejum (30%) está maximizada com a dose de 400 mg. A biodisponibilidade do lapatinib presume-se que seja baixa porque a sua taxa de absorção oral é baixa, tendo que se utilizar uma dose de 1250 mg/dia. Além disso, a AUC do fármaco aumenta de forma significativa com a administração de refeições de baixo teor em gordura (cerca de 167%) e de alto teor em gordura (cerca de 325%). Dividir a dose em duas vezes por dia duplica a AUC do fármaco. Foi verificada grande variabilidade interindividual na biodisponibilidade deste fármaco (cerca de 68%). A biodisponibilidade do sorafenib varia entre 38-49% e diminui na presença de alimentos de alto teor em gordura, por isso, deve ser administrado em jejum. A biodisponibilidade do sunitinib não é conhecida, mas sabe-se que apresenta grande variabilidade interindividual (cerca de 40%). A sua absorção é lenta e não é afectada pela presença de alimentos no tracto gastro-intestinal. A sua AUC está diminuída em pacientes obesos, ou seja, o índice de massa corporal influencia a taxa de exposição do fármaco e esta pode ser uma das razões pela grande variabilidade entre indivíduos da sua biodisponibilidade.

Todos os TKIs apresentam boa solubilidade em meio ácido, diminuindo-a com o aumento do pH a partir de 4–6. Assim, todos eles, à excepção do imatinib, são afectados na sua solubilidade e conseqüente absorção, na presença de fármacos que suprimam a acidez gástrica (ou aumentem o pH gástrico). De uma forma geral, os TKIs são mais afectados pelos inibidores de protões, ranitidina e outros fármacos que suprimam de forma prolongada a acidez gástrica. Se forem utilizados fármacos que suprimam a acidez gástrica de forma temporária (como o carbonato de cálcio), ou forem utilizados concomitantemente fármacos que restabeleçam a acidez gástrica de forma subtil ou temporária, para não anular completamente o efeito de supressão da acidez pretendido, os TKIs não terão a sua solubilidade e absorção alteradas ou terão-nas apenas subtilmente diminuídas.

A presença de alimentos no tracto gastro-intestinal altera a biodisponibilidade da maioria os TKIs. Uma vez que os alimentos diminuem a acidez gástrica, seria de esperar que estes,

ao influenciarem de forma negativa a solubilidade destes fármacos, diminuíssem também a sua absorção. Em vez disso, a presença de alimentos no tracto gastro-intestinal, aumenta a absorção de alguns TKIs (erlotinib, lapatinib e nilotinib), altera de forma clinicamente não significativa a de gefitinib e dasatinib e mantém a de imatinib e sunitinib. A única que diminui moderadamente com a administração de alimentos é a de sorafenib. O fundamento para este acontecimento será o facto de existirem outros factores ambientais no tracto gastro-intestinal que propiciem uma melhoria da absorção destes fármacos, que se sobreponham ao factor negativo do aumento ligeiro do valor de pH (com a respectiva diminuição ligeira da solubilidade). Estes factores podem ser, por exemplo, a formação de micelas ou de veículos hidrofóbicos, quando os alimentos são de natureza essencialmente lipófila.

Os fármacos sorafenib e nilotinib apresentam um aumento não proporcional da exposição do fármaco com o aumento gradual da dose. Nilotinib apresenta proporcionalidade entre a exposição e o aumento da dose, no estado de equilíbrio dinâmico, somente até aos 400 mg. Vários mecanismos podem explicar este fenómeno como, por exemplo, ocorrer a saturação dos locais responsáveis pela absorção do fármaco, a solubilidade do fármaco ficar diminuída a partir de determinada concentração no meio, e existirem interacções entre transportadores. Esta característica farmacocinética distingue estes dois fármacos dos outros TKIs. No caso do nilotinib, sabe-se que a sua absorção oral é muito incompleta e maximizada com a dose de 400 mg e que a sua eliminação é rápida, com insignificante taxa de acumulação do fármaco e seus metabolitos.

Os TKIs são extensamente distribuídos pelos tecidos e apresentam forte ligação às proteínas plasmáticas, o que resulta num largo volume de distribuição e num longo tempo de semi-vida. O volume de distribuição, a afinidade para proteínas plasmáticas específicas e a capacidade de penetração no sistema nervoso central não estão ainda reportados para todos os TKIs, no entanto, com base em várias características farmacocinéticas, presume-se que o volume de distribuição será elevado para todos eles e que a penetração no sistema nervoso central será diminuta. As proteínas plasmáticas com as quais os TKIs estabelecem maior ligação são a albumina e a AGP. Os tecidos onde se verificam maior distribuição destes fármacos são a vesícula biliar e fígado. No caso do gefitinib, ele é também largamente distribuído pelos rins, tracto gastro-intestinal

e pulmão, atingindo neste último uma concentração 10 vezes superior à concentração plasmática. No caso do erlotinib, este atinge uma concentração hepática 3 vezes superior à concentração plasmática. No caso do lapatinib, este alcança uma concentração hepática 5 a 8 vezes superior à concentração plasmática. O sorafenib, com a administração repetida, acumula-se nos tecidos 2,5 a 7 vezes mais do que no início do tratamento.

A proteína plasmática AGP e a AUC dos fármacos estão intimamente relacionados. Os TKIs apresentam grande afinidade para esta proteína plasmática e, esta, apresenta-se particularmente elevada em pacientes oncológicos. No caso do erlotinib, a AGP, a bilirrubina total e o hábito de fumar são os factores que mais afectam a clearance do erlotinib. Variações interindividuais na quantidade expressa das proteínas plasmáticas poderão afectar a extensão com os TKIs se ligam a elas, resultando numa variabilidade interindividual à exposição sistémica destes fármacos.

Os TKIs são metabolizados, primariamente e maioritariamente, pela enzima metabolizadora hepática CYP3A4 e diferem entre si, principalmente, nas enzimas metabólicas secundárias e na extensão em que são metabolizados. O imatinib origina o metabolito activo NDI, através da CYP3A4, cujo tempo de semi-vida é mais longo do que o fármaco original, mas representa somente 10-15% da quantidade total de fármaco no estado de equilíbrio dinâmico. Dasatinib origina também um metabolito activo mas este representa apenas 5% da sua AUC. A oxidação pela CYP3A4 origina dois compostos intermediários reactivos, capazes de estabelecer ligações covalentes com biomoléculas. Nilotinib apresenta uma ínfima proporção de metabolitos, com insignificante actividade farmacológica, representando o seu metabolito maioritário apenas 7% da quantidade total de fármaco. Através da CYP3A4, nilotinib sofre oxidação e hidroxilação. O gefitinib, para além da CYP3A4, pode também ser extensamente metabolizado pela CYP1A1 presente no pulmão, com a sua actividade aumentada, em fumadores. O seu metabolito maioritário, derivado O-desmetil, formado através da CYP2D6, encontra-se presente na mesma proporção que o gefitinib no estado de equilíbrio dinâmico e apresenta similar potência contra a actividade da tirosina-cinase EGFR, mas possui penetração através das membranas biológicas diminuída. Gefitinib origina um composto reactivo que estabelece ligações covalentes com biomoléculas. O erlotinib, para além da CYP3A4, é também extensamente metabolizado pela CYP3A5. As suas vias de metabolização são: O-

desmetilação, oxidação e hidroxilação. A oxidação pela CYP3A4 e pela CYP1A1 origina um composto capaz de se ligar covalentemente a proteínas celulares. 70% do metabolismo de lapatinib é feito pela CYP3A4. Um dos seus metabolitos mantém actividade contra EGFR mas perde actividade contra HER-2. O seu metabolito principal origina um composto reactivo capaz de se ligar covalentemente a biomoléculas e, uma vez que a dose utilizada (1250 mg) é elevada, se o seu metabolito intermediário se formar numa quantidade similar ao fármaco inicial, há risco aumentado de hepatotoxicidade. As vias de metabolização do sorafenib são: oxidação pela CYP3A4 (5%) e glucoronidação pela UGT1A9 (15-20%). O sunitinib origina um metabolito activo que representa 30% da dose de fármaco, com longo tempo de semi-vida.

Os TKIs utilizam a difusão passiva, a difusão facilitada e o transporte activo como meios de alcançarem a corrente sanguínea, os tecidos e as células onde irão exercer a sua acção farmacológica. Estes fármacos são substratos de proteínas transportadoras transmembranares e diferem entre si no tipo de proteínas transportadoras para as quais apresentam afinidade e na extensão em que as utilizam para permear as membranas biológicas. O imatinib é um fármaco que utiliza em grande extensão o transporte activo, pelo que apresenta grande dependência dos transportadores de influxo para os quais tem afinidade (como a OCT1) para permear as membranas biológicas, de forma a alcançar as suas concentrações, plasmática e intracelular, terapêuticas. Imatinib apresenta afinidade para algumas proteínas de efluxo que restringem a sua absorção, P-gp e BCRP, pelo que indivíduos que expressem elevados níveis destas proteínas, terão a absorção e consequente biodisponibilidade de imatinib diminuídas. Todos os TKIs têm afinidade para este tipo de transportadores de efluxo, particularmente elevados no sistema nervoso central, por isso, alcançam este tecido em pequenas concentrações. Estudos mostram que a inibição de P-gp e BCRP origina uma penetração de imatinib no sistema nervoso central 2 a 10 vezes superior à que seria esperada se estas proteínas transportadoras não fossem inibidas. A variabilidade interindividual na expressão e no grau de actividade destas proteínas transmembranares será uma das razões para existir grande variabilidade interindividual na resposta terapêutica ao imatinib e a outros TKIs que utilizem de forma significativa o transporte activo mediado por elas. A resistência adquirida ao imatinib e a outros TKIs também pode ser, pelo menos em parte, explicada pelo facto de os transportadores de efluxo, se presentes em grande quantidade, não permitirem que o fármaco alcance a célula na sua concentração mínima terapêutica e, desta forma, não iniba

de forma eficaz as proteínas mutadas que, com o decorrer do tempo, vão sofrendo multiplicações e sucessivas mutações, até se tornarem alvos estruturalmente diferentes dos iniciais, para os quais o fármaco já não terá afinidade. Dasatinib não utiliza o transportador de influxo OCT1, recorre principalmente à difusão passiva, mas é substrato de P-gp e BCRP. A nível da mucosa intestinal, dasatinib permeia com facilidade as células Caco-2. Nilotinib não é substrato de OCT1 mas sim de P-gp. Gefitinib apresentou diferenças significativas em concentrações intracelulares variando a expressão e grau de actividade das proteínas de efluxo BCRP, as quais ficaram atenuadas e até desapareceram a concentrações elevadas do fármaco. O facto de ficarem atenuadas ou até desaparecerem poderá ser explicado pelo facto de o gefitinib utilizar a difusão passiva em maior extensão, o que, a elevadas concentrações de fármaco, a absorção passiva se sobrepõe à capacidade de transporte por parte dos transportadores de efluxo (que ficam saturados). Erlotinib também é substrato de P-gp e BCRP, tendo sido verificado que a ausência destes dois tipos de transportadores afectou de forma significativa a biodisponibilidade do fármaco.

Os TKIs inibem algumas enzimas metabólicas e algumas proteínas transportadoras, algumas das quais responsáveis pela sua própria metabolização e pelo seu próprio transporte intra e extra-celular, o que resulta em alteração da sua farmacocinética, principalmente, se forem administrados por um longo período de tempo. Estudos mostram que: imatinib apresenta inibição sobre a actividade das enzimas metabólicas CYP3A4 e CYP2D6; dasatinib inibe CYP3A4; nilotinib inibe, entre outras, a CYP2C9, apresentando interferência na farmacocinética da varfarina, e induz algumas enzimas metabólicas; gefitinib induz a actividade da CYP3A4, estimulando por exemplo a metabolização de midazolam, e inibe, entre outras, a CYP2D6, aumentando por exemplo a AUC do metoprolol em 35%, e apresenta inibição sobre a actividade de BCRP e de P-gp a concentrações clínicas maiores; erlotinib inibe CYP3A4, CYP3A5 e os transportadores BCRP e P-gp; lapatinib inibe CYP3A4, CYP2C8 e os transportadores BCRP e P-gp em concentrações maiores, sendo este último efeito utilizado na prática clínica, por exemplo, para aumentar a eficácia de outros citotóxicos (como a doxorrubicina e a mitoxantrona) por facilitar a sua absorção; sorafenib inibe várias enzimas metabólicas, mas apresentou interacção clínica relevante apenas quando foi administrada juntamente com fármacos substratos da UDP-glucuronosiltransferase (é inibidora, entre outras, da UGT1A1 e UGT1A9) e inibe transportadores da família ABC e P-gp; sunitinib inibe os transportadores P-gp e BCRP e não deverá inibir em grande

extensão nenhuma família de enzimas metabólicas, uma vez que não foram detectadas alterações significativas na farmacocinética de outros fármacos co-administrados com ele.

A farmacocinética dos TKIs é propícia a alterações se estes forem co-administrados com fortes indutores e/ou inibidores de enzimas responsáveis pela sua metabolização. A C_{max} , o tempo de semi-vida e a AUC dos TKIs são características farmacocinéticas sujeitas a fortes alterações se estiverem sob a acção de indutores enzimáticos da CYP3A4, como a rifampicina, ou de inibidores enzimáticos da CYP3A4 como o cetoconazol. No caso do dasatinib, indutores de CYP3A4 podem diminuir até 80% as suas C_{max} e AUC, e o inibidor cetoconazol, 200 mg 2 vezes dia, pode aumentar a sua AUC em 385%. No caso do nilotinib, o indutor rifampicina, 600 mg 12 dias, diminuiu a sua AUC em 80% e a sua C_{max} em 64%, o inibidor sumo de toranja aumentou a sua C_{max} em 60% e a sua AUC em 29%, o inibidor cetoconazol triplicou a sua AUC e o inibidor midazolam aumentou em 30% a sua AUC. O cetoconazol, para além de inibir a CYP3A4, também inibe a actividade de P-gp, assim, este fármaco provoca aumento da concentração de nilotinib por dois processos diferentes. O gefitinib fica com a sua AUC aumentada em 78% na presença de cetoconazol, e diminuída em 83% na presença de rifampicina. Erlotinib fica com a sua AUC aumentada em 86% na presença de cetoconazol, e diminuída em 67% na presença de rifampicina. Na presença de cetoconazol, a sua C_{max} pode aumentar até 102%. O perfil farmacocinético deste fármaco é ainda afectado pelo sumo de toranja e pelo hábito de fumar. Em fumadores, a sua AUC é 2 a 3 vezes mais baixa, e o tempo de semi-vida (de 9 a 12 horas em não fumadores) baixa para 4 a 5 horas. Isto porque a CYP1A1 e a CYP1A2 (responsáveis por parte da metabolização de erlotinib) são fortemente induzidas nos fumadores. A AUC de lapatinib aumenta 268% quando é co-administrado com cetoconazol, 200 mg 2 vezes dia durante 7 dias e diminui 70% quando co-administrado com carbamazepina, 3 semanas. O sorafenib não apresentou grandes alterações na sua farmacocinética quando co-administrado com fortes inibidores e indutores enzimáticos de CYP3A4. Como a CYP3A4 é responsável por, apenas, 5% da dose de sorafenib, não são esperadas grandes alterações no seu perfil farmacocinético. Os indutores de UGT1A9, responsável por metabolizar 15 a 20% da dose de fármaco, têm maior potencial para diminuir a sua AUC. É presumível que, por exemplo, o omeprazol e o fumo de tabaco induzam a metabolização de sorafenib. O cetoconazol, 50 mg em dose única, não alterou a AUC de sorafenib, mas diminuiu a C_{max}

de sorafenib-N-óxido formado pela CYP3A4. O sunitinib tem a sua AUC aumentada em 51% na presença de cetoconazol, e diminuída em 46% na presença de rifampicina.

Todos os TKIs são predominantemente excretados pelas fezes, sendo uma pequena proporção da dose excretada pela urina. 68% da quantidade total de imatinib é excretada pelas fezes e somente 13% da quantidade é excretada na urina, em 7 dias. Tanto as enzimas metabolizadoras, como as proteínas transportadoras, desempenham um papel importante na sua eliminação. A clearance do fármaco demonstra que isso será verdade porque, uma vez que a sua excreção é feita, maioritariamente, através das fezes, seria de esperar que a disfunção hepática afectasse de forma significativa a clearance do imatinib, o que não acontece. Está demonstrado que a eliminação, tal como a absorção, ocorre por transporte activo. Ocorre a nível da mucosa intestinal, mediada pelos transportadores OCT1, P-gp e BCRP. 85% da quantidade total de dasatinib é eliminada através das fezes. O metabolismo oxidativo do dasatinib é o principal mecanismo responsável pela sua eliminação. O nilotinib é excretado nas taxas de 93,5% nas fezes e de 4,4% na urina. 70% do fármaco é eliminado sob a forma inalterada. A clearance de nilotinib é independente mas diminui quando é co-administrado com imatinib. O gefitinib é eliminado através das fezes (86%) e urina (0,5%) em 10 dias. O erlotinib é eliminado através das fezes (83%) e urina (8%) em 11 dias, dos quais somente 1% e 0,3% correspondem à fracção de fármaco inalterado, respectivamente. O lapatinib apresenta uma eliminação essencialmente hepática. Somente 27% da quantidade de fármaco é excretada nas fezes e menos de 2% na urina. Grande parte do fármaco mantém-se nos intestinos sem sofrer absorção. A disfunção hepática severa origina um aumento da AUC de 60% e triplica o tempo de semi-vida do lapatinib. O sorafenib é excretado através das fezes (77%), sob a forma de glucoronidados na urina (15-20%) e por metabolismo oxidativo (5%). Cerca de 50% da dose de fármaco é recuperado nas fezes na sua forma inalterada. Sunitinib apresenta excreção através das fezes (61%) e urina (16%). A fracção de fármaco inalterado nas fezes, verificada em alguns TKIs pode dever-se ao facto de o fármaco não ser totalmente absorvido ou devido ao facto de ser eliminado por uma ineficiente metabolização. É necessário conhecer-se a biodisponibilidade absoluta dos TKIs para esta questão ficar esclarecida.

No que diz respeito ao perfil farmacocinético dos TKIs em pacientes que apresentam disfunções renal e hepática, ligeiras, moderadas e graves, existem poucos estudos feitos e os que existem mostram alguns resultados não esperados. Como os pacientes tratados com estes fármacos têm maior risco para desenvolver disfunções hepática e renal, em qualquer estadio da doença, é necessário que sejam feitos mais estudos que demonstrem a influência destas disfunções na farmacocinética destes fármacos.

A página seguinte apresenta uma tabela, na qual constam os principais parâmetros farmacocinéticos dos vários TKIs, com o objectivo de facilitar a leitura da informação e permitir a comparação entre os vários fármacos. A tabela foi elaborada a partir das informações obtidas através dos artigos científicos pesquisados, tendo sido desenvolvidas e referenciadas no capítulo “Farmacocinética dos Inibidores das Proteínas Tirosina-Cinases”.

Farmacocinética dos Inibidores das Proteínas Tirosina-Cinases e sua Modulação Terapêutica

T (Cp. Máx)	Biodisponibilidade	Factores influenciadores da absorção/biodisponibilidade	Metabolização o principal	Metabolização secundária	Transportado res membranares	Fármaco inibe	Volume de distribuição/ Ligação proteica/ Tempo semi-vida	Eliminação
2 horas	98%	Não influenciada pela presença de alimentos no T.G.I., nem pelo uso de fármacos antiácidos. Uso prolongado do imatinib tem influência. Indutores e inibidores enzimáticos de CYP3A4 influenciam.	CYP P450: CYP3A4 e CYP3A5	CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19, CYP1A2, CYP1A1, CYP1B1 e FMO-3	P-gp, BCRP, MRP1, OCT1	Transportadores de efluxo: P-gp e BCRP Algumas enzimas: CYP3A4, CYP3A5 e CYP2D6	Extensamente distribuído pelos tecidos - 435L. Forte ligação proteica a albumina e a alfa1-glicoproteína.. Tempo de semi-vida de 18h	81% da dose é eliminada pelas fezes (67,8%) e urina (13,2%), em 7 dias
3 - 7 horas	60%	Alimentos no T.G.I. não influenciam de forma significativa. Doses altas de ranitidina influencia. Indutores e inibidores enzimáticos de CYP3A4 influenciam.	CYP3A4	CYP3A5, CYP1A1 e CYP2D6	Principal: ABCG2. Em menor extensão: ABCB1	BCRP e P-gp; CYP2C19 e CYP2D6	Forte ligação às proteínas plasmáticas. Distribuição extensa pelos tecidos - 1400 L Longo tempo de semi-vida - 48 horas	90% é eliminado em 10 dias: fezes (86%) e urina (0,5%)
4 horas	60 a 100%	Alimentos aumentam-na para 100%. Indutores e inibidores enzimáticos de CYP3A4 influenciam. Inibidores da bomba de prótons diminuem-na. Hábito de fumar influencia.	CYP3A4 e CYP3A5	CYP1A2, CYP1A1 e CYP1B1 e, ainda, em diminuta extensão pelo CYP2D6 e CYP2C8	ABCB1 e ABCG2	ABCB1 e ABCG2. CYP3A4 e CYP3A5	Forte ligação às proteínas plasmáticas. Distribuição extensa pelos tecidos - 232 L. Longo tempo de semi-vida - 36,2 horas	91% da dose foi recuperada em 11 dias: 83% nas fezes e 8% na urina
3 horas	38-49%	Indutores e inibidores enzimáticos de CYP3A4 não influenciam de forma significativa. Indutores do UGT1A9, como o omeprazol e fumo do tabaco, influenciam.	UGT1A9 (cerca de 20% da dose)	CYP3A4 (cerca de 5% da dose)	P-gp	UGT1A1, UGT1A9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4, CYP2B6, CYP2C8 e CYP2C9; P-gp e alguns ABC	Forte ligação às proteínas plasmáticas -99,5% e longo tempo de semi-vida - 25-48 horas, por isso o volume de distribuição será também elevado	77% nas fezes; 15-20% na urina
6 - 12 horas		Absorção não é afectada pela presença de alimentos no T.G.I. Índice de massa corporal influencia - diminui-a bastante. Indutores e inibidores enzimáticos de CYP3A4 influenciam.	CYP3A4		ABCB1 e ABCG2	ABCB1 e ABCG2	Forte ligação às proteínas plasmáticas - 95%; Grande volume de distribuição - 2230 L; Tempo de semi-vida de 40-60 horas	61% nas fezes; 16% na urina
0,5 - 6 horas	14 - 34%	Alimentos influenciam de forma clinicamente não significativa. Aumento do pH gástrico, por anti-ácidos ou inibidores da bomba de prótons diminuem absorção e, por isso, a biodisponibilidade. Indutores e inibidores enzimáticos de CYP3A4 influenciam.	CYP3A4	FMO-3 e UGT	P-gp e BCRP	CYP3A4	Extensamente distribuído pelos tecidos - 2505 L Forte ligação proteica - 94% Tempo de semi-vida de 3-5 h	85% nas fezes
3 - 4 horas	Fracamente absorvida	Os alimentos têm grande influência na biodisponibilidade; dieta rica em gorduras aumenta-a para 325%. Indutores e inibidores enzimáticos de CYP3A4 influenciam	CYP3A4	CYP3A5, CYP2C19 e CYP2C8	ABCG2 e ABCB1	ABCG2, ABCB1, OATP1B1 e OAT3. CYP3A4 e CYP2C8	Vd é maior do que 2200 L e o tempo de semi-vida é de 24 horas. Apresenta forte ligação às proteínas plasmáticas - mais do que 99%	27% da dose oral recuperada nas fezes e menos de 2% recuperada na urina
3 - 4 horas	Apenas 30% é absorvida	Exposição sistémica aumenta até 82% quando administrado com alimentos de elevado teor em gordura. Absorção diminuída quando co-administrado com inibidores da bomba de prótons (na supressão prolongada do pH gástrico).	CYP3A4		P-gp	CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 e UGT1A1	Forte ligação às proteínas plasmáticas, incluindo a albumina e a P-glicoproteína - 98%. Tempo de semi-vida de 17 h	97,9% da dose foi recuperada em 7 dias: 93,5% nas fezes e 4,4% na urina.

TABELA 1: CARACTERÍSTICAS FARMACOCINÉTICAS DOS TKIS

VI. Modulação da Farmacocinética na Terapêutica

A farmacocinética é a área da farmacologia que se ocupa de estudar o destino dos fármacos no organismo (Storpiertis et al., 2011), tratando-se de uma disciplina científica fundamental para apoiar o estabelecimento de um regime terapêutico e manter no seu melhor perfil esse mesmo regime (Dhillon and Gill, 2006). Não basta escolher o fármaco ideal para que determinada condição clínica fique adequadamente atenuada ou tratada. É necessário proceder a um conjunto de decisões: estabelecer a dose de carga e a dose de manutenção, de forma a que se atinja o estado de equilíbrio dinâmico o mais rapidamente possível, evitando, ao mesmo tempo, que a concentração de fármaco ultrapasse a concentração terapêutica (atingindo níveis tóxicos); definir a frequência com que se administra o fármaco e a duração do tratamento; realizar ajustes na dose, na frequência de administrações ou, até, alterar o fármaco ou combinar outros fármacos, consoante a resposta terapêutica do doente ao longo do tempo; proceder a determinadas alterações nos hábitos de vida do doente, como sejam, a alimentação, exercício físico, hábito de fumar, consumo de determinadas substâncias, inclusivamente de outros medicamentos, enquanto está submetido a determinado tratamento de “emergência”, alterações essas necessárias para que o fármaco desempenhe o seu efeito terapêutico máximo com o mínimo de toxicidade possível (Golan, et al., 2012). Assim, depois de ter sido escolhido o fármaco para determinada condição clínica, normalmente decisão tomada pelos médicos que realizam o diagnóstico da doença, é necessário a intervenção da Farmacocinética Clínica, por meio dos Farmacêuticos Clínicos, para se estabelecer a via de administração, as doses de carga e de manutenção, a frequência e os intervalos entre as administrações e a duração do tratamento. Posteriormente à definição do regime terapêutico, é importante proceder à monitorização desse regime terapêutico e, se necessário, efectuar alterações que conduzam a um maior controlo da doença e à minimização dos efeitos secundários e tóxicos. Os processos farmacocinéticos de absorção, distribuição, metabolismo e excreção são avaliados através da determinação das concentrações do fármaco no organismo ao longo do tempo. As concentrações do fármaco são normalmente avaliadas no soro ou plasma, mas também podem ser utilizados outros fluídos como a saliva ou o líquido cefalo-raquidiano, em determinadas situações clínicas, e assume-se que estas estarão em equilíbrio com as concentrações de fármaco nos locais onde irão exercer a sua actividade farmacológica (receptores). A farmacocinética recorre a modelos matemáticos para descrever e prever as concentrações de fármaco em vários fluídos do organismo e as

suas alterações sofridas no decorrer do tempo. Recorre também a algumas representações do comportamento farmacocinético do fármaco, sendo a mais utilizada a que retrata o organismo como sendo um conjunto de compartimentos entre os quais o fármaco se move e no qual ocorre a sua eliminação. A passagem do fármaco entre compartimentos é representada por leis constantes (Storpiris et al., 2011, Dhillon and Gill, 2006).

O Farmacêutico Clínico, pela sua formação e sensibilidade, é o profissional de saúde que pode fazer valer o contributo da Farmacocinética Clínica, rentabilizando o efeito terapêutico do fármaco, com o mínimo de toxicidade para o doente.

O Farmacêutico tem ao seu dispor várias ferramentas de trabalho que lhe permitem avaliar o comportamento farmacocinético de determinado fármaco num doente específico. Com o conhecimento desse comportamento farmacocinético, o Farmacêutico pode avaliar se ele se encontra dentro dos parâmetros normais estabelecidos para esse fármaco ou se encontra desviado desses mesmos parâmetros. De acordo com o nível de desvio, o Farmacêutico decide se é necessário proceder a alguma alteração no regime terapêutico estabelecido inicialmente, por forma, a normalizar o comportamento farmacocinético do fármaco. Através dessa avaliação, o Farmacêutico pode também prever o comportamento farmacocinético do fármaco e ajustar o regime terapêutico, de forma a evitar desvios significativos. O objectivo primordial de todo este trabalho da farmacocinética é o de atingir a concentração terapêutica de fármaco o mais rapidamente possível e mantê-la dentro da sua “janela terapêutica”. A “janela terapêutica” está estabelecida para todos os fármacos aprovados e, na prática clínica, as concentrações de fármacos, no estado de equilíbrio dinâmico, e até o atingirem, devem respeitá-la, com o propósito de evitar dosagens subterapêuticas ou tóxicas para o doente, com os inerentes prejuízos no seu estado de saúde. A “janela terapêutica” é definida pela concentração máxima de fármaco, acima da qual se torna tóxica, e pela concentração mínima de fármaco, abaixo da qual se perde a efectividade da sua acção farmacológica. As primeiras doses de fármaco são, inevitavelmente, subterapêuticas, até que se alcance o seu estado de equilíbrio dinâmico, no qual a taxa de concentração plasmática do fármaco iguala a taxa da sua eliminação. São necessárias cerca de quatro tempos de semi-vida de eliminação para se atingir este estado de equilíbrio. A dosagem apropriada de fármaco e a frequência de administrações originam níveis de fármaco terapêuticos no estado de equilíbrio dinâmico, e as

concentrações máximas e mínimas do fármaco permanecem dentro da “janela terapêutica”. Se a dose inicial de fármaco for maior do que a dose de manutenção, o fármaco atingirá concentrações terapêuticas mais rapidamente. A magnitude da dose de carga é determinada pelo volume de distribuição do fármaco. As flutuações na concentração de um fármaco, no estado de equilíbrio dinâmico, dependem da frequência das administrações (Golan, et al., 2012).

A farmacocinética é uma disciplina complexa, com variadíssimos factores a influenciá-la, factores esses que foram referidos ao longo do trabalho, utilizando como exemplo os TKIs, sendo necessário que o Farmacêutico possua formação adicional nesta área e adquira destreza prática através da experiência profissional, de forma a tirar o máximo proveito do benefício terapêutico dos fármacos. Este trabalho de revisão bibliográfica não pretende ser um livro de farmacocinética, mas sim, mostrar o contributo dela no estabelecimento de regimes terapêuticos. Assim, sem entrar em grandes pormenores, são apresentadas algumas ferramentas de trabalho que esta disciplina científica oferece.

A Biodisponibilidade baseia-se no facto de que a maioria dos fármacos alcança os seus locais de acção celulares e moleculares directamente a partir da circulação sistémica. Assim, e de acordo com a sua fórmula matemática, uma administração intravenosa apresentará um valor de biodisponibilidade de 1,0 porque a quantidade de fármaco administrado equivale à quantidade de fármaco que alcança a circulação sistémica. O mesmo não se pode dizer de uma administração oral que terá vários factores a influenciar a sua absorção (solubilidade da forma farmacêutica e do próprio fármaco, receptores ao nível das mucosas, enzimas metabolizadoras), sendo a quantidade de fármaco que alcança a circulação sistémica menor do que a quantidade de fármaco administrado. A sua fórmula matemática é:

$$\text{Biodisponibilidade} = \text{Qtdd fármaco alcança circulação sist.} / \text{Qtdd fármaco administrado}$$

EQUAÇÃO 1 – BIODISPONIBILIDADE (GOLAN, ET AL., 2012)

O Volume de distribuição de um fármaco representa o volume de líquido necessário para conter a quantidade total do fármaco absorvido no organismo, numa concentração uniforme equivalente à do plasma no estado de equilíbrio dinâmico. Quanto maior o valor do volume de distribuição, maior é a distribuição do fármaco nos tecidos muscular,

adiposo e outros compartimentos não-vasculares. Entre dois fármacos de igual potência, aquele que apresenta maior volume de distribuição, precisará de uma dose inicial maior para estabelecer a concentração plasmática terapêutica. A sua fórmula matemática é:

$$Vd = \text{Dose} / \text{Concentração plasmática fármaco}$$

EQUAÇÃO 2 – VOLUME DE DISTRIBUIÇÃO (GOLAN, ET AL., 2012)

A Depuração de um fármaco é o parâmetro farmacocinético que limita de forma mais significativa o tempo de acção do fármaco nos seus locais de acção farmacológica. As suas fórmulas matemáticas são:

$$D = (\text{Metabolismo} + \text{Excreção}) / \text{Concentração plasm. Fármaco}$$

$$D_{\text{total}} = \text{Depuração}_{\text{renal}} + \text{Depuração}_{\text{hepática}} + \text{Depuração}_{\text{outra}}$$

EQUAÇÃO 3 – DEPURAÇÃO (GOLAN, ET AL., 2012)

A maioria dos fármacos exhibe cinética de primeira ordem, em doses terapêuticas padronizadas, ou seja, a quantidade de fármaco que é metabolizado ou excretado em determinada unidade de tempo é directamente proporcional à concentração de fármaco na circulação sistémica nesse exacto momento. A taxa de eliminação de primeira ordem (em que a eliminação inclui o metabolismo e a excreção) segue a cinética de Michaelis-Menten:

$$E = V_{\text{máx.}} \times C / K_m + C$$

EQUAÇÃO 4 – TAXA DE ELIMINAÇÃO DE PRIMEIRA ORDEM (GOLAN, ET AL., 2012)

Onde $V_{\text{máx.}}$ é a taxa máxima de eliminação do fármaco, K_m é a concentração do fármaco na qual a taxa de eliminação é $\frac{1}{2} V_{\text{máx.}}$, C é a concentração de fármaco no plasma, e E é a taxa de eliminação. Como a eliminação é habitualmente um processo de primeira ordem, um gráfico semilogarítmico da concentração plasmática do fármaco *versus* tempo, tipicamente mostra uma linha recta durante a fase de eliminação.

O grau de contribuição de um órgão para a depuração de um fármaco é quantificado pela sua relação de extracção, que compara os níveis do fármaco no plasma, imediatamente antes da sua entrada, e logo após a sua saída do órgão:

$$\text{Extracção} = (C_{\text{interna}} - C_{\text{externa}}) / C_{\text{interna}}$$

EQUAÇÃO 5 – CONTRIBUIÇÃO DE UM ÓRGÃO PARA A DEPURAÇÃO DE UM FÁRMACO (GOLAN, ET AL., 2012)

O tempo de semi-vida de um fármaco é definido como o tempo durante o qual a concentração do fármaco no plasma diminui para metade do seu valor original. O conhecimento do tempo de semi-vida de um fármaco permite ao Farmacêutico calcular a frequência de administrações necessária para manter a concentração plasmática do fármaco dentro da “janela terapêutica”. É preciso ter em consideração as alterações fisiológicas e patológicas do volume de distribuição, para determinar a dose apropriada de um fármaco, bem como o intervalo de tempo entre as administrações (índice de massa corporal, massa muscular, massa adiposa e não apenas o peso do doente). O tempo de semi-vida também pode ser significativamente afectado por indutores e inibidores enzimáticos ou por distúrbios na actividade de enzimas metabolizadoras, e ainda por disfunções em alguns órgãos de depuração. A sua fórmula matemática é:

$$t_{1/2} = 0,693 \times Vd / \text{Depuração}$$

EQUAÇÃO 6 – TEMPO DE SEMI-VIDA (GOLAN, ET AL., 2012)

A Concentração plasmática de fármaco no estado de equilíbrio dinâmico, mencionado anteriormente, é representada pela fórmula matemática:

$$C_{\text{estado equilíbrio dinâmico}} = \text{Biodisponibilidade} \times \text{Dose} / \text{Intervalo administração} \times \text{Depuração}$$

EQUAÇÃO 7 – CONCENTRAÇÃO PLASMÁTICA DE FÁRMACO NO ESTADO DE EQ. DINÂMICO (GOLAN, ET AL., 2012)

Para calcular a Dose de carga, inicial, recorre-se à seguinte fórmula matemática:

$$\text{DOSE carga} = Vd \times C_{\text{estado equilíbrio dinâmico}}$$

EQUAÇÃO 8 – DOSE DE CARGA (GOLAN, ET AL., 2012)

Onde C é a concentração plasmática de fármaco desejada no estado de equilíbrio dinâmico. As doses de carga, normalmente, compensam a distribuição de fármaco nos tecidos.

A Dose de manutenção tem o papel de repôr a quantidade de fármaco que é perdida através do metabolismo e excreção. Como a taxa de entrada equivale à taxa de saída, no estado de equilíbrio dinâmico, a dose de manutenção depende apenas da sua depuração:

$$\text{Dose manutenção} = \text{Depuração} \times C_{\text{estado equilíbrio dinâmico}}$$

EQUAÇÃO 9 – DOSE DE MANUTENÇÃO (GOLAN, ET AL., 2012)

É usual recorrer-se a representações gráficas da concentração plasmática de fármaco *versus* tempo para avaliar comportamentos farmacocinéticos, tais como, a biodisponibilidade, as velocidades de absorção, de distribuição e de eliminação, as janelas terapêutica, subterapêutica e tóxica, e a variação da concentração de fármaco ao longo do tempo. Para descrever a distribuição e eliminação de fármacos, costumam ser utilizados modelos, tais como, o modelo de farmacocinética em dois compartimentos e o modelo de farmacocinética em quatro compartimentos. O primeiro modelo é constituído pela circulação sanguínea (sangue) e pelo volume extravascular (tecidos) e descreve o comportamento da concentração plasmática de fármaco ao longo do tempo, de acordo com a deslocação do fármaco entre esses dois compartimentos ao mesmo tempo que sofre o efeito da eliminação. O segundo modelo referido é constituído por quatro compartimentos: sangue, tecidos altamente vascularizados, tecido muscular e tecido adiposo. Este modelo descreve o comportamento das concentrações de fármaco nos vários compartimentos, ao longo do tempo, de acordo com a deslocação do fármaco entre os mesmos e ao mesmo tempo que o fármaco sofre o efeito da eliminação por metabolização e excreção (Golan, et al., 2012).

Segundo Golan (2012, p. 44):

A compreensão dos factores que determinam a capacidade de um fármaco de actuar em determinado paciente e da natureza mutável desses factores com o decorrer do tempo é de suma importância para o uso seguro e eficaz da terapia farmacológica. É importante considerar as equações-chave que governam as relações entre dose, depuração e concentração plasmática de um fármaco quando devemos tomar decisões terapêuticas sobre esquemas farmacológicos. (...) existem variações quase infinitas, tanto importantes quanto secundárias, e essas variações influenciam os efeitos da farmacoterapia. Por exemplo, são observadas diferenças bem definidas na farmacocinética entre indivíduos de diferentes idades, sexo, massa corporal, níveis de condicionamento físico, etnicidade, constituição genética e estados mórbidos.

VII. Conclusão

Os TKIs são fármacos relativamente recentes que vieram dar um grande contributo para o tratamento de leucemias e de tumores gastro-intestinais, e um prolongamento da sobrevida e do tempo de vida sem progressão da doença de outros tumores. São administrados por via oral, uma a duas vezes ao dia, o que representa uma enorme vantagem para o conforto do doente. Assim, têm sido investigados muitos TKIs nos últimos anos e aprovados com relativa rapidez (uma média de 2 anos para a aprovação de um novo TKI).

Neste trabalho de revisão bibliográfica, foram descritos parâmetros farmacocinéticos dos TKIs aprovados: absorção, distribuição, metabolismo, eliminação, interações entre os TKIs e as células transportadoras transmembranares, entre os TKIs e as enzimas metabólicas e de TKIs com outros fármacos. Muitas das características farmacocinéticas são comuns a todos os TKIs mas outras diferem bastante entre eles.

Durante a pesquisa bibliográfica efectuada, foram detectadas algumas limitações nos estudos existentes, as quais deverão ser colmatadas o mais rapidamente possível, de forma a melhorar a terapêutica com TKIs. Grande parte da informação farmacocinética disponível baseia-se em experiências *in vitro*, em animais e em voluntários saudáveis que tomam uma ou poucas doses de TKI, tornando-se difícil extrapolar os resultados destas experiências para a prática clínica oncológica, onde a realidade é diferente: várias doses, ao longo de vários dias, semanas ou meses; possível auto-inibição de mecanismos descritos anteriormente com o tratamento prolongado; disfunções hepática e renal; outras disfunções orgânicas no paciente oncológico; crianças; indivíduos de várias condições físicas, de vários índices de massa corporal e de várias constituições genéticas (existem diferenças genéticas na expressão de proteínas transportadoras e de enzimas metabólicas, por exemplo). São necessários, assim, estudos em condições de maior complexidade, a fim de se aproximarem da realidade. Para além do referido, são também necessários estudos adicionais de interações entre fármacos e estudos que demonstrem a biodisponibilidade relativa e absoluta de todos os TKIs.

A realização deste trabalho de pesquisa bibliográfica permitiu verificar que o perfil farmacocinético de cada TKI, no tratamento a longo prazo, é susceptível de sofrer

alterações clinicamente significativas, que podem colocar a sua segurança e a sua eficácia terapêutica em risco. A sua biodisponibilidade diminuída pode originar concentrações subterapêuticas de fármaco que resultam na selecção de clones resistentes com consequente progressão da doença. Se a sua biodisponibilidade estiver aumentada pode originar concentrações tóxicas para o doente. Assim sendo, o conhecimento do perfil farmacocinético e a sua rigorosa monitorização são de extrema importância para alguns grupos de fármacos, uma vez que são grandes candidatos a falhar a sua acção terapêutica e a tornarem-se potencialmente tóxicos, não só pela possível complexidade da patologia à qual estão associados, mas também porque são fármacos que apresentam características farmacocinéticas peculiares, susceptíveis de serem facilmente desviadas dos valores padronizados: janela terapêutica estreita, interacções medicamentosas clinicamente graves, efeitos adversos exacerbados, biodisponibilidade baixa, entre outras características referidas ao longo do trabalho, verificadas no caso dos TKIs. Através da adequada monitorização do fármaco, utilizando as ferramentas descritas, o Farmacêutico Clínico pode actuar no sentido de evitar e/ou corrigir esses desvios, de forma a garantir a devida segurança e a tirar partido do benefício terapêutico máximo do fármaco.

Foi demonstrada a importância da Farmacocinética Clínica que, em colaboração com outros factores clínicos e terapêuticos, contribui para a optimização da terapêutica. Uma boa personalização da terapêutica permitirá, por um lado, diminuir efeitos secundários e, por outro lado, incrementar a qualidade do efeito terapêutico obtido. Assim, o papel do Farmacêutico, enquanto membro de uma equipa interdisciplinar de apoio terapêutico ao doente, é de inquestionável mais-valia para o mesmo.

Pode ser afirmado que os objectivos da revisão bibliográfica foram alcançados: a selecção e avaliação de informação e a exposição de conhecimentos adquiridos acerca da farmacocinética dos TKIs foram realizados; foram dadas sugestões para completar os conhecimentos existentes; foi demonstrada a importância e o contributo, tanto da Farmacocinética, como do Farmacêutico Clínico, os quais devem estar obrigatoriamente presentes na elaboração e manutenção de regimes terapêuticos em determinadas condições clínicas que exijam determinado tipo de fármacos, como são os TKIs.

VIII. Referências bibliográficas

Artigos

- Blay, J. Y. and Demetri, G. D. (2011). The evolution of a revolutionary class: extending benefits of tyrosine kinase inhibitors--introduction. *Semin Oncol*, 38(Suppl 1), S1-2.
- Comert, M., *et al.* (2013). Changes in molecular biology of chronic myeloid leukemia in tyrosine kinase inhibitor era. *Am J Blood Res*, 3(3), 191-200.
- Demetri, G. D., *et al.* (2009). A phase I study of single-agent nilotinib or in combination with imatinib in patients with imatinib-resistant gastrointestinal stromal tumors. *Clin Cancer Res*, 15(18), 5910-6.
- Deremer, D. L., *et al.* (2008). Nilotinib: a second-generation tyrosine kinase inhibitor for the treatment of chronic myelogenous leukemia. *Clin Ther*, 30(11), 1956-75.
- Duckett, D. R. and Cameron, M. D. (2010). Metabolism considerations for kinase inhibitors in cancer treatment. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, 6(10), 1175-93.
- Fausel, C. (2007). Targeted chronic myeloid leukemia therapy: Seeking a cure. *Am J Health Syst Pharm*, 64(24, Suppl 15), S9-15.
- Jabbour, E., *et al.* (2011). Long-term outcomes in the second-line treatment of chronic myeloid leukemia: a review of tyrosine kinase inhibitors. *Cancer*, 117(5), 897-906.
- Jabbour, *et al.* (2013). Resistance to tyrosine kinase inhibition therapy for chronic myelogenous leukemia: a clinical perspective and emerging treatment options. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*, 13(5), 515-29.
- Kamath, A. V., *et al.* (2008). Preclinical pharmacokinetics and in vitro metabolism of dasatinib (BMS-354825): a potent oral multi-targeted kinase inhibitor against SRC and BCR-ABL. *Cancer Chemother Pharmacol*, 61(3), 365-76.
- Kralj, E., *et al.* (2014). Absorption and elimination of imatinib through the rat intestine in vitro. *Int J Pharm*, 460(1-2), 144-9.
- Madhusudan, S. and Ganesan, T. S. (2004). Tyrosine kinase inhibitors in cancer therapy. *Clin Biochem*, 37(7), 618-35.
- Martinelli, G., *et al.* (2005). New tyrosine kinase inhibitors in chronic myeloid leukemia. *Haematologica*, 90(4), 534-41.

- Ravandi, F. (2011). Managing Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia: role of tyrosine kinase inhibitors. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*, 11(2), 198-203.
- Steinberg, M. (2007). Dasatinib: a tyrosine kinase inhibitor for the treatment of chronic myelogenous leukemia and philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *Clin Ther*, 29(11), 2289-308.
- Takahashi, N., *et al.* (2012). Pharmacokinetics of dasatinib for Philadelphia-positive acute lymphocytic leukemia with acquired T315I mutation. *J Hematol Oncol*, 5, 23.
- Tawbi, H. A., *et al.* (2013). Calcium carbonate does not affect nilotinib pharmacokinetics in healthy volunteers. *Cancer Chemother Pharmacol*, 72(5), 1143-7.
- Trent, J. and Molimard, M. (2011). Pharmacokinetics and pharmacodynamics of nilotinib in gastrointestinal stromal tumors. *Semin Oncol*, 38(Suppl 1), S28-33.
- van Erp, N. P., *et al.* (2009). Clinical pharmacokinetics of tyrosine kinase inhibitors. *Cancer Treat Rev*, 35(8), 692-706.
- Zhou, L., *et al.* (2009). Nilotinib for imatinib-resistant or -intolerant chronic myeloid leukemia in chronic phase, accelerated phase, or blast crisis: a single- and multiple-dose, open-label pharmacokinetic study in Chinese patients. *Clin Ther*, 31(7), 1568-75.

Páginas da internet

- Dhillon, S. and Gill, K. (2006). Basic Pharmacokinetics. [em linha]. Disponível em <http://www.pharmpress.com/files/docs/clinical_pharmacokinetics_samplechapter.pdf> [Consultado em 05-06-2014].
- Storpirtis, S., *et al.* (2011). Farmacocinética Básica e Aplicada. [em linha]. Disponível em <<http://issuu.com/guanabarakoogan/docs/storpirtis-issuu>> [Consultado em 05-06-2014].
- The European Medicines Agency Page. [Em linha]. Disponível em <http://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/000406/WC500022201.pdf>. [Consultado em 07/07/2014].
- The European Medicines Agency Page. [Em linha]. Disponível em <http://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/EPAR_-

- [_Summary_for_the_public/human/000709/WC500056993.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/000709/WC500056993.pdf)>. [Consultado em 07/07/2014].
- The European Medicines Agency Page. [Em linha]. Disponível em <http://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/000798/WC500034396.pdf>. [Consultado em 07/07/2014].
- The European Medicines Agency Page. [Em linha]. Disponível em <http://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001016/WC500036358.pdf>. [Consultado em 07/07/2014].
- The European Medicines Agency Page. [Em linha]. Disponível em <http://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/000618/WC500033989.pdf>. [Consultado em 07/07/2014].
- The European Medicines Agency Page. [Em linha]. Disponível em <http://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/000795/WC500044958.pdf>. [Consultado em 07/07/2014].
- The European Medicines Agency Page. [Em linha]. Disponível em <http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000690/human_med_000929.jsp&mid=WC0b01ac058001d124>. [Consultado em 07/07/2014].
- The European Medicines Agency Page. [Em linha]. Disponível em <http://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000687/WC500057737.pdf>. [Consultado em 07/07/2014].

Livros

- Golan, D. E., *et al.* (2012). *Princípios de Farmacologia – A Base Fisiopatológica da Farmacoterapia*. USA, Guanabara Koogan, 2ª edição, 28-45
- Kasper, D. L., *et al.* (2006). *Harrison Manual de Medicina*. Madrid, Mc Graw Hill, 16ª edição.