

**Universidade de Lisboa
Faculdade de Farmácia**



**Farmacocinética e Monitorização das
Concentrações Séricas (TDM) dos Inibidores
da Tirosina-Cinase**

Mafalda Monterroso Carneiro da Rosa Coelho

Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

2020

**Universidade de Lisboa
Faculdade de Farmácia**



Farmacocinética e Monitorização das Concentrações Séricas (TDM) dos Inibidores da Tirosina-Cinase

Mafalda Monterroso Carneiro da Rosa Coelho

**Monografia de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas
apresentada à Universidade de Lisboa através da Faculdade de Farmácia**

**Orientadora: Professora Auxiliar Convidada, Doutora Ana
Paula Ramos Carrondo Dias de Matos**

2020

Resumo

No início dos anos 2000, os Inibidores da Tirosina-Cinase (ITC) constituíram uma grande inovação terapêutica, formando um avanço relevante na farmacoterapia da Leucemia Mielóide Crónica. Estes fármacos com um mecanismo de ação especificamente direcionado para a proteína BCR-ABL são, comparativamente, responsáveis pela obtenção de boas respostas clínicas, boa qualidade de vida e pela redução de reações adversas a medicamentos decorrentes do uso de outras antigas terapêuticas para a mesma indicação.

A farmacocinética é fundamental para estudar o comportamento dos fármacos no organismo, particularmente de fármacos com muita variabilidade interindividual, sendo por isso uma ferramenta relevante no desenvolvimento de protocolos de administração mais seguros e eficazes. A integração da farmacocinética e da farmacodinâmica na prática de Farmácia Clínica permite a individualização da terapêutica e a prestação dos melhores cuidados ao doente.

A Monitorização Terapêutica de Fármacos (TDM) é um método simples e prático para otimizar regimes posológicos, melhorar a eficácia, garantir a segurança e evitar a perda de adesão à terapêutica durante o tratamento, para fármacos com margem terapêutica estreita. É um processo útil para assegurar que a concentração dos Inibidores da Tirosina-Cinase (ITC) se mantem nos limites terapêuticos e não atinge valores tóxicos, garantindo assim os ajustes posológicos necessários.

Apesar do uso dos ITC como fármacos de primeira linha na LMC, a aplicação da farmacocinética clínica na prática ainda em fase de investigação, havendo no entanto algum trabalho elaborado e alguns parâmetros estabelecidos e úteis para a aplicação da TDM. Ao realizar a monitorização da C_{min} no Imatinib, Dasatinib, Nilotinib e Bosutinib – os fármacos mais administrados da classe terapêutica – garante-se que o doente toma a dose correta, mantendo valores terapêuticos e avalia-se a necessidade eventual de alteração posológica.

A aplicação da TDM aos fármacos utilizados no tratamento da LMC é algo essencial para alcançar a melhor resposta molecular, citogenética e hematológica nos doentes, uma referência conhecida para a Leucemia Mielóide Crónica. Ao investirmos tempo neste processo, os doentes terão a melhor resposta possível relativamente ao ITC administrado, chegando aos patamares requeridos de uma forma mais rápida e segura, e resultando por isso num bom desfecho final.

Palavras-chave: Inibidores da Tirosina-Cinase; Monitorização Terapêutica de Fármacos; Farmacocinética Clínica; Farmacocinética/Farmacodinâmica; Leucemia Mielóide Crónica

Abstract

The innovation brought to us by the Tyrosine Kinase Inhibitors (TKI) in the early 2000s, has been a major breakthrough in the therapies used for Chronic Myeloid Leukaemia (CML). With their targeted action mechanism against the BCR-ABL protein, they are comparably responsible for good clinical outcomes, good life quality and a reduction in the adverse effects from older therapies for the same disease.

Pharmacokinetics is fundamental for the behavioural study of drugs in our organisms, especially when those have a high inter-individual variability, therefore being a relevant tool in the development of new, safer and more effective administration protocols. Combining the pharmacokinetics and pharmacodynamics in the clinical practice allows a therapeutic individualisation of general protocols and the best patient care possible.

Therapeutic Drug Monitoring (TDM) is a simple and practical method to optimize a therapeutic regime, improve efficacy, ensure safety and avoid the loss of patient adhesion during the course of treatment, for narrow therapeutic window pharmaceuticals. It is a helpful process to ensure that the TKI's concentration remains within therapeutic and not toxic values, assuring the necessary adjustments.

Despite the fact that TKI are used as a first line medicine form CML, the usage of clinical pharmacokinetics in clinical practice is still in investigation, having however a few useful and well established parameters for TDM. By monitoring the C_{min} in Imatinib, Dasatinib, Nilotinib and Bosutinib – the more commonly used from their pharmaceutical class – we can ensure that the patient receives the correct dosage, maintaining therapeutic values and assessing eventual adjustments.

The application of TDM to CML's drugs is somewhat essential to achieve the best molecular, cytogenetic and haematological response from patients, a CML know end-point. By investing time in this process, patients will have the best possible response to the TKI taken, reaching then the required grades in a safer and faster way, resulting in an overall great achievement.

Key-words:

Tyrosine Kinase Inhibitors; Therapeutic Drug Monitoring; Clinical Pharmacokinetics; Pharmacokinetics/Pharmacodynamics; Chronic Myeloid Leukaemia

Agradecimentos

Com a sensação de chegar a bom porto, nada mais há do que olhar para trás e sorrir.

Com a sensação de dever cumprido, nada mais há do que olhar para a frente e sorrir.

Com todos os que me acompanharam nesta etapa, nada mais há do que olhar em redor e sorrir-lhes.

Agradeço a todos os que me mostraram que o mais importante é ser feliz em tudo o que fazemos...

Agradeço à minha mãe por ser o exemplo da determinação pessoal em sorrir sempre a tudo na vida e por me ensinar que o mais importante é sermos felizes. Agradeço aos meus avós, uma estrela brilhante no Céu e uma estrela ofuscante na Terra. Agradeço ao meu padrinho por ser quem atentamente me escuta. Agradeço à minha afilhada por ser a nossa diva da moda residente. Agradeço ao meu primo por ser quem sempre se ri comigo.

Agradeço à Carolina por ser a pessoa que caminhou comigo, estando a milhares de quilómetros. Agradeço à Inês por ser a vizinha com quem troco cartas eletrónicas. Agradeço à Maria por ser a santa hilariante. Agradeço à Laura pela paz que me traz. Agradeço à Patrícia por ser a voz da razão. Agradeço à Rita pelas tardes culinárias. Agradeço à Amaral pelas fotografias artísticas. Agradeço à Mel por ser a tranquilidade em pessoa. Agradeço à Marta pela sua inabalável persistência. Agradeço à Nádia por ser a aventureira. Agradeço à Katy pela felicidade que sempre me transmite. Agradeço à Ritinha pela infundável sabedoria e calma. Agradeço à Ferreira por ser a personificação da música. Agradeço ao Mota por ser sempre o meu companheiro musical. Agradeço às minhas pequenas, Inês e Beatriz, por me terem dado uma alegria inesperável.

Mais do que tudo, agradeço a Deus por me ter oferecido uma oportunidade de ser feliz com tanta bondade em meu redor.

“Agora vou-te contar o tal segredo. É muito simples: só se vê bem com o coração. O essencial é invisível para os olhos...”

O Príncipezinho, Antoine de Saint-Exupéry

Abreviaturas

ABL: *Abelson murine leukemia viral oncogene*

AGP: α 1-ácido glicoproteína

AGT: Aspartato-aminotransferase

ALT: Alanina-aminotransferase

ATP: Adenosina Trifosfatada

AUC_∞: área sob a curva até infinito

BCR: *breakpoint cluster region*

BD: Biodisponibilidade

CCyR: Resposta Citogenética Completa (*complete cytogenetic response*)

CHR: Resposta Hematológica Completa (*complete hematologic response*)

c-KIT: Proto-oncogene c-KIT

Cl: Clearance plasmática

C_{max (SS)}: concentração máxima em estado estacionário

C_{max}: Concentração máxima

CYP2C8: Citocromo P450 2C8

CYP2C9: Citocromo P450 2C9

CYP3A4: Citocromo P450 3A4

D: Dose administrada

DIP: Doença Intersticial Pulmonar

ESMO: *European Society for Medical Oncology*

FMO-3: Mono-oxigenase 3 contendo Flavina

GI: Gastrointestinal

i.v.: Intravenoso(a)

ICC: Insuficiência Cardíaca Congestiva

IECA: Inibidor da Enzima de Conversão da Angiotensina

IFN- α : Interferão-alfa

IL: Interleucina

IMC: Índice de Massa Corporal

IR: Insuficiência Renal

ITC: Inibidores da Tirosina-Cinase

LLA: Leucemia Linfoblástica Aguda

LMC: Leucemia Mieloide Crônica

MCyR: Resposta Citogenética *Major* (*major cytogenetic response*)

MMR: Resposta Molecular *Major* (*major molecular response*)

MR4: Resposta Molecular com expressão da proteína BCR-ABL menor do que 0,01%

MR4,5: Resposta Molecular com expressão da proteína BCR-ABL menor do que 0,0032%

MR5: Resposta Molecular com expressão da proteína BCR-ABL menor do que 0,001%

NCI: *National Cancer Institute*

NICE: *National Institute for Health and Care Excellence*

OMS: Organização Mundial de Saúde

PDGF: Fator de crescimento derivado de plaquetas

PK/PD:
Farmacocinética/Farmacodinâmica
(relação)

Pp: Proteínas plasmáticas

RAM: Reação (ões) Adversa (s) a Medicamentos

RT-PCR: *Reverse transcription polymerase chain reaction*

SCF: Fator das células estaminais

SNS: Serviço Nacional de Saúde

SS: estado estacionário (*steady-state*)

TC: Tirosina Cinase

TDM: Monitorização Terapêutica de Fármacos (*Therapeutic Drug Monitoring*)

$t_{\max (SS)}$: tempo até atingir $C_{\max (SS)}$

t_{\max} : Tempo para atingir C_{\max}

UGT: Glucoroniltransferase

Vd: Volume aparente de distribuição

Índice

Objetivos e Métodos.....	9
Introdução.....	10
Leucemia.....	13
Leucemia Mielóide Crónica.....	13
Leucemia Linfoblástica Aguda.....	15
Inibidores da Tirosina-Cinase.....	16
Imatinib.....	18
Dasatinib.....	20
Nilotinib.....	21
Bosutinib.....	23
Farmacocinética dos ITC.....	25
Imatinib.....	25
Dasatinib.....	26
Nilotinib.....	27
Bosutinib.....	28
Monitorização Terapêutica de Fármacos (TDM).....	29
Amostras, Técnicas e Parâmetros.....	31
Críticas Gerais e Perspetivas Futuras.....	32
Conclusão.....	36
Referências Bibliográficas.....	37
Anexos.....	48
Proposta de Protocolo de TDM.....	48
Introdução.....	48
Objetivos.....	48
Descrição do Protocolo.....	48
Informações do Fármacos.....	49

Índice de Figuras

Figura 1: Estimativa do crescimento da incidência de casos de neoplasia maligna a nível mundial até 2040 (7).	10
Figura 2: Estrutura das proteínas de fusão BCR-ABL, adaptado de Sawyers, C., <i>Chronic Myeloid Leukemia</i> , The New England Journal of Medicine, 1999 (39).....	13
Figura 3: Guideline para a Terapêutica com ITC, adaptado de <i>Chronic myeloid leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up</i> , Hochhaus, A. et al. on behalf of the ESMO Guidelines Committee, <i>Annals of Oncology</i> , 2017 (41).....	14
Figura 4: Fórmula Molecular do Imatinib (69)	19
Figura 5: Fórmula Molecular do Dasatinib (73).....	20
Figura 6: Fórmula Molecular do Nilotinib (79).....	22
Figura 7: Fórmula Molecular do Bosutinib (81)	23
Figura 8: Processo de ajuste posológico com auxílio da TDM, adaptado de Kang J., Lee, M., Overview of therapeutic drug monitoring, <i>Korean Journal of Internal Medicine</i> , 2009 (4).....	30

Índice de Tabelas

Tabela 1: Boa resposta à terapêutica para um ITC, adaptado de Haznedaroglu, I., Monitoring the response to tyrosine kinase inhibitor (TKI) treatment in chronic myeloid leukemia (CML), <i>Mediterranean Journal of Hematology and Infectious Diseases</i> , 2014 (56)	17
Tabela 2: Informações para o processo de TDM relativo à amostragem, técnicas analíticas e parâmetros a quantificar.....	31
Tabela 3: Resumo das formas farmacêuticas, Dosagens comerciais, margens terapêuticas e $C_{max} + C_{min}$	49
Tabela 4: Características PK/PD do Imatinib	50
Tabela 5: Características PK/PD do Dasatinib	51
Tabela 6: Características PK/PD do Nilotinib	52
Tabela 7: Características PK/PD do Bosutinib	53

Objetivos e Métodos

Com o rápido crescimento populacional experienciado recentemente (1), vivemos num momento de clara mudança em que é necessário apostar na saúde da população, personalizando a medicina e garantindo que há acesso aos melhores cuidados possíveis para todos os habitantes (2).

A Monitorização Terapêutica de Fármacos (TDM) dos Inibidores da Tirosina-Cinase tem sido alvo de grande investigação, podendo constituir um auxílio relevante para esta situação, poupando recursos e melhorando a qualidade de vida aos indivíduos doentes, graças à adequação da terapêutica que essa permite proporcionar (3,4).

Deste modo, foi realizada a seguinte reflexão sobre o assunto referido, baseando-se na pesquisa e revisão bibliográfica a partir de fontes tais como o PubMed, PubChem, ClinicalTrials.gov, CochraneLibrary, revistas como *Nature* e *New England Journal of Medicine*. Foi realizada uma pesquisa extensa, apresentado por fim o estado da arte sobre o tema.

Introdução

A par das doenças neuro-degenerativas, o cancro continua a ser a grande epidemia do século XXI (5). O seu rápido crescimento a nível global, particularmente nos países desenvolvidos (6), permite chegar à conclusão de que se trata de uma Peste Negra dos tempos modernos. Com as estimativas mundiais do seu gradual crescimento até 2040, onde atingirá mais de 29 milhões de pessoas (7), o cancro garante, assim, o estatuto de doença do século, na qual vários milhões são investidos anualmente, uma tendência que continua a crescer (8).

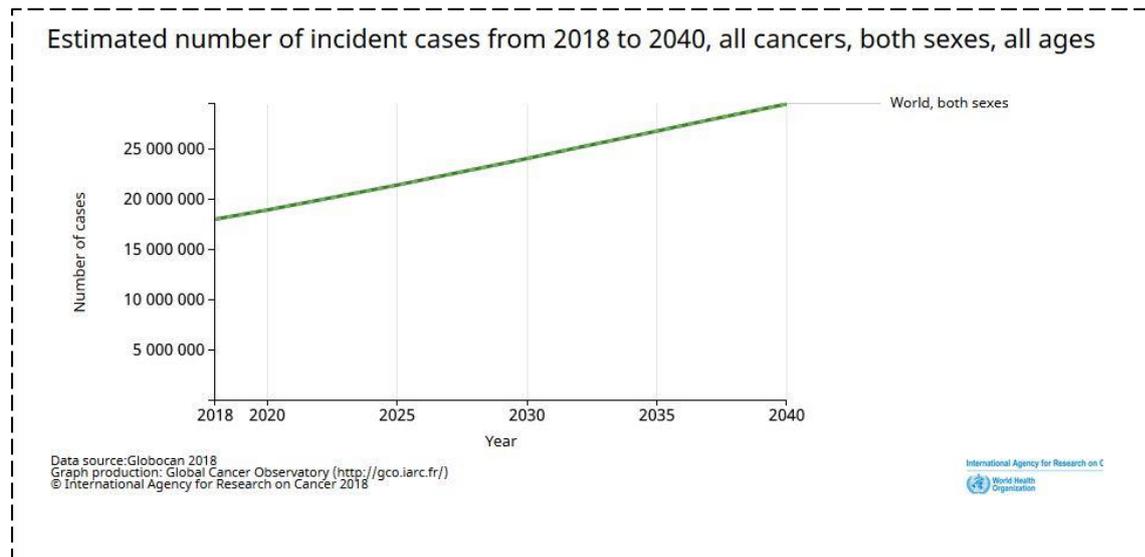


Figura 1: Estimativa do crescimento da incidência de casos de neoplasia maligna a nível mundial até 2040 (7).

O Cancro é, na verdade, uma amálgama de doenças relacionadas, que têm em comum a ocorrência de uma proliferação celular rápida, anormal e descontrolada no organismo, a partir de qualquer ponto do corpo (9). Todo este processo inviabiliza o ciclo celular normal das células (10), pelo que as células que contenham erros ou que já estejam inviabilizadas vão permanecer vivas, em vez de ocorrer o processo natural de apoptose. Tendo em conta que acontece uma proliferação celular tão célere, as novas células formadas não são tão especializadas como as células de crescimento normal, pelo que estas só conseguem invariavelmente continuar a multiplicar-se, formando assim as massas denominadas de tumores (9).

Os tumores podem ser classificados de acordo com a sua localização primária, de um ponto de vista histológico:

- Carcinoma: neoplasia maligna com origem no epitélio quer seja em órgãos e glândulas ou no tecido epitelial em si (9,11);
- Sarcoma: originário no tecido conjuntivo (como osso, cartilagem ou músculo), forma tumores sólidos que causam dor no local de crescimento e são muito semelhantes ao tecido que os envolve (9,11);
- Leucemia: denominada como um “tumor líquido”, vai desenvolver-se na medula óssea, o local de produção de células sanguíneas, pelo que provoca o aparecimento de células sanguíneas imaturas, o que leva a uma maior suscetibilidade a infeções, anemia e problemas de coagulação por parte do doente (9,11);
- Linfoma: neoplasia que se desenvolve no sistema linfático (gânglios, nódulos, órgãos ou vasos linfáticos), provocando o mau funcionamento dos linfócitos e, por isso, impedindo o combate de infeções pelos mesmos. Pode dividir-se em linfoma de Hodgkin e linfoma de não-Hodgkin, sendo o primeiro intimamente relacionado com a infeções pelo vírus Epstein-Barr (9,11,12);
- Mieloma: doença maligna com origem nos plasmócitos, células de produtoras de imunoglobulinas, que pode causar degeneração óssea através da ativação dos osteoclastos, graças à produção de proteínas ativadoras pelos mesmos (9,11,13)

O Cancro é causado por uma alteração sofrida nos genes que controlam o normal funcionamento e crescimento das células (9), provocando, então, a sua proliferação anormal.

Estas alterações podem ser causadas por diversos agentes carcinogénicos (14), tais como a radiação ionizante e ultravioleta (14,15), enquanto agentes físicos. Referente a agentes biológicos há risco de algumas neoplasias serem causadas por infeções virais, como o vírus Epstein-Barr, HBV ou HPV (12,14,16,17), infeções bacterianas, como o *Helicobacter Pylori* (14,18), ou infeções parasíticas, como por helmintos (14,19).

Para além destes agentes, há ainda os agentes químicos, uma fonte de grande controvérsia, mas de grande certeza quanto à sua função no distúrbio do bom funcionamento do crescimento celular. Neste grupo inclui-se o amianto (14,20), substâncias presentes no fumo do tabaco (14,21,22), aflatoxinas (14,23) e diversos metais pesados como o arsénio, cádmio, chumbo, cobalto, crómio ou níquel (14,24).

A obesidade, uma verdadeira epidemia mundial (25), continua a ser um fator de risco decisivo na batalha contra o cancro, estando provada a relação entre o aumento de peso e o aparecimento de cancro (26).

Relativamente aos doentes, o seu tratamento pode ser feito com o objetivo curativo ou paliativo, de acordo com a progressão da doença em si.

No que diz respeito à cura, há diversos métodos a adotar, tais como:

- Cirurgia: técnica utilizada principalmente quando se trata de tumores sólidos, sendo esta utilizada de forma curativa, preventiva, biópsia, paliativa, reconstrutiva ou redutiva do tumor (27).
- Radioterapia: baseia-se na utilização de radiação ionizante para induzir o tratamento, podendo realizar-se a Radioterapia Externa e a Braquiterapia (28,29).
- Quimioterapia: caracteriza-se pela administração de substâncias químicas de ação citotóxica, destruindo as células afetadas, podendo ser realizada quer no intuito de tratamento ou de alívio sintomático (28). Há diversos tipos de agentes, organizados em 5 grupos principais: agentes alquilantes, alcaloides de plantas, antimetabolitos, inibidores das topoisomerases e antibióticos derivados de fungos com ação antitumoral (30). Com este tratamento ocorrem sempre uma ou mais reações adversas, quer sejam náuseas e vômitos intensos, trombocitopenia, fadiga, alopecia ou lesões no local de administração (31). Neste grupo incluem-se os inibidores da tirosina-cinase (ITC), fármacos com uma ação de bloqueio do sinal da proliferação celular, impedindo assim a progressão tumoral (32).
- Imunoterapia: caracteriza-se pela indução do sistema imunitário no combate ao cancro (33), através de várias moléculas, como, por exemplo, os Interferões (IF), Anticorpos Monoclonais ou Interleucinas (IL) (28).
- Terapia hormonal: normalmente administrada de forma concomitante com outras terapias, sendo em casos de cancro com origem em locais de ação hormonal (28,34).
- Transplante de células estaminais: consiste num tratamento adjuvante, com intenção curativa, à terapêutica contra o cancro, exceto nos casos de mieloma múltiplo e algumas leucemias que pode atuar como tratamento principal curativo. Devido à intensidade dos tratamentos aos quais são sujeitos, os doentes encontram-se com o seu organismo debilitado, pelo que é fundamental que o conteúdo celular sanguíneo esteja restabelecido para auxiliar à recuperação. Assim, o transplante de células estaminais vai possibilitar a formação de novos leucócitos, eritrócitos e plaquetas (28), ajudando a regeneração do sistema imunitário simultaneamente. Os transplantes podem ser autólogos (células do próprio indivíduo), alogénicos (células de outro indivíduo) ou singénicos (células de um irmão gémeo), mas acarretam sempre reações adversas, pelo que devem ser sempre muito bem ponderados antes da sua realização (28,35).

Relativamente às intervenções a nível paliativo, estas são feitas ao doente com o único propósito de proporcionar algum alívio e tratamento de reações adversas ou sintomas

esperados, melhorando a qualidade de vida dos doentes já em estado terminal, podendo ser realizadas em hospital, clínica especializada ou até em casa sob supervisão médica (14,36). As medidas tomadas são discutidas por uma equipa multidisciplinar, na qual se incluem médicos, enfermeiros, farmacêuticos, psicólogos, nutricionistas e assistentes sociais, de modo a garantir a dignidade e conforto do doente (36).

Leucemia

Leucemia Mielóide Crónica

Considerada das mais comuns leucemias em Portugal, a Leucemia Mielóide Crónica (LMC) trata-se de uma neoplasia derivada do crescimento e anormal desenvolvimento de células da medula óssea, particularmente de leucócitos que acarretam erros citogenéticos (37,38).

O diagnóstico desta doença baseia-se na deteção do cromossoma Filadélfia, um erro de translocação entre os cromossomas 9 e 22, presente em cerca de 95% dos doentes e decorrente da proliferação celular excessiva derivada da leucemia (37–39). Este cromossoma está presente nas linhagens mieloides, linfóides B, eritroides e megacariocitárias, o que indica a origem estaminal desta doença (39). A partir deste erro genético, esta translocação provoca a fusão de dois genes, o *Breakpoint Cluster Region* (BCR) e *Abelson murine leucemia viral oncogene* (ABL), sendo a nova proteína BCR-ABL de tamanho variável por depender do local de fratura do gene BCR (185kDa – 230kDa) (39).

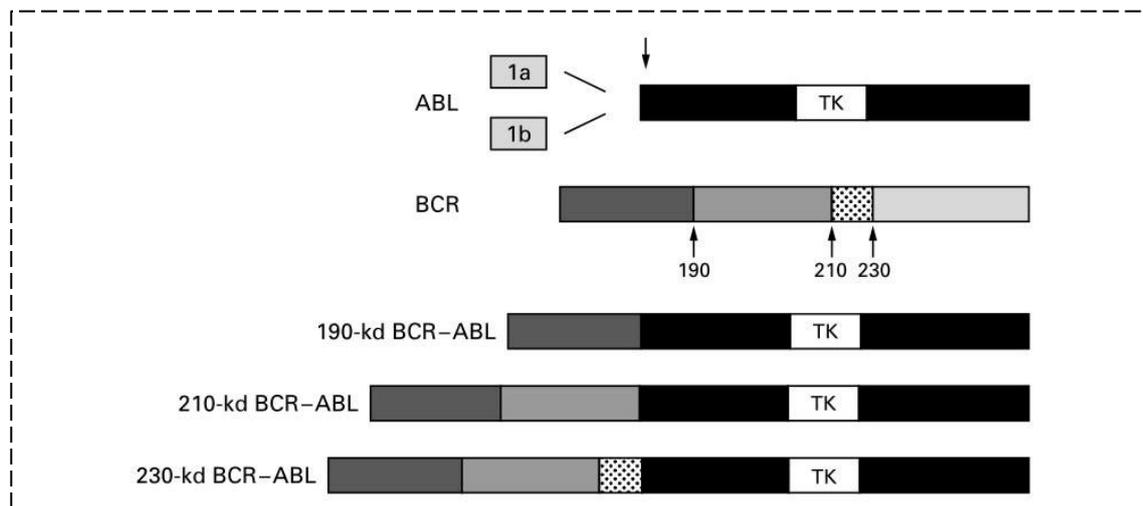


Figura 2: Estrutura das proteínas de fusão BCR-ABL, adaptado de Sawyers, C., *Chronic Myeloid Leukemia*, The New England Journal of Medicine, 1999 (39)

Ao contrário da proteína ABL, a BCR-ABL encontra-se fixa no citoplasma celular, pelo que isso influencia a atividade da tirosina cinase a ela associada, ou seja, assim consegue

fosforilar mais substratos e levar à ativação de várias cascatas de crescimento e diferenciação celular (39), garantindo, por isso, a proliferação celular e impedindo a apoptose (38).

Esta doença encontra-se dividida em três fases distintas (37):

- Fase crónica: tem menos que 10% de blastos em circulação e promielócitos na medula óssea e sangue periférico
- Fase acelerada: apresenta 10% – 19% de blastos na medula óssea ou sangue periférico
- Fase blástica: há mais do que 20% de blastos no sistema circulatório periférico e medula óssea. Pode resultar numa crise blástica se a este facto se adicionar o aparecimento de febre, mal-estar geral e esplenomegália

Relativo ao tratamento, segundo entidades como a *European Society for Medical Oncology* (ESMO), o *National Cancer Institute* (NCI) e o *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE), este alicerça-se nos ITC (37,40,41), sabendo que estes podem sofrer aumentos ou redução das posologias, bem como ser substituídos aquando o decorrer da terapêutica, quer seja por resistência, quer por demasiadas Reações Adversas a Medicamentos (RAMs), quer por falha na adesão por parte dos doentes, entre outras causas.

Em situação de falência da terapêutica, é possível fazer a concomitância de um ITC em doses (D) altas com o Interferão- α (IFN- α) para melhorar os resultados. Em casos mais extremos ou de clara falência terapêutica, pode ser feito um transplante alogénico de células estaminais (37,41).

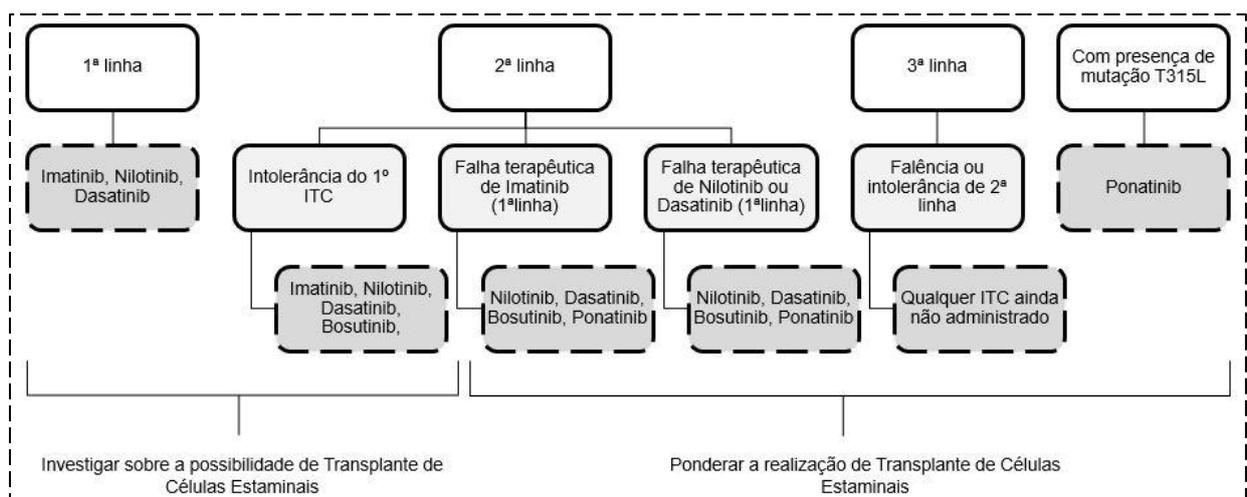


Figura 3: Guideline para a Terapêutica com ITC, adaptado de *Chronic myeloid leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up*, Hochhaus, A. et al. on behalf of the ESMO Guidelines Committee, *Annals of Oncology*, 2017 (41)

Leucemia Linfoblástica Aguda

Tal como a LMC, a Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) pode derivar do erro de translocação que origina o cromossoma Filadélfia (42). Neste caso, graças a um corte diferente no gene BCR, a troca de informação vai formar uma proteína BCR-ABL que causa deleções em fatores-chave de transcrição relativa ao desenvolvimento dos linfócitos B, além de uma alteração no normal funcionamento da ativação das cinases (43).

Seguindo as Guidelines fornecidas pela ESMO, nos casos em que a LLA apresenta o cromossoma Filadélfia, esta pode ser tratada com ITC associados com quimioterapia em primeira linha (44).

Inibidores da Tirosina-Cinase

Os Inibidores da Tirosina-Cinase (ITC) são considerados uma “*targeted therapy*”, devido à sua especificidade no local e mecanismo de ação. Esta forma de medicina personalizada tem a vantagem de estar o mais direcionada possível para as células malignas, causando o menor dano possível às células normais do organismo (45). Com o previsto crescimento do cancro em anos futuros (7), a investigação e desenvolvimento desta classe de fármacos torna-se essencial.

O seu mecanismo de ação caracteriza-se, globalmente, por uma competição com a adenosina trifosfatada (ATP), pelo sítio de ligação nas Tirosina Cinase (TC) (46). Estas enzimas encontram-se à superfície das células e têm a capacidade de fosforilar uma proteína celular, através da transferência de um grupo fosfato do ATP (47). Prevenindo que a ligação se realize, é impedido o crescimento do tumor, impossibilitando, por exemplo, a angiogénese – algo essencial para que haja a progressão e metastização da neoplasia (32,46).

Esta medicação constitui uma melhoria significativa na qualidade de vida dos doentes, sabendo que o IFN- α tinha muitas RAMs associadas (48) que podiam levar à falha na adesão à terapêutica. Assim, os ITC são considerados terapêutica de 1ª linha e os mais utilizados são o Imatinib, Dasatinib, Nilotinib e Bosutinib (41,49).

Relativamente ao seu modo de administração, os ITC são formas farmacêuticas sólidas (quer comprimidos, quer cápsulas), pelo que são tomadas por via oral, com posologia variável de acordo com o fármaco e com a neoplasia em causa (50–53).

A resposta a estes fármacos vai variar entre doentes por diversos fatores, mas há um padrão esperado sobre a mesma. No seguimento do tratamento e de modo a verificar a eficácia da terapêutica empregue, são realizados alguns testes (41,54):

- Resposta hematológica completa (CHR, *Complete Hematologic Response*): normalidade no exame físico do baço, contagem da linha leucocitária em análises sanguíneas e em esfregaço de sangue periférico, ou seja:
 - Leucócitos $<10 \times 10^9/L$
 - Sem granulócitos imaturos
 - Basófilos $<5\%$
 - Plaquetas $<450 \times 10^9/L$
- Resposta citogenética *major* (MCyR, *major cytogenetic response*): presença de 0% – 35% do cromossoma Filadélfia nas células da medula óssea em metáfase
- Resposta citogenética completa (CCyR, *Complete Cytogenetic Response*): ausência do cromossoma Filadélfia nas células da medula óssea em metáfase

- Resposta molecular *major* (MMR, *Major Molecular Response*): presença menor que 0,1% da proteína BCR-ABL em células sanguíneas, com valores obtidos através de *Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction* (RT-PCR). Há alguns graus importantes a referir, tais como:
 - MR4: expressão da proteína BCR-ABL menor do que 0,01%
 - MR4,5: expressão da proteína BCR-ABL menor do que 0,0032%
 - MR5: expressão da proteína BCR-ABL menor do que 0,001%

Para ser considerada uma boa resposta à terapêutica, o doente deve atingir alguns objetivos definidos no tempo:

Resposta ideal	Ao 3º mês de terapêutica	Ao 6º mês de terapêutica	Ao 12º mês de terapêutica	Depois de 1 ano e futuro
Monitorização hematológica	CHR	CHR	CHR	CHR
Monitorização citogenética	MCyR	CCyR	CCyR	CCyR
Monitorização molecular	BCR-ABL/ABL <10%	BCR-ABL/ABL <1%	MMR	Melhor do que MMR: MR4, MR4,5 ou MR5

Tabela 1: Boa resposta à terapêutica para um ITC, adaptado de Haznedaroglu, I., *Monitoring the response to tyrosine kinase inhibitor (TKI) treatment in chronic myeloid leukemia (CML)*, Mediterranean Journal of Hematology and Infectious Diseases, 2014 (56) || Legenda: CHR: Resposta Hematológica Completa (*complete hematologic response*) | CCyR: Resposta Citogenética Completa (*complete cytogenetic response*) | MCyR: Resposta Citogenética Major (*major cytogenetic response*) | MMR: Resposta Molecular Major (*major molecular response*) | MR4 / MR4,5 / MR5: Resposta Molecular com expressão da proteína BCR-ABL menor do que 0,01% / 0,0032% / 0,001%

Em caso de bom prognóstico, é ponderada a remissão sem tratamento (TFR, *Treatment-Free Remission*), algo que só pode ser atingido quando a resposta ao tratamento é excelente. Para que tal seja ponderado, é também necessário que o doente tenha atingido as etapas de MR4 ou MR4,5 durante pelo menos dois anos, bem como ter uma duração do tratamento com ITC no mínimo de 5 anos e com bons resultados terapêuticos (41).

De um modo geral, este grupo terapêutico é bem tolerado, podendo causar algumas RAM mais comuns como o edema (quer a nível generalizado, quer a nível facial ou periorbital), a trombocitopenia, a neutropenia e a erupção cutânea (50–53,55–59). Para além disso, são de

esperar complicações gastrointestinais (GI), tais como a dor ou desconforto abdominal, diarreia, náusea e vômitos (50–53).

Apesar de serem raros, há alguns casos de toxicidade dos inibidores, nomeadamente de hepatotoxicidade (Imatinib) (60), arritmias causadas pelo prolongamento do intervalo QT (Nilotinib) (61), hipertensão pulmonar (Dasatinib) (62,63) e derrame pleural (Bosutinib) (61).

Devido à sua natureza, estes fármacos são metabolizados pelo Citocromo P450 3A4 (CYP3A4) (50–53,56–59), pelo que terão uma interação comum com o sumo de toranja (50–53). Este sumo tem na sua composição furanocumarinas, compostos químicos metabolizados pelo CYP3A4 e que estabelecem uma ligação covalente entre com a enzima, impossibilitando futuras metabolizações. Disto resulta um aumento da concentração máxima (C_{max}) e área sob a curva (AUC) em relação às descritas habitualmente, aumentando também a exposição ao fármaco e o risco de RAM e fenómenos de toxicidade (64).

Há ainda algumas contraindicações a apresentar associadas aos ITC, nomeadamente a toma com vacinas vivas e vacina do Rotavírus, por o organismo estar numa fase de mielossupressão, o que dificulta o funcionamento da vacina viva e aumenta o risco de toxicidade (56–59). Para além disso, no caso do Bosutinib, este também não deve ser administrado em casos de Insuficiência Renal (IR) (53).

Em matéria de acesso ao medicamento, atualmente, os preços dos ITC são extremamente elevados, sendo um grande encargo para o Serviço Nacional de Saúde (SNS) (65). O custo superior destes fármacos deve-se à sua inovação terapêutica e à existência de patentes ativas associadas que elevam o mesmo (66).

Imatinib

Sendo o primeiro ITC a ser aprovado no mercado, o Imatinib é, de entre todos, o mais estudado e conhecido (67). O seu desenvolvimento deve-se à falência da terapêutica com INF em doentes com LMC (em fase crónica), tendo o aparecimento deste novo fármaco demonstrado boas respostas a nível citológico e hematológico (68).

Quimicamente, a molécula é de uma benzamida denominada de “4-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-N-[4-metil-3-[(4-piridin-3-il-pirimidin-2-il)amino]fenil] benzamida”, ou simplificando na sua fórmula molecular de $C_{29}H_{31}N_7O$. Fisicamente, é uma molécula estável, sem isótopos conhecidos, sólida e solúvel em água (pH = 5,5) sob a forma de sal (mesilato de Imatinib) (69).

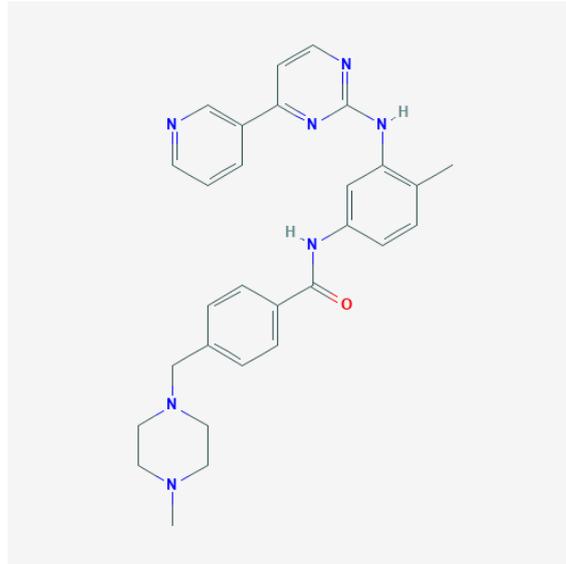


Figura 4: Fórmula Molecular do Imatinib (69)

A adicionar às RAMs gerais dos ITC, o Imatinib provoca algumas reações graves (56):

- Hematológicas: Anemia, neutropenia, pancitopenia, hemorragia grau 3 ou 4 (perdas a partir de 30% do volume sanguíneo)
- Cardíacas: Tamponamento cardíaco, choque cardiogénico, insuficiência cardíaca congestiva
- Hepáticas: Hepatotoxicidade, ascite, aumento das transaminases, falência hepática, necrose hepática
- Renais: Insuficiência Renal Aguda
- Respiratórias: Insuficiência respiratória aguda, hipóxia (principalmente em crianças com LLA)
- Gastrointestinais: Perfuração GI, pancreatite

As interações medicamentosas continuam a ser uma questão fundamental, particularmente porque causam alterações na resposta à terapêutica, graças às variações que podem provocam na C_{max} e AUC dos fármacos concomitantes. O Cetoconazol (50,70) e outros azóis (50,71), com Ciclosporina A, Quinolonas, Inibidores da bomba de prótons (71) e com Inibidores da protease, como o Indinavir e Boceprevir (50), podem causar o aumento da C_{max} e AUC. Conjugados com o Imatinib, a Rifampicina, Fenitoína, Dexametasona, Ácido Valpróico (50,71), Fenobarbital (50) e *Hypericum perforatum* (Erva de São João) podem causar a diminuição da C_{max} e da AUC.

Também está descrita uma interação com a Sinvastatina, podendo provocar um aumento da exposição sistémica desta (50,55,70).

a existência de risco mais elevado de malformações nos fetos de mães que se encontrem a executar esta terapêutica, pelo que é desaconselhado que a façam (74).

A presença de vários fármacos no organismo potencia o aparecimento de amplitudes nas concentrações séricas e AUC observadas, mediante a sua interação. A administração concomitante com azóis (71), como Cetoconazol (51,75) e Itraconazol (51), com antibióticos, tais a Eritromicina, Claritromicina e Telitromicina (51), com Ciclosporina A, com inibidores da bomba de prótons, com bloqueadores- β e com Inibidores da Enzima de Conversão da Angiotensina (IECAs) (71) pode causar aumentos de C_{max} e AUC do Dasatinib.

Já as diminuições daqueles parâmetros farmacocinéticos pode devem-se à interação com a Rifampicina (51,70,75), Famotidina (76), Antiácidos (51,76), Fenobarbital (51), Dexametasona, Fenitoína e Carbamazepina (51,71). Além disto, é de referir a interação que ocorre com a Sinvastatina, na qual a administração concomitante com o Dasatinib pode provocar um aumento em cerca de 20% da AUC da estatina em causa (51,70,75).

Nilotinib

Considerado um ITC de segunda geração, o Nilotinib veio colmatar alguma resistência que se tinha desenvolvido com a utilização do Imatinib, sendo um análogo do mesmo, mas com uma potência entre 20 a 50 vezes maior (77,78). Utilizado particularmente nos casos de falência da terapêutica habitual, demonstrou bons resultados em doentes com LMC em fase crónica e também em fase acelerada (casos têm menos do que 30% blastos presentes no sangue, mas não se encontram em crise blástica) (77).

O Nilotinib, com uma potência 20 – 50 vezes mais forte que o Imatinib (55,78), vai ligar-se ao sítio de ligação do ATP quando a tirosina cinase BCR-ABL se encontra na sua forma inativa (71), impedindo que ocorra a fosforilação com a presença do ATP.

Quanto à química deste fármaco, este insere-se na família, paralelamente ao Imatinib, das benzamidas, tendo o nome de 4-metil-N-[3-(4-metilimidazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenil]-3-[(4-piridin-3-ilpirimidin-2-il)amino]benzamida. Fisicamente é um sólido de cor amarelada-esbranquiçada, pouco solúvel em água e com a fórmula química $C_{28}H_{22}F_3N_7O$ (79).

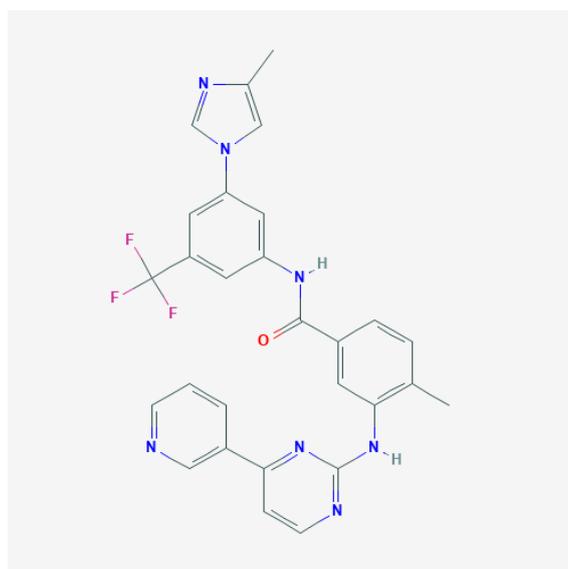


Figura 6: Fórmula Molecular do Nilotinib (79)

A RAM mais graves descrita com o Nilotinib é, claramente, o prolongamento do intervalo QT, nomeadamente em crianças (chegando a atingir até 25% dos casos) (57), que pode levar a uma arritmia cardíaca. Contudo, as mais comuns reações são as hematológicas, decorrentes da intensa mielossupressão feita pelo ITC, nomeadamente a trombocitopenia, neutropenia e anemia (todas de grau 3 ou 4) (52,57). Esta mielossupressão também pode levar a uma situação mais delicada com a reativação do vírus da hepatite B (52,57), que em alguns dos casos reportados levaram à insuficiência hepática aguda ou à hepatite fulminante, culminando na realização de um transplante hepático ou na morte. Assim, é aconselhável que os doentes realizem um teste de diagnóstico da presença do vírus de hepatite B antes de iniciarem a terapêutica (52).

Além destas variações hematológicas, há alterações grandes no perfil bioquímico do doente, particularmente graças ao aumento da lipase presente em circulação (em cerca de 11% dos casos com LMC em fase crónica, recém-diagnosticados) (52). No caso de RAM cardiovasculares é importante referir a possibilidade de desenvolvimento de doença arterial periférica oclusiva, com valores entre 2,9% e 3,6%, mas também de cardiopatia isquémica 5% – 9,4% dos casos (57).

Algumas interações podem causar variações na dinâmica do doente relativo ao fármaco, provocando aumentos ou diminuições em alguns parâmetros farmacocinéticos. Os fármacos como o Cetoconazol (75,78) e outros azóis (71), Midazolam (70,75,78), Ácido Valpróico, Macrólidos e Ciclosporina (71) são responsáveis por possíveis incrementos na C_{max} e AUC do Nilotinib. A Rifampicina, um fármaco fortemente indutor do CYP3A4, (52,70,71,75,78), do

Esomeprazol (52,70,78), da Fenitoína, Carbamazepina e Dexametasona (71) podem causar os decréscimos observados na C_{max} e AUC.

Há ainda um cuidado acrescido no caso da administração concomitante de medicação que também prolongue o intervalo QT, devido ao risco acrescido de ocorrer um efeito aditivo dos fármacos (52,71).

Bosutinib

Sendo um potente inibidor da TC, quer da família das SRC, quer da família ABL, o Bosutinib constitui um ótimo medicamento antineoplásico, devido à sua atividade pró-apoptótica e antiproliferativa. Enquanto ITC de segunda geração, este tem a capacidade de atuar nas três fases da LMC, a fase crônica, fase acelerada e fase blástica, particularmente se o Imatinib, Dasatinib e Nilotinib não forem escolhas possíveis para utilizar (80).

No que se refere à sua estrutura, o Bosutinib inclui-se no grupo das Quinolonas, sendo nomeado de 4-(2,4-dicloro-5-metoxianilino)-6-metoxi-7-[3-(4-metilpiperazin-1-il)propoy]quinolina-3-carbonitrilo, ou simplificando na sua fórmula química $C_{26}H_{29}Cl_2N_5O_3$ (81).

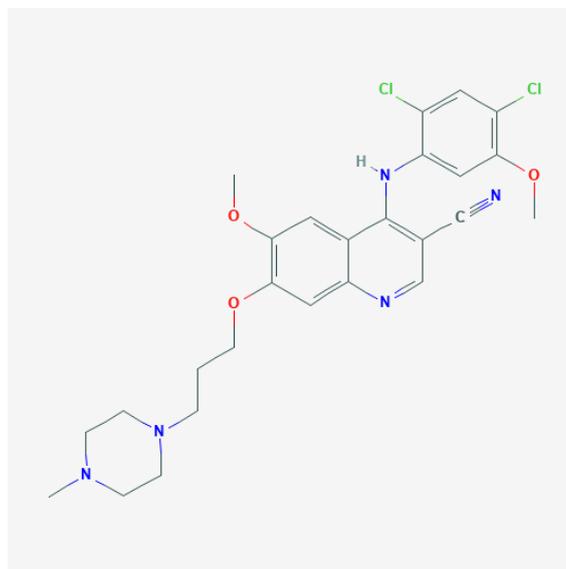


Figura 7: Fórmula Molecular do Bosutinib (81)

Há algumas RAMs graves dignas de menção e passíveis de ocorrer com o Bosutinib, tais como o derrame pleural ou pericárdico, sendo ambas pouco frequentes (58). Contudo, as mais comuns são as perturbações GI (nomeadamente a diarreia – inclusive grau 3 ou 4 –, dor abdominal, náusea e vômitos), as hematológicas (anemia, neutropenia, trombocitopenia), hepáticas (alterações dos níveis das transaminases – ALT e AGT), respiratórias (dispneia,

tosse e infeções do trato respiratório), endócrino (aumento da lípase sérica), neurológico (cefaleias) e perturbações gerais como a febre, astenia e fadiga (53,58). Importante ainda é referir que este fármaco deve ser administrado com cautela nos casos de doentes com algum problema renal, pois foi demonstrado que a longo prazo pode comprometer a filtração glomerular e conseqüentemente os rins (82).

O Bosutinib tem algumas interações que podem causar alterações farmacocinéticas do fármaco no organismo, podendo causar um aumento ou uma diminuição da C_{max} e AUC. Fármacos como alguns azóis (inclusive o Cetoconazol) (53,71,83), Aprepitant (53,83), Verapamilo e Diltiazem (53,84) podem causar o referido aumento. Já os inibidores da bomba de prótons (como o Lansoprazol), Rifampicina (53,71,83,84), Carbamazepina, Fenitoína e Erva de São João (53) podem ter o efeito contrário e causar uma diminuição dos parâmetros farmacocinéticos.

Farmacocinética dos ITC

Imatinib

Depois de um estudo detalhado, sabe-se que a farmacocinética do Imatinib pode ser descrita um modelo de dois compartimentos, tendo inicialmente uma cinética de absorção de ordem zero, seguida de uma cinética de absorção de primeira ordem e uma cinética de eliminação de primeira ordem.

Inicialmente, o facto de que o Imatinib ser tando substrato como inibidor da glicoproteína-P, proteína membrana transportadora ativa presente nas células intestinais (85), permite uma absorção inicial caracterizada por ter de velocidade constante e não dependente da concentração do fármaco, seguida de uma absorção de 1ª ordem e dependente da concentração do fármaco em si (85). A absorção do fármaco é relativamente rápida, demorando entre 2 – 4h para atingir a concentração máxima (86).

A distribuição do Imatinib é considerada rápida entre o compartimento central e periférico, sendo fortemente influenciada pelo índice de massa corporal (IMC) dos indivíduos estudados, havendo uma correlação entre um Volume aparente de distribuição (Vd) e a *clearance* plasmática (Cl) aumentados com o aumento do peso (85,87). Para além disso, a ligação às proteínas plasmáticas, nomeadamente a albumina e α -1-Ácido glicoproteína (AGP) (86), em cerca de 95% (56) é um fator a considerar. Está descrito que as células com leucemia podem ter uma sobre-expressão da glicoproteína-P como mecanismo de proteção, algo que não se mostrou relevante no caso da eficácia do Imatinib (86).

Quanto à metabolização do fármaco, esta ocorre no fígado principalmente por ação do CYP3A4 (50,86), pelo que o seu metabolito, o derivado piperazínico N-desmetilado, é ainda considerado ativo. Esta velocidade e eficácia da metabolização é muito diversa, tendo em conta que o CYP3A4 se encontra em quantidade variável entre indivíduos, causando por isso esta variabilidade interindividual (88).

Relativamente à eliminação, esta é efetuada principalmente por via fecal, cerca de 68%, e ainda 20% da dose é eliminada na forma inalterada (56). Entre 10% - 13% é eliminada por via renal, com 5% da dose eliminada na forma inalterada aquando a sua excreção (56,89). A Cl plasmática é variável, varia entre 8 e 14 L/h no adulto, sendo nas crianças de 11L/h/m². O tempo de semivida de eliminação ($t_{1/2}$) é maior nos adultos, 18h, do que nas crianças, 14,8h. Já o $t_{1/2}$ de eliminação do seu principal metabolito ativo é cerca de 40h (56).

Sabe-se que a concentração mínima para rapidamente atingir a CCyR deve rondar 1000 ng/mL (90,91). Aquando da TDM do fármaco, devem ser feitas colheitas de modo a garantir

que se obtém o valor de C_{min} (antes da administração da dose) e da C_{max} para garantir que não se atingem níveis tóxicos (no t_{max} entre 2h a 4h após a administração).

Dasatinib

Relativamente à farmacocinética do Dasatinib, o modelo que melhor se adapta é claramente o de dois compartimentos, com uma cinética de absorção e de eliminação de primeira ordem, ou seja dependente da concentração do fármaco em circulação (92).

A absorção do fármaco é rápida, entre 0,5h a 6h, mas também facilmente influenciada pela administração concomitante com antiácidos, que a reduz em 45% a AUC descrita, conseqüentemente diminuindo a sua biodisponibilidade (BD) e posteriormente eficácia do tratamento (76). A alimentação tem também impacto na AUC, particularmente se o doente fizer uma refeição rica em lípidos com a administração do medicamento, causando o seu aumento em cerca de 14% (51,75).

Sabendo que o volume aparente de distribuição é tão elevado (2505L), podemos inferir que a sua distribuição tecidual a partir do sistema vascular é bastante completa (76). Encontra-se, tal como o Imatinib, consideravelmente ligado às proteínas plasmáticas em cerca de 96% (59). Praticamente incapaz de ultrapassar a barreira hematoencefálica (75), tem, no entanto, a capacidade de transpor a barreira placentária, encontrando-se em baixas concentrações, mas a molécula atinge altas concentrações no leite materno (76).

A propósito da metabolização, o Dasatinib é extensivamente metabolizado no fígado, através principalmente do CYP3A4, resultando vários metabolitos ativos, com uma atividade muito menor do que a molécula original (75,93). Representando cerca de 5% da AUC descrita (75), os metabolitos dividem-se pelos seus processos de decomposição em metabolitos hidroxilados (M20 e M24), N-desalquilados (M4), N-oxidados (M5), ácidos (M6) e metabolitos conjugados com glucoronidos (M8a,b), sendo os restantes resultantes de outros processos metabólicos sobre estes originais (93).

Em matéria de eliminação, esta ocorre principalmente nas fezes (cerca de 85%), sendo eliminada em 19% na forma inalterada, e em muito menor percentagem (4%) por via renal, com apenas 0,1% da dose eliminada inalterada (59,75). O tempo de semivida é semelhante entre adultos (3 – 5h) e crianças (2 – 5h), apresentado uma Cl muito elevada no caso dos primeiros com um valor de 363,8L/h, e de 5,98L/h/kg nos segundos (59).

Para garantir uma rápida MCyR e simultaneamente a segurança do doente, a C_{min} deve ser igual ou inferior a 2,5 ng/mL, sendo um valor importante de monitorizar para assegurar a eficácia terapêutica (90,91). Na realização TDM do fármaco, as colheitas a realizar têm de

garantir o valor de C_{min} (antes da administração da dose) e da C_{max} para assegurar que não se atingem níveis tóxicos (t_{max} entre 0,5h a 6h após a administração).

Nilotinib

A farmacocinética deste medicamento é descrita por um modelo com dois compartimentos (central e periférico), com uma absorção e eliminação de primeira ordem (78,94).

Este fármaco tem uma absorção relativamente rápida, atingindo uma concentração máxima cerca de 3h após a sua administração (52,57,75). Tomando por base a dose bi-diária de 300mg, em estado estacionário (SS), a sua C_{max} atingida foi de 1360 ng/mL, e com a dose de 400mg, duas vezes por dia, a C_{max} foi de 1595 ng/mL (95). Ainda não foi possível determinar o valor da sua BD, ainda que se julgue poder rondar os 30% após administração oral (52,71). Sendo a sua exposição sistémica fortemente influenciada pela alimentação, nomeadamente por alimentos ricos em lípidos, verifica-se um aumento da AUC descrita em 82% (52,55,57,75) e da C_{max} em cerca de 112% (52,78). Deste modo, é aconselhável que se espere duas horas após a toma de refeições aquando a administração do Nilotinib, e também que se espere pelo menos uma hora, após a toma, antes de comer novamente (52).

O Nilotinib tem uma forte ligação às proteínas plasmáticas, em cerca de 98% (57,75). O seu volume de distribuição aparente não se encontra ainda descrito. Contudo, os valores extrapolados a partir dos cálculos em animais preveem que seja maior ou igual ao volume de água corporal (0,7L/kg) com valores obtidos entre 0,67 L/kg (estudos a partir de macacos) e 3,93 L/kg (estudos efetuados em ratos) (94).

A metabolização deste fármaco é realizada, por via hepática graças a oxidações e hidroxilações, maioritariamente pelo CYP3A4 ou ainda pelos Citocromo P450 2C8 (CYP2C8) e Citocromo P450 2C9 (CYP2C9) (52,57,96). Ao contrário dos outros ITC, o Nilotinib não tem nenhum metabolito ativo, (52,55,57) pelo que, assim sendo, irá ser relevante o efeito de primeira passagem, sabendo que todos os metabolitos formados nesta passagem pelo fígado não serão passíveis de ter ação terapêutica.

A eliminação deste fármaco é feita 93% pela via fecal, com aproximadamente 69% da sua dose eliminada na forma inalterada (52,75,78), e a eliminação por via renal constituindo apenas 4,4% (75,78). O tempo de semivida de eliminação tem vindo a ser descrito em aproximadamente 17h (52,55,57,71,75), com uma *clearance* de 29L/h (57), existindo descrita uma variabilidade interindividual a considerar (52).

Com a extensa investigação a este fármaco, determinou-se uma C_{min} superior a 761 ng/mL para garantir a eficácia terapêutica (91). Aquando a TDM do fármaco, deve ser assegurado

um valor da C_{min} (antes da administração da dose) e da C_{max} (t_{max} aproximadamente 3h após a administração), para que permitir inferir relativamente à eficácia e toxicidade do Nilotinib.

Bosutinib

A farmacocinética deste ITC está descrita por modelo bi-compartimental, com uma cinética de primeira ordem a nível da eliminação e absorção (97).

A absorção, sabendo que obedece a uma cinética de primeira ordem, estará dependente da dose de fármaco administrada, pelo que terá a sua concentração máxima até 6h após ingestão, no caso da via oral (80,98). De acordo com uma dose oral diária de 5x100mg, a C_{max} atingida foi de 118 ng/mL, e a BD obtida foi de 34,3% (98). É importante de referir que quando o Bosutinib é administrado com alimentos, para além de ser melhor tolerado, terá uma C_{max} e uma AUC aumentadas, melhorando a sua eficácia (53,58,71,83). A sua administração por via intravenosa (i.v.) permite alcançar a C_{max} de 360 ng/mL em cerca de 1h (98).

Tal como os outros ITC, tem uma forte ligação às proteínas plasmáticas, entre 94% e 96% (58,80), o que em nada diminui a sua extensa distribuição, apresentando um volume aparente de distribuição de 6080L (80) para as administrações orais e 2441L no SS das administrações i.v. (98).

Quanto à metabolização, o Bosutinib sofre intensamente o efeito de primeira passagem (80), sendo biotransformado pelo CYP3A4 e criando metabolitos praticamente inativos (atividade < 5%), nomeadamente M2 (Bosutinib oxidesclorado), M5 (Bosutinib N-desmetilado) e M6 (bosutinib N-óxido) (53,83,84). Esta metabolização por via hepática transforma 25% da dose em M5 e 19% da dose em M2 (53), justificando assim a BD mais reduzida apresentada por este fármaco.

Assim como os outros ITC, a sua principal via de eliminação é fecal (91,3%) (53,58,80,83,84), com uma baixa percentagem eliminada pela via renal (3,29%) (53,83). Com uma dose diária de 5x100mg, a AUC_{∞} estimada foi de 2983 ng*h/mL, a *clearance* de 189L/h e o tempo de semivida de eliminação variou entre 32,4h e 41,2h. Tomando por referência a dose de 120mg por via i.v., a AUC_{∞} e a CI são ligeiramente inferiores, respetivamente 1984 ng*h/mL e 61,9L/h, mantendo-se o $t_{1/2}$ de cerca de 35,5h (98).

A margem terapêutica para este fármaco ainda não se encontra descrita, pelo que é importante recolher o maior número de amostras possíveis para caracterizar a farmacocinética do medicamento de uma forma completa.

Monitorização Terapêutica de Fármacos (TDM)

Com o crescimento da medicina personalizada e com o intuito de garantir a maior eficácia terapêutica para o doente (2), ajustando a sua exposição aos fármacos e evitar as RAMs, está a evoluir também a farmacocinética clínica, direcionada para a relação dose-resposta, a caracterização dos medicamentos em termos farmacocinéticos/farmacodinâmicos (PK/PD), criação de margens terapêuticas e limites de segurança (4).

A monitorização de fármacos sempre foi fundamental para o conhecimento da sua interação com o organismo. Com esse intuito, é desenvolvida a Monitorização Terapêutica de Fármaco (TDM) que consiste na medição de parâmetros bioquímicos e recolha de dados do doente, mas particularmente na interpretação desses resultados com base em modelos matemáticos de estimativa do comportamento farmacocinético no organismo, a fim de adequar e individualizar a posologia, trabalhando para a medicina personalizada (4).

O processo de colheita de amostras, seja qual for a sua proveniência, torna-se essencial a monitorização, sabendo que permite assim identificar possíveis erros de dosagem, interações com outros fármacos concomitantes, adesão à terapêutica por parte do doente, bem como algum fator de genético que condicione o tratamento. Esta é uma sólida medida de poupança de recursos, tendo em conta que o ajuste terapêutico após a monitorização permite minimizar custos futuros com o doente (3,4).

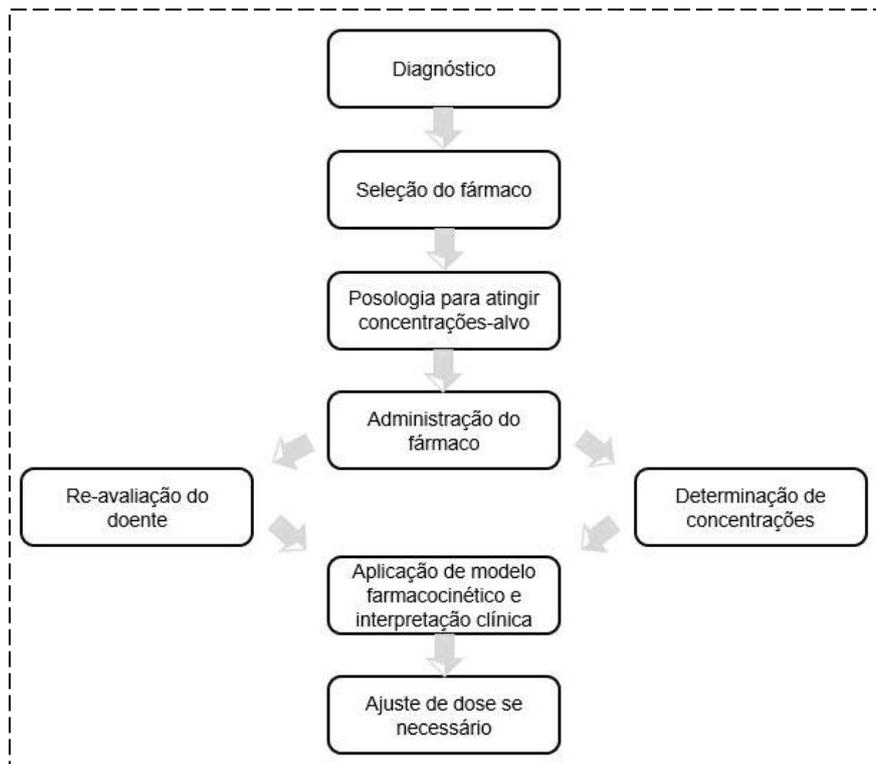


Figura 8: Processo de ajuste posológico com auxílio da TDM, adaptado de Kang J., Lee, M., Overview of therapeutic drug monitoring, Korean Journal of Internal Medicine, 2009 (4)

As razões pelas quais se efetua a TDM de fármacos têm que ver as características do medicamento e com as características da doença e do doente. Relativamente ao medicamento, considera-se útil a realização de TDM desde que haja uma margem terapêutica estreita, falta de resposta terapêutica, uma grande variabilidade interindividual e uma concentração bem definida a partir da qual há risco de toxicidade. Já em relação ao doente, tem utilidade no caso de interações, toxicidade, abuso do fármaco, falha na adesão à terapêutica ou falta de resposta à medicação (99).

Atualmente há uma lista de recomendação da Organização Mundial de Saúde (OMS) com alguns fármacos que devem ser sujeitos a TDM, nomeadamente antibióticos como a Gentamicina e Vancomicina, antiepiléticos como a Carbamazepina, Fenobarbital, Ácido Valpróico e Fenitoína, antiarrítmicos como a Digoxina e imunossuppressores como a Ciclosporina (100). Contudo, há ainda muitas áreas terapêuticas que têm esta necessidade em falta e que esta não está a ser colmatada, havendo riscos acrescidos para os doentes, que, por tomarem doses sobre ou subterapêuticas, podem criar resistências e prolongar desnecessariamente o teu tratamento, bem como os encargos a estes associados.

Amostras, Técnicas e Parâmetros

Fármaco	Imatinib	Dasatinib	Nilotinib	Bosutinib
Amostra (101,102)	soro ou plasma	plasma	plasma	plasma
Técnica Analítica (90,94,101)	HPLC-UV, HPLC-MS, Eletroforese capilar, LC-MS	HPLC-MS ou LC-MS	HPLC-UV, HPLC-MS, LC- MS	LC-MS
Parâmetros a quantificar (101–103)	C_{min} , para garantir que há a exposição sistêmica necessária para eficácia terapêutica C_{max} para evitar que haja risco de fenômenos de toxicidade			

Tabela 2: Informações para o processo de TDM relativo à amostragem, técnicas analíticas e parâmetros a quantificar || Legenda: HPLC-UV: Cromatografia Líquida de Alta Eficiência com detetor de UV | LC-MS: Cromatografia Líquida acoplada a Espectrometria de Massa | HPLC-MS: Cromatografia Líquida de Alta Eficiência acoplada a Espectrometria de Massa

Atualmente, devido ao avanço tecnológico, há alguns programas informáticos disponíveis que integram características da farmacocinética clínica populacional, utilizando modelos Bayesianos que realizam estimativas dos parâmetros farmacocinéticos. Estes programas são essenciais para casos mais complicados de insuficiência renal ou para casos em que o doente ainda não atingiu o SS, pois permitem efetuar ajustes posológicos após a sua utilização (104).

Os programas de estimativa vão incorporar parte do Teorema de Bayes em algoritmos de regressão não-linear, possibilitando o cálculo dos parâmetros farmacocinéticos a partir de dados sobre o fármaco, a administração, a posologia e concentrações obtidas, bem como a partir dos dados demográficos (idade, peso, altura, gênero, função renal, entre outros) do doente. Assim, devido à integração de todos os fatores, é possível calcular parâmetros farmacocinéticos em falta e estimar concentrações futuras para o doente, garantido que se mantém uma terapêutica e não tóxica (104).

Críticas Gerais e Perspetivas Futuras

Os ITC são medicamentos que constituem uma prática da medicina personalizada para uma doença “silenciosa” como a LMC. Sabendo que estas metodologias serão o futuro, é fundamental que o maior número de profissionais de saúde estejam aptos a prestar o melhor tratamento possível, aquando uma eventual doença.

A TDM aplicada a esta classe terapêutica pode permitir uma melhor eficácia terapêutica, estudando também o perfil de segurança e documentando a toxicidade, de modo a promover a adesão à terapêutica pelos doentes.

O Imatinib continua a ser a primeira linha de tratamento na LMC (41), independentemente das características do indivíduo, sendo também o mais antigo e o mais estudado no mercado (67). Trata-se de uma medicação com algumas restrições, mas permite ultrapassar a falta de especificidade e potencial elevado de ocorrência de RAMs do IFN- α no tratamento da doença (48).

O Imatinib atua diretamente na BCR-ABL tirosina cinase, causando uma inibição que limita a proliferação celular descontrolada e conseqüentemente o crescimento tumoral (55).

Comparativamente com os outros três ITC abordados, o Imatinib tem um Vd mais baixo (236 L), mas a ligação às proteínas plasmáticas é semelhante (95%). O seu $t_{1/2}$, 18h, é idêntico ao Nilotinib, mas apresenta a CI em adultos mais baixa de todos os ITC comparados, entre 8L/h a 14L/h. Também é de todos o fármaco com a menor percentagem de eliminação por via fecal, 68%, mas com uma grande percentagem de dose eliminada em forma inalterada (20%) (50,56,86,87).

Este fármaco é também o ITC com mais dados e sobre o qual melhor se permite monitorizar a terapêutica na prática clínica, prever RAMs e realizar ajustes posológicos. Devido ao estudo do Imatinib, sabe-se que há um risco de cerca de 25% de desenvolvimento de resistência nos doentes num prazo de 5 anos após início da terapêutica, que pode causar a ativação da enzima BCR-ABL de novo (83).

Sendo um fármaco já há muito comercializado, o Imatinib tem bem estabelecida segurança a longo prazo (105), o que permite que seja recomendado para iniciar a terapêutica em casos de LMC (41).

Posteriormente à introdução do Imatinib, aparecem os ITC de 2ª geração, sendo o primeiro a ser comercializado o Dasatinib. Este é conhecido pela sua superior potência comparativamente com fármacos anteriormente desenvolvidos, mas há o aparecimento de

complicações graves pulmonares a considerar, tais como a hipertensão pulmonar e o risco aumentado de derrame pleural (62,63).

Relativamente à farmacocinética e comparando o Dasatinib com os outros três ITC abordados, este tem um alto Vd, 2505L, com uma ligação às proteínas plasmáticas dentro a média dos fármacos apresentados, 96%. A principal diferença verifica-se na metabolização pelo CYP3A4, que apesar de ser comum a todos, neste fármaco é particularmente extensa, originando metabolitos ativos. Apresenta uma CI em adulto elevada, 363,8L/h, com uma eliminação predominantemente por via fecal, 85%, em que 19% corresponde a dose eliminada na forma inalterada (51,55,59).

O Dasatinib pode induzir uma resposta bastante efetiva na interrupção da progressão da doença. Em termos de estimativas, está descrita uma CHR, obtida ou mantida durante o ensaio em causa, de 90% em casos de doentes resistentes ao Imatinib e de 94% nos intolerantes ao Imatinib (106). Relativamente à resposta citológica, esta foi bastante satisfatória, atingindo níveis de CCyR em doentes resistentes ao Imatinib de 40% e 75% nos doentes intolerantes ao Imatinib (106).

Sendo um ITC de 2ª geração, o Nilotinib veio tentar colmatar a resistência que se desenvolveu relativa ao Imatinib, pois apesar de quimicamente muito semelhantes (69,79) a sua potência é bastante distinta. A questão principal com este fármaco prende-se com uma RAM cardiovascular com muito impacto, o prolongamento do intervalo QT (61,78,107), pelo que isso pode causar a exclusão deste em doentes com outras co-morbilidades.

Comparando a farmacocinética do Nilotinib com os outros ITC estudados, este fármaco tem um $t_{1/2}$ semelhante ao Imatinib, 17h, bem como uma CI baixa 29L/h. O Nilotinib tem a maior ligação às proteínas plasmáticas, 98%, mas sabe-se que rapidamente atinge o t_{max} em apenas 3h. Tal como os outros ITC é metabolizado pelo CYP3A4, mas não apresenta nenhum metabolito ativo. A sua eliminação por via fecal (93%) é a mais alta comparativamente com o Imatinib, Dasatinib e Bosutinib, tal como a percentagem da dose eliminada na forma inalterada (69%) (52,57,75,78,95).

Atualmente, o Nilotinib já se inclui na terapêutica de 1ª linha, conjuntamente com o Imatinib e Dasatinib (41), graças à óbvia demonstração de eficácia, sobretudo em doentes intolerantes ou resistentes ao Imatinib (78). Este medicamento foi efetivo na redução das taxas de progressão da doença nas fases acelerada e blástica, pelo que se tornou uma vantagem quanto ao seu homólogo Imatinib (105). Para além disso, conseguiu manter a MMR após 5 anos de cerca de 77%, que, comparativamente com os 60% apresentados pelo Imatinib, se mostraram muito apelativos (107).

Relativamente ao Bosutinib, este foi desenvolvido posteriormente ao Nilotinib e Dasatinib, mesmo estando incluído na mesma categoria de ITC de 2ª geração, mas com um bom perfil de segurança relativo aos seus anteriores. Apesar de ter uma RAM muito comum e de gravidade variável, a diarreia, que foi geralmente bem tolerada pelos doentes por ter uma duração curta e facilmente controlável. Este fármaco ultrapassou alguns dos principais problemas que ocorriam com os outros fármacos, particularmente a frequência dos efeitos adversos a nível cardíaco (108), ainda assim, deve ser tido em conta o risco de compromisso renal, aquando a escolha do inibidor da tirosina-cinase a administrar (67).

O Bosutinib tem características farmacocinéticas semelhantes aos outros ITC estudados, sendo de relevar o seu Vd mas elevado, 6080L e uma forte ligação às proteínas plasmáticas, entre 94% a 96%. Tem um $t_{1/2}$ mais longo, entre 32,4h e 41,2h, tendo uma Cl elevada também, 189L/h. Sofre uma metabolização pelo CYP3A4, sendo os seus principais metabolitos inativos, tal como no caso do Nilotinib. Como todos os ITC abordados, tem uma eliminação maioritariamente por via fecal, 91,3%, com apenas 3,29% por via renal (53,58,80,83,98).

Após realização de ensaios clínicos de comparação com o Imatinib (tal como o *Bosutinib Efficacy and Safety in Newly Diagnosed Chronic Myeloid Leukemia – BELA – trial*), o Bosutinib mostrou induzir uma resposta mais rápida, nomeadamente a MMR após um ano de cerca de 41%, apesar da sua resposta citogenética (a CCyR) e dos valores da sobrevivência dos doentes após dois anos serem idênticos (80,109). Recentemente, através dos dados obtidos no BFORE Trial, que compara também o Imatinib com o Bosutinib, concluiu-se que os valores das respostas moleculares e citogenéticas eram mais elevados. Nomeadamente uma CCyR de 77,2% e MMR de 47,2% nos doentes tratados com Bosutinib, comparativamente com uma CCyR de 36,9% e MMR de 66,4% nos doentes com administração de Imatinib, colocando o Bosutinib numa vantagem relativa ao seu comparador (110).

Com os avanços relativos à farmacocinética dos ITC, é possível estabelecer relações entre as concentrações plasmáticas e a eficácia ou segurança terapêuticas.

Deste modo, concluiu-se que o Imatinib tem uma melhor resposta citogenética na LMC se a C_{min} for superior a 1000 ng/mL. Já o Dasatinib, no caso da LMC, deve ter uma C_{min} menor do que 2,5 ng/mL, para que sejam evitados fenómenos de toxicidade e garantindo a segurança. Na terapêutica com Nilotinib, sendo um ITC mais potente do que o Imatinib, dever manter-se a C_{min} superior a 761 ng/mL para garantir a eficácia da mesma (91). Sobre o Bosutinib, ainda não há dados suficientes para determinar uma concentração mínima eficaz no tratamento da LMC.

Há sempre novas moléculas a serem descobertas e colocadas em ensaios clínicos, designadamente o Asciminib, Ponatinib e Radotinib (67,71,111).

Este primeiro fármaco, o Asciminib, trata-se de um caso de sucesso quanto à efetividade, mostrando uma CCyR de 70% e uma MMR de 48% ao final de um ano (112). Foi ainda considerada uma molécula mais segura devido à menor incidência de RAM, comprovando um baixo risco de toxicidade reversível e constituindo mais uma alternativa terapêutica nos casos de doentes com a mutação T315L (67,112).

Destes novos medicamentos, o Ponatinib é já considerado como 2ª linha terapêutica nas Guidelines da ESMO (41), sendo este encarado como opção viável nos casos das novas mutações T315L na proteína BCR-ABL (41,113).

Finalmente, o Radotinib foi apresentado como uma alternativa ao Ponatinib, tendo a capacidade de ser efetivo nos casos de mutação T315L. Apenas aprovado na Coreia, para casos de LMC específicos, não tem vindo a mostrar melhorias a nível de MMR relativamente ao Imatinib (67,114) e tendo algumas RAM a nível hepático (71).

Em casos de bom prognóstico, pode ser considerada a TFR (54), sendo esta descontinuação da medicação um objetivo para todos os doentes, comportando contudo um risco de recaída. É ainda de reportar que os doentes em caso de recaída podem retornar à medicação original com boas respostas. Foi constatado que uma duração do tratamento inferior a 5 anos e que uma fase em MR4,5 inferior a 4 anos acarretavam um risco superior a duas vezes de regressão na resposta molecular (115).

Por exemplo, a TFR do Imatinib, cerca de 39% – 45% dos doentes com uma MMR mais durável (MR4, MR4,5 ou MR5) conseguiram ficar em remissão durante 3 anos ou mais (105,116). Sabendo que os ITC de 2ª geração têm uma maior capacidade de induzir a MMR, é provável que com o seu desenvolvimento se conseguiram atingir novas metas relativas à TFR dos doentes com LMC, melhorando assim a sua qualidade de vida (105).

Conclusão

A escolha e adequação da terapêutica pode influenciar de forma significativa a vida do indivíduo em causa, pelo que já se demonstrou que se obteve uma redução dos anos de vida perdidos pela doença no caso da LMC. Disto resultou uma aproximação da esperança média de vida dos doentes àquela das pessoas saudáveis, ficando estas separadas por apenas cerca de 3 anos (117).

As claras melhorias apresentadas pela introdução dos ITC no tratamento da LMC, este é um tema a ser ainda extensamente debatido e estudado para melhorar a qualidade de vida dos doentes, apesar do enorme avanço na segurança da terapia de longo prazo (105,115).

A Monitorização Terapêutica de Fármacos tem nos ITC um elevado potencial de aplicabilidade no futuro próximo, sabendo que esta técnica tem potencial de otimizar rapidamente a terapêutica de um doente, melhorando a sua qualidade de vida e simultaneamente diminuindo os encargos a este associados.

Referências Bibliográficas

1. United Nations. World Population Projections [Internet]. World Population Prospects 2019. 2019. Available from: <https://www.un.org/development/desa/publications/world-population-prospects-2019-highlights.html>
2. Vogenberg FR, Barash CI, Pursel M. Personalized medicine - Part 1: Evolution and development into theranostics. P T. 2010;35(10).
3. Gross AS. Best practice in therapeutic drug monitoring. Br J Clin Pharmacol. 1998;46(2):95–9.
4. Kang JS, Lee MH. Overview of therapeutic drug monitoring. Korean J Intern Med. 2009;24(1):1–10.
5. Erkinen MG, Kim M, Geschwind MD. Clinical Neurology and Epidemiology of the Major Neurodegenerative Diseases. Cold Spring Harb Perspect Biol. 2018;
6. GLOBOCAN. Estimated age-standardized incidence rates (World) in 2018, all cancers, both sexes, all ages. World Heal Organ [Internet]. 2018;2018. Available from: https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-map?v=2018&mode=population&mode_population=continents&population=900&populations=900&key=asr&sex=0&cancer=39&type=0&statistic=5&prevalence=0&population_group=0&ages_group%5B%5D=0&ages_group%5B%5D=17&nb_items=5&gro
7. GLOBOCAN. Estimated number of incident cases from 2018 to 2040, all cancers, both sexes, all ages. World Heal Organ. 2018;
8. Institute NC. Funding for Research Areas [Internet]. NCI Budget Fact Book. 2018. Available from: <https://www.cancer.gov/about-nci/budget/fact-book/data/research-funding>
9. Institute NC. What is Cancer? [Internet]. About Cancer (Section). 2015. Available from: <https://www.cancer.gov/about-cancer/understanding/what-is-cancer>
10. Brody LC. Cell Cycle [Internet]. National Human Genome Research Institute. Available from: <https://www.genome.gov/genetics-glossary/Cell-Cycle>
11. Institute NC. Cancer Classification [Internet]. SEER Training Modules: Categories of Cancer. 2015. Available from: <https://training.seer.cancer.gov/disease/categories/classification.html>

12. Vockerodt M, Cader FZ, Shannon-Lowe C, Murray P. Epstein-Barr virus and the origin of hodgkin lymphoma. *Chin J Cancer*. 2014;33(12):591–7.
13. Society AC. What is Mutiple Myeloma [Internet]. Multiple Myeloma. 2018. Available from: <https://www.cancer.org/cancer/multiple-myeloma/about/what-is-multiple-myeloma.html>
14. World Health Organization (WHO). Cancer: Key Facts [Internet]. Fact Sheets: Cancer. 2018. Available from: <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/cancer>
15. Institute NC. Risk Factors: Radiation [Internet]. Cancer Causes and Prevention. 2019. Available from: <https://www.cancer.gov/about-cancer/causes-prevention/risk/radiation>
16. Bozza C, Cinausero M, Iacono D, Puglisi F. Hepatitis B and cancer: A practical guide for the oncologist. *Crit Rev Oncol Hematol* [Internet]. 2016;98:137–46. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.critrevonc.2015.10.017>
17. Berman TA, Schiller JT. Human papillomavirus in cervical cancer and oropharyngeal cancer: One cause, two diseases. *Cancer*. 2017;123(12):2219–29.
18. Lee YC, Chiang TH, Chou CK, Tu YK, Liao WC, Wu MS, et al. Association between Helicobacter pylori Eradication and Gastric Cancer Incidence: A Systematic Review and Meta-analysis. *Gastroenterology*. 2016;150(5):1113-1124.e5.
19. Scholte LLS, Pascoal-Xavier MA, Nahum LA. Helminths and cancers from the evolutionary perspective. *Front Med*. 2018;5(APR):1–6.
20. Brandi G, Tavolari S. Asbestos and Intrahepatic Cholangiocarcinoma. *Multidiscip Digit Publ Inst Cells*. 2020;1–15.
21. Institute NC. Risk Factors: Tobacco [Internet]. Cancer Causes and Prevention. 2017. Available from: <https://www.cancer.gov/about-cancer/causes-prevention/risk/tobacco>
22. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Tobacco and Cancer [Internet]. Risk Factors and Cancer. 2019. Available from: <https://www.cdc.gov/cancer/tobacco/index.htm>
23. Mccullough AK, Lloyd RS, Health O, States U, Genetics M, Health O, et al. Mechanisms underlying aflatoxin associated mutagenesis – Implications in carcinogenesis. *DNA Repair (Amst)*. 2020;76–86.
24. Beyersmann D, Hartwig A. Carcinogenic metal compounds: Recent insight into molecular and cellular mechanisms. *Arch Toxicol*. 2008;82(8):493–512.

25. Mitchell NS, Catenacci VA, Wyatt HR, Hill JO. Obesity: Overview of an epidemic. *Psychiatr Clin North Am.* 2011;34(4):717–32.
26. Karczewski J, Begier-Krasińska B, Staszewski R, Popławska E, Gulczynska-Elhadi K, Dobrowolska A. Obesity and the Risk of Gastrointestinal Cancers. *Dig Dis Sci* [Internet]. 2019;64(10):2740–9. Available from: <https://doi.org/10.1007/s10620-019-05603-9>
27. Stanford Health Care. Types of Surgery for Cancer Treatment [Internet]. Stanford Health Care. Available from: <https://stanfordhealthcare.org/medical-treatments/c/cancer-surgery/types.html>
28. Institute NC. Types of Cancer Treatment [Internet]. Cancer Treatment. Available from: <https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/types>
29. Institute NC. Radiation Therapy [Internet]. SEER Training Modules: Cancer Treatment. Available from: <https://training.seer.cancer.gov/treatment/radiation/types.html>
30. Stanford Health Care. Chemotherapy: About this Treatment [Internet]. Stanford Health Care. Available from: <https://stanfordhealthcare.org/medical-treatments/c/chemotherapy/about-this-treatment/types.html>
31. Society AC. Chemotherapy Side Effects [Internet]. Treatment Types. 2019. Available from: <https://www.cancer.org/treatment/treatments-and-side-effects/treatment-types/chemotherapy/chemotherapy-side-effects.html>
32. Arora A, Scholar EM. Role of tyrosine kinase inhibitors in cancer therapy. *J Pharmacol Exp Ther.* 2005;315(3):971–9.
33. Institute NC. Biological Therapy [Internet]. SEER Training Modules: Cancer Treatment. Available from: <https://training.seer.cancer.gov/treatment/biotherapy/>
34. Institute NC. Hormonal Therapy [Internet]. SEER Training Modules: Cancer Treatment. Available from: <https://training.seer.cancer.gov/treatment/hormonal/>
35. Zhang XY, Zhang PY. Stem cell transplantation during cancer (Review). *Oncol Lett.* 2016;12(6):4297–300.
36. Institute NC. Palliative Care in Cancer [Internet]. Advanced Cancer: Choices for Care. 2017. Available from: <https://www.cancer.gov/about-cancer/advanced-cancer/care-choices/palliative-care-fact-sheet>
37. Institute NC. CML Treatment [Internet]. Cancer Types: Leukemia. 2019. Available

from: <https://www.cancer.gov/types/leukemia/hp/cml-treatment-pdq>

38. Reference GH. Chronic myeloid leukemia [Internet]. U.S. National Library of Medicine. Available from: <https://ghr.nlm.nih.gov/condition/chronic-myeloid-leukemia#>
39. Sawyers C. CHRONIC MYELOID LEUKEMIA. *N Engl J Med*. 1999;340:1330–40.
40. NICE. Dasatinib, nilotinib and high-dose imatinib for Treating Imatinib-Resistant or Intolerant Chronic Myeloid Leukaemia. *Natl Inst Heal Care Excell Guidel*. 2016;(December).
41. Hochhaus A, Saussele S, Rosti G, Mahon FX, Janssen JJWM, Hjorth-Hansen H, et al. Chronic myeloid leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* [Internet]. 2017;28(Supplement 4):iv41–51. Available from: <http://dx.doi.org/10.1093/annonc/mdx219>
42. Advani AS, Pendergast AM. Millennium Review Bcr-Abl variants: biological and clinical aspects. *Leuk Res*. 2002;26:713–20.
43. Terwilliger T, Abdul-Hay M. Acute lymphoblastic leukemia: a comprehensive review and 2017 update. *Blood Cancer J*. 2017;7(6):e577.
44. Hoelzer D, Bassan R, Dombret H, Fielding A, Ribera JM, Buske C, et al. Acute lymphoblastic leukaemia in adult patients: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* [Internet]. 2016;27(April):v69–82. Available from: <http://dx.doi.org/10.1093/annonc/mdw025>
45. Society L& L. Tyrosine Kinase Inhibitor (TKI) Therapy [Internet]. Chronic Myeloid Leukemia. Available from: <https://www.lls.org/leukemia/chronic-myeloid-leukemia/treatment/tyrosine-kinase-inhibitor-tki-therapy>
46. Kloth JS. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Tyrosine Kinase Inhibitors. *Pharmacokinetics in Drug Development*. 2016. 121–150 p.
47. Cooper GM, Hausman RE. *The Cell: a Molecular Approach*. 4th Editio. Choice Reviews Online. ASM Press; 2007. 612–615 p.
48. Kujawski LA, Talpaz M. The role of interferon-alpha in the treatment of chronic myeloid leukemia. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2007;18(5–6):459–71.
49. Cortes J, Kantarjian H. Chronic myeloid leukemia: Sequencing of TKI therapies. *Hematology*. 2016;2016(1):164–9.
50. EMA (European Medicines Agency). Anexo I - Resumo das Características do

- Medicamento - Imatinib. 2010;1–29.
51. EMA (European Medicines Agency). Anexo I - Resumo das Características do Medicamento - Dasatinib. 2010;1–29.
 52. EMA (European Medicines Agency). Anexo I - Resumo das Características do Medicamento - Nilotinib. 2010;1–29.
 53. EMA (European Medicines Agency). Anexo I - Resumo das Características do Medicamento - Bosutinib. 2010;1–29.
 54. Haznedaroglu IC. Monitoring the response to tyrosine kinase inhibitor (TKI) treatment in chronic myeloid leukemia (CML). *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2014;6(1).
 55. Hartmann J, Haap M, Kopp H-G, Lipp H-P. Tyrosine Kinase Inhibitors – A Review on Pharmacology, Metabolism and Side Effects. *Curr Drug Metab*. 2009;10(5):470–81.
 56. Micromedex I. Imatinib mesylate [Internet]. IBM Micromedex Solutions. 2020. Available from: <https://www.micromedexsolutions.com/home/dispatch>
 57. Micromedex I. Nilotinib Hydrochloride [Internet]. IBM Micromedex Solutions. 2020. Available from: <https://www.micromedexsolutions.com/home/dispatch>
 58. Micromedex I. Bosutinib [Internet]. IBM Micromedex Solutions. 2020. Available from: <https://www.micromedexsolutions.com/home/dispatch>
 59. Micromedex I. Dasatinib [Internet]. IBM Micromedex Solutions. 2020. p. 1–28. Available from: <https://www.micromedexsolutions.com/home/dispatch>
 60. Haq MI, Nixon J, Stanley AJ. Imatinib and liver toxicity. *BMJ Case Rep*. 2018;11(1):10–3.
 61. Caldemeyer L, Dugan M, Edwards J, Akard L. Long-Term Side Effects of Tyrosine Kinase Inhibitors in Chronic Myeloid Leukemia. *Curr Hematol Malig Rep*. 2016;11(2):71–9.
 62. Shah NP, Wallis N, Farber HW, Mauro MJ, Wolf RA, Mattei D, et al. Clinical features of pulmonary arterial hypertension in patients receiving dasatinib. *Am J Hematol*. 2015;90(11):1060–4.
 63. Skride A, Sablinskis M, Sablinskis K, Lesina K, Lejniece S. Pulmonary arterial hypertension in a patient treated with dasatinib: A case report. *J Med Case Rep*. 2017;11(1):11–4.

64. Bailey DG, Dresser G, Arnold JMO. Grapefruit-medication interactions: Forbidden fruit or avoidable consequences? *Cmaj*. 2013;185(4):309–16.
65. INFARMED. Infarmed: Pesquisa de Medicamentos [Internet]. Pesquisa de Preços de Medicamentos. 2020. Available from: <https://www.infarmed.pt/web/infarmed/servicos-on-line/pesquisa-do-medicamento>
66. Desogus A, Schenone S, Brullo C, Tintori C, Musumeci F. Bcr-Abl tyrosine kinase inhibitors: A patent review. *Expert Opin Ther Pat*. 2015;25(4):397–412.
67. García-Gutiérrez V, Hernández-Boluda JC. Tyrosine Kinase Inhibitors Available for Chronic Myeloid Leukemia: Efficacy and Safety. *Front Oncol*. 2019;9(July):1–10.
68. Kantarjian H, Sawyers C, Hochhaus A, Guilhot F, Schiffer C, Gambacorti-Passerini C, et al. Hematologic and cytogenetic responses to imatinib mesylate in chronic myelogenous leukemia. *N Engl J Med*. 2002;346(9):645–52.
69. Information NC for B. Imatinib [Internet]. Pubchem. 2019. Available from: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5291>
70. van Leeuwen RWF, van Gelder T, Mathijssen RHJ, Jansman FGA. Drug-drug interactions with tyrosine-kinase inhibitors: A clinical perspective. *Lancet Oncol* [Internet]. 2014;15(8):e315–26. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(13\)70579-5](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70579-5)
71. Pushpam D, Bakhshi S. Pharmacology of tyrosine kinase inhibitors in chronic myeloid leukemia: a clinician's perspective. *DARU, J Pharm Sci*. 2020;
72. Hochhaus A, Kantarjian H. The development of dasatinib as a treatment for chronic myeloid leukemia (CML): From initial studies to application in newly diagnosed patients. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2013;139(12):1971–84.
73. Information NC for B. Dasatinib [Internet]. Pubchem. 2019. Available from: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/3062316>
74. Abruzzese E, Trawinska MM, de Fabritiis P, Baccarani M. Management of pregnant chronic myeloid leukemia patients. *Expert Rev Hematol* [Internet]. 2016;9(8):781–91. Available from: <http://dx.doi.org/10.1080/17474086.2016.1205479>
75. van Erp NP, Gelderblom H, Guchelaar HJ. Clinical pharmacokinetics of tyrosine kinase inhibitors. *Cancer Treat Rev* [Internet]. 2009;35(8):692–706. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ctrv.2009.08.004>

76. Hořínková J, Šíma M, Slanař O. Pharmacokinetics of Dasatinib. *Prague Med Rep.* 2019;120(2–3):52–63.
77. Fava C, Kantarjian H, Cortes J, Jabbour E. Development and targeted use of nilotinib in chronic myeloid leukemia. *Drug Des Devel Ther.* 2008;(2):233–43.
78. Tian X, Zhang H, Heimbach T, He H, Buchbinder A, Aghoghovbia M, et al. Clinical Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Overview of Nilotinib, a Selective Tyrosine Kinase Inhibitor. *J Clin Pharmacol.* 2018;58(12):1533–40.
79. Information NC for B. Nilotinib [Internet]. Pubchem. 2019. Available from: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/644241>
80. Breccia M, Binotto G. Bosutinib for Chronic Myeloid Leukemia. *Rare Cancers Ther.* 2015;3(1–2):35–46.
81. Information NC for B. Bosutinib [Internet]. Pubchem. 2019. Available from: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5328940>
82. Cortes JE, Gambacorti-Passerini C, Kim DW, Kantarjian HM, Lipton JH, Lahoti A, et al. Effects of Bosutinib Treatment on Renal Function in Patients With Philadelphia Chromosome-Positive Leukemias. *Clin Lymphoma, Myeloma Leuk* [Internet]. 2017;17(10):684–695.e6. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.clml.2017.06.001>
83. Abbas R, Hsyu PH. Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Bosutinib. *Clin Pharmacokinet.* 2016;55(10):1191–204.
84. Syed YY, McCormack PL, Plosker GL. Bosutinib: A review of its use in patients with Philadelphia chromosome-positive chronic myelogenous leukemia. *BioDrugs.* 2014;28(1):107–20.
85. Golabchifar AA, Rezaee S, Dinan NM, Kebriaeezadeh A, Rouini MR. Population Pharmacokinetic Analysis of the Oral Absorption Process and Explaining Intra-Subject Variability in Plasma Exposures of Imatinib in Healthy Volunteers. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet.* 2016;41(5):527–39.
86. Peng B, Lloyd P, Schran H. Clinical pharmacokinetics of imatinib. *Clin Pharmacokinet.* 2005;44(9):879–94.
87. Schmidli H, Peng B, Riviere GJ, Capdeville R, Hensley M, Gathmann I, et al. Population pharmacokinetics of imatinib mesylate in patients with chronic-phase chronic myeloid leukaemia: Results of a phase III study. *Br J Clin Pharmacol.* 2005;60(1):35–44.

88. Klein K, Zanger UM. Pharmacogenomics of cytochrome P450 3A4: Recent progress toward the “missing heritability” problem. *Front Genet.* 2013;4(FEB):1–15.
89. Jatoi A, Loprinzi CL, Rowland K, Dakhil S. Elimination of Imatinib Mesylate and Its Metabolite N-Desmethyl-Imatinib. *J Clin Oncol.* 2005;23(16):3854–5.
90. Herviou P, Thivat E, Richard D, Roche L, Dohou J, Pouget M, et al. Therapeutic drug monitoring and tyrosine kinase inhibitors. *Oncol Lett.* 2016;12(2):1223–32.
91. Yu H, Steeghs N, Nijenhuis CM, Schellens JHM, Beijnen JH, Huitema ADR. Practical guidelines for therapeutic drug monitoring of anticancer tyrosine kinase inhibitors: Focus on the pharmacokinetic targets. *Clin Pharmacokinet.* 2014;53(4):305–25.
92. Luo FR, Yang Z, Camuso A, Smykla R, McGlinchey K, Fager K, et al. Dasatinib (BMS-354825) pharmacokinetics and pharmacodynamic biomarkers in animal models predict optimal clinical exposure. *Clin Cancer Res.* 2006;12(23):7180–6.
93. Christopher LJ, Cui D, Wu C, Luo R, Manning JA, Bonacorsi SJ, et al. Metabolism and disposition of dasatinib after oral administration to humans. *Drug Metab Dispos.* 2008;36(7):1357–64.
94. Xia B, Heimbach T, He H, Lin T. Nilotinib preclinical pharmacokinetics and practical application toward clinical projections of oral absorption and systemic availability. *Biopharm Drug Dispos.* 2012;28(3):135–43.
95. Garnock-jones KP. Nilotinib in the 1st line Treatment Newly Diagnosed Philadelphia Chromosome-Positive Chronic Myeloid Leukaemia in Chronic Phase. 2011;71(12):1579–90.
96. Krens SD, Lassche G, Jansman FGA, Desar IME, Lankheet NAG, Burger DM, et al. Dose recommendations for anticancer drugs in patients with renal or hepatic impairment [Internet]. Vol. 20, *The Lancet Oncology*. Elsevier; 2019 [cited 2020 Feb 9]. p. e200–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30942181>
97. Hsyu PH, Mould DR, Upton RN, Amantea M. Pharmacokinetic-pharmacodynamic relationship of bosutinib in patients with chronic phase chronic myeloid leukemia. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2013;71(1):209–18.
98. Hsyu PH, Pignataro DS, Matschke K. Absolute Bioavailability of Bosutinib in Healthy Subjects From an Open-Label, Randomized, 2-Period Crossover Study. *Clin Pharmacol Drug Dev.* 2018;7(4):373–81.
99. Roberts JA, Norris R, Paterson DL, Martin JH. Therapeutic drug monitoring of

- antimicrobials. *Br J Clin Pharmacol*. 2012;73(1):27–36.
100. Figueras A. Review of the evidence to include TDM in the Essential in vitro Diagnostics List and prioritization of medicines to be monitored. World Heal Organ [Internet]. 2019; Available from: https://www.who.int/medical_devices/diagnostics/selection_in-vitro/selection_in-vitro-meetings/sage-ivd-2nd-meeting/Report-on-TherapeuticDrugMonitoring-tests.pdf
 101. Birch M, Morgan PE, Handley S, Ho A, Ireland R, Flanagan RJ. Simple methodology for the therapeutic drug monitoring of the tyrosine kinase inhibitors dasatinib and imatinib. *Biomed Chromatogr*. 2013;27(3):335–42.
 102. García-Ferrer M, Wojnicz A, Mejía G, Koller D, Zubiaur P, Abad-Santos F. Utility of Therapeutic Drug Monitoring of Imatinib, Nilotinib, and Dasatinib in Chronic Myeloid Leukemia: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Ther* [Internet]. 2019;41(12):2558-2570.e7. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2019.10.009>
 103. Koller D, Vaitsekhovich V, Mba C, Steegmann JL, Zubiaur P, Abad-Santos F, et al. Effective quantification of 11 tyrosine kinase inhibitors and caffeine in human plasma by validated LC-MS/MS method with potent phospholipids clean-up procedure. Application to therapeutic drug monitoring. *Talanta* [Internet]. 2020;208(October):120450. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.talanta.2019.120450>
 104. Bauer L. *Applied Clinical Pharmacokinetics*. 2nd Editio. Companies MH, editor. McGraw Hill Companies; 2008.
 105. Hochhaus A, Larson RA, Guilhot F, Radich JP, Branford S, Hughes TP, et al. Long-term outcomes of imatinib treatment for chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 2017;376(10):917–27.
 106. Hochhaus A, Baccarani M, Deininger M, Apperley JF, Lipton JH, Goldberg SL, et al. Dasatinib induces durable cytogenetic responses in patients with chronic myelogenous leukemia in chronic phase with resistance or intolerance to imatinib. *Nat Leuk*. 2008;22(6):1200–6.
 107. Hochhaus A, Saglio G, Hughes TP, Larson RA, Kim DW, Issaragrisil S, et al. Long-term benefits and risks of frontline nilotinib vs imatinib for chronic myeloid leukemia in chronic phase: 5-year update of the randomized ENESTnd trial. *Nat Leuk* [Internet]. 2016;30(5):1044–54. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/leu.2016.5>

108. Kantarjian HM, Cortes JE, Kim DW. Bosutinib safety and management of toxicity in leukemia patients with resistance or intolerance to imatinib and other tyrosine kinase inhibitors. *Blood*. 2014;124(6):981.
109. Gambacorti-Passerini C, Cortes JE, Lipton JH, Dmoszynska A, Wong RS, Rossiev V, et al. Safety of bosutinib versus imatinib in the phase 3 BELA trial in newly diagnosed chronic phase chronic myeloid leukemia. *Am J Hematol*. 2014;89(10):947–53.
110. Cortes JE, Gambacorti-Passerini C, Deininger MW, Mauro MJ, Chuah C, Kim DW, et al. Bosutinib versus imatinib for newly diagnosed chronic myeloid leukemia: Results from the randomized BFORE trial. *J Clin Oncol*. 2018;36(3):231–7.
111. Rossari F, Minutolo F, Orciuolo E. Past, present, and future of Bcr-Abl inhibitors: From chemical development to clinical efficacy. *J Hematol Oncol*. 2018;11(1):1–14.
112. Hughes TP, Mauro MJ, Cortes JE, Minami H, Rea D, DeAngelo DJ, et al. Asciminib in chronic myeloid leukemia after Abl kinase inhibitor failure. *N Engl J Med*. 2019;381(24):2315–26.
113. Shamroe CL, Comeau JM. Ponatinib: A New Tyrosine Kinase Inhibitor for the Treatment of Chronic Myeloid Leukemia and Philadelphia Chromosome-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia. *Ann Pharmacother*. 2013;47(11):1540–6.
114. Fachi MM, Tonin FS, Leonart LP, Aguiar KS, Lenzi L, Figueiredo BC, et al. Comparative efficacy and safety of tyrosine kinase inhibitors for chronic myeloid leukaemia: A systematic review and network meta-analysis. *Eur J Cancer [Internet]*. 2018;104:9–20. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2018.08.016>
115. Hernández-Boluda JC, Pereira A, Pastor-Galán I, Alvarez-Larrán A, Savchuk A, Puerta JM, et al. Feasibility of treatment discontinuation in chronic myeloid leukemia in clinical practice: results from a nationwide series of 236 patients. *Blood Cancer J [Internet]*. 2018;8(10). Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41408-018-0125-0>
116. Sauße S, Richter J, Hochhaus A, Mahon FX. The concept of treatment-free remission in chronic myeloid leukemia. *Nat Leuk [Internet]*. 2016;30(8):1638–47. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/leu.2016.115>
117. Bower H, Björkholm M, Dickman PW, Höglund M, Lambert PC, Andersson TML. Life expectancy of patients with chronic myeloid leukemia approaches the life expectancy of the general population. *J Clin Oncol*. 2016;34(24):2851–7.

Anexos

Proposta de Protocolo de TDM

Introdução

Os ITC constituem uma inovadora forma de terapêutica antineoplásica, utilizada no caso de LMC (67), mas com uma variabilidade a nível farmacocinético e farmacodinâmico interindividual entre os 30% e 35% (46). A adequação das doses de administração constitui um método de garantir a melhor resposta, um menor risco de resistência ou toxicidade relativas à terapêutica, bem como de redução de aparecimento de RAM e a falha na adesão à terapêutica por parte dos doentes.

Objetivos

Os objetivos do protocolo prendem-se com a necessidade de adequar a posologia dos ITC de acordo com as suas concentrações séricas registadas.

As colheitas devem ser feitas de acordo com o plano sugerido, de modo a efetuar os ajustes posológicos e evitar o aparecimento de RAM ou efeitos tóxicos devido à inadequação da dosagem, que possam levar à diminuição da qualidade de vida dos doentes ou levar à sua falha na adesão à terapêutica.

Descrição do Protocolo

Salvaguardando o conforto dos doentes, e considerando que os ITC são medicamentos de ambulatório, as recolhas das amostras deverão ser efetuadas à mesma hora e no mesmo local, permitindo evitar viés.

O parâmetro fundamental a descrever é a concentração mínima presente no organismo, algo que é determinado pela C_{min} em circulação antes da dose seguinte, pois esse valor vai ser essencial para garantir uma boa resposta aos ITC.

Assim, é fundamental que se efetue uma colheita logo de manhã, antes da administração da dose do fármaco

Informações do Fármacos

Fármaco	Imatinib	Dasatinib	Nilotinib	Bosutinib
Forma Farmacêutica em Portugal (65)	Comprimido revestido por película ou cápsula	Comprimido revestido por película	Cápsula	Comprimido revestido por película
Dose comercializada em Portugal (65)	100mg (comp), 400mg (comp), cápsulas: não comercializadas	20mg, 50mg, 80mg, 100mg, 140mg	50mg, 150mg, 200mg	100mg, 400mg, 500mg
Margem terapêutica (90,91)	$C_{min} > 1000\text{ng/mL}$ para CCyR	$C_{min} \leq 2,5\text{ng/mL}$ para MCyR	$C_{min} > 761\text{ng/mL}$, para MMR	Não definida
C_{max} e C_{min}	Pré-dose (C_{min}) + 2 – 4h após dose (t_{max})	Pré-dose (C_{min}) + 0,5 – 6h após dose (t_{max})	Pré-dose (C_{min}) + 3h após dose (t_{max})	Pré-dose (C_{min}) + 6h após dose (t_{max})

Tabela 3: Resumo das formas farmacêuticas, Dosagens comerciais, margens terapêuticas e $C_{max} + C_{min}$

IMATINIB	
Características Farmacocinéticas (50,56,86,87)	
Absorção	t_{max} (oral): 2 – 4h; BD (oral): 98 % t_{max} (SS): $3,3 \pm 1,1$ h; C_{max} (SS): $2596,0 \pm 786,7$ ng/mL
Distribuição	Ligação às Proteínas plasmáticas (Pp): 95 % (principalmente à albumina) Vd: $236,0 \pm 76,5$ L ; Vd (SS): $295,0 \pm 62,5$ L
Metabolização	Via Hepática (maioritariamente por ação do CYP3A4); Apresenta um metabolito ativo: Imatinib N-desmetilado
Eliminação	Via Fecal: 68% (20% da D mantém-se inalterada) Via Renal: 13% (5% da D mantém-se inalterada) AUC_{∞} : $81,9 \pm 45,0$ μ g*h/mL Cl (adulto): 8 – 14L/h Cl (pediátrica): 11L/h/m ² $t_{1/2}$ (adulto): 18h $t_{1/2}$ (criança): 14,8h $t_{1/2}$ (metabolito) \cong 40h
Características Farmacodinâmicas (50,55,56,61,70,71,86)	
Mecanismo de Ação	Inibição da tirosina-cinase BCR-ABL, suprimindo a proliferação e promovendo a apoptose das linhas celulares positivas para a BCR-ABL e das células afetadas pela LMC. Inibição do Fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF), Fator das células estaminais (SCF) e da proliferação das células GIST, através da inibição do Proto-oncogene c-KIT (c-KIT)
Reações Adversas	Anemia, edema, erupção cutânea, hepatotoxicidade, neutropenia, pancitopenia, perturbações GI, trombocitopenia
Interações	$\uparrow C_{max}$ e AUC: Cetoconazol e outros azóis, Ciclosporina A, Quinolonas, Inibidores da bomba de prótons, Inibidores da protease (por exemplo: Indinavir e Boceprevir) $\downarrow C_{max}$ e AUC: Rifampicina, Fenitoína, Dexametasona, Ácido Valpróico, Fenobarbital, <i>Hypericum perforatum</i> Causa o \uparrow exposição sistémica à Sinvastatina
Contraindicações	Vacinas vivas e vacina do Rotavírus
Toxicidade	Cardiovascular (ICC), Pulmonar (Doença Intersticial Pulmonar - DIP), Hepatotoxicidade

Tabela 4: Características PK/PD do Imatinib

<u>DASATINIB</u>	
Características Farmacocinéticas (51,55,59)	
Absorção	t_{max} (oral): 0,5 – 6h
Distribuição	Ligação às Pp: 96% Vd: 2505L
Metabolização	Via hepática: muito extensa, por ação do CYP3A4 (criando vários metabolitos ativos) e ainda pela Mono-oxigenase 3 contendo Flavina (FMO-3) e isoenzima Glucoroniltransferase (UGT)
Eliminação	Via Fecal: 85% (19% da D mantém-se inalterada) Via Renal: 4% (0,1% da D mantém-se inalterada) Cl (adulto): 363,8L/h Cl (pediátrica): 5,98L/h/kg $t_{1/2}$ (adulto): 3 – 5h $t_{1/2}$ (criança): 2 – 5h
Características Farmacodinâmicas (51,59,61,70,71,75,76)	
Mecanismo de Ação	Inibição de múltiplas enzimas, incluindo a tirosina cinase, SRC cinases e TEC cinases
Reações Adversas	Anemia, derrame pleural ou pericárdico, edema, erupção cutânea, ICC, neutropenia, prolongamento do intervalo QT, trombocitopenia
Interações	↑ C_{max} e AUC: Azóis (inclusive Cetoconazol e Itraconazol), Eritromicina, Claritromicina, Telitromicina, Ciclosporina A, Inibidores da bomba de prótons, bloqueadores- β , IECA ↓ C_{max} e AUC: Rifampicina, Famotidina, Antiácidos, Fenobarbital, Dexametasona, Fenitoína e Carbamazepina Causa o ↑ da AUC da Sinvastatina (20%)
Contraindicações	Vacinas vivas e vacina do Rotavírus
Toxicidade	Cardiovascular (hipertensão pulmonar, ICC, derrame pericárdico), Pulmonar (derrame pleural)

Tabela 5: Características PK/PD do Dasatinib

<u>NILOTINIB</u>	
Características Farmacocinéticas (52,57,75,78,95)	
Absorção	t_{max} : 3h BD \cong 30% C_{max} (SS): 1360 ng/mL (para D: 300mg, 2x/dia) C_{max} (SS): 1595 ng/mL (para D: 400mg, 2x/dia)
Distribuição	Ligação às Pp: 98%
Metabolização	Via hepática: maioritariamente através do CYP3A4 e em menor quantidade pelos CYP2C8 e CYP2C9, sem metabolitos ativos
Eliminação	Via Fecal: 93% (69% da D inalterada) Via Renal: 4,4% $t_{1/2}$: 17h Cl: 29L/h
Características Farmacodinâmicas (57,61,70,71,75,78)	
Mecanismo de Ação	Inibição seletiva da TC, ligando-se e estabilizando a conformação no modo inativo do domínio da ABL. Impedimento da autofosforilação da BCR-ABL, PDGF e da c-KIT, reduzindo o tamanho do tumor. Útil para casos de falência da terapêutica com Imatinib
Reações Adversas	Anemia, cardiopatia isquémica, doença arterial periférica oclusiva, neutropenia, prolongamento do intervalo QT (particularmente em crianças), síndrome de lise tumoral, trombocitopenia
Interações	$\uparrow C_{max}$ e AUC: Cetoconazol e outros azóis, Midazolam, Ácido Valpróico, Macrólidos e Ciclosporina $\downarrow C_{max}$ e AUC: Rifampicina, Esomeprazol, Fenitoína, Carbamazepina e Dexametasona Efeito aditivo: fármacos que prolongam intervalo QT
Contraindicações	Vacinas vivas e vacina do Rotavírus
Toxicidade	Cardiovascular (prolongamento do intervalo QT – arritmia cardíaca), Pulmonar (DIP)

Tabela 6: Características PK/PD do Nilotinib

BOSUTINIB	
Características Farmacocinéticas (53,58,80,83,98)	
Absorção	t_{max} (oral): 6h t_{max} (i.v.): 1h C_{max} (oral): 118 ng/mL C_{max} (i.v.): 360 ng/mL BD: 34,3%
Distribuição	Ligação às Pp: 94% – 96% Vd: 6080L (D _{oral} : 500mg) Vd: 2441L (D _{i.v.} :120mg)
Metabolização	Via hepática: através do CYP3A4 Principais metabolitos são inativos (M2, M5, M6)
Eliminação	Via Fecal: 91,3% Via Renal: 3,29% AUC_{∞} (oral): 2983 ng*h/mL (D _{oral} : 500mg) AUC_{∞} (i.v.): 1984 ng*h/mL (D _{i.v.} : 120mg) Cl (oral): 189L/h Cl (i.v.): 61,9 L/h $t_{1/2}$ (oral): 32,4h – 41,2h $t_{1/2}$ (i.v.): 35,5h
Características Farmacodinâmicas (53,58,61,82,84,108)	
Mecanismo de Ação	Inibição potente da TC (quer da família das SRC, quer da família ABL) Inibição da BCR-ABL na conformação ativa ou inativa
Reações Adversas	Anemia (grau 3 ou 4), diarreia (grau 3 ou 4), hepatotoxicidade, neutropenia, prolongamento do intervalo QT, complicações renais, trombocitopenia (grau 3 ou 4)
Interações	↑ C_{max} e AUC: Cetoconazol e outros azóis, Aprepitant, Verapamilo e Diltiazem ↓ C_{max} e AUC: Lansoprazol, Rifampicina, Carbamazepina, Fenitoína, Erva de São João
Contraindicações	Vacinas vivas e vacina do Rotavírus; Insuficiência Renal ou Compromisso Renal
Toxicidade	Cardiovascular (derrame pericárdico, ICC, fibrilhação auricular) Pulmonar (derrame pleural)

Tabela 7: Características PK/PD do Bosutinib