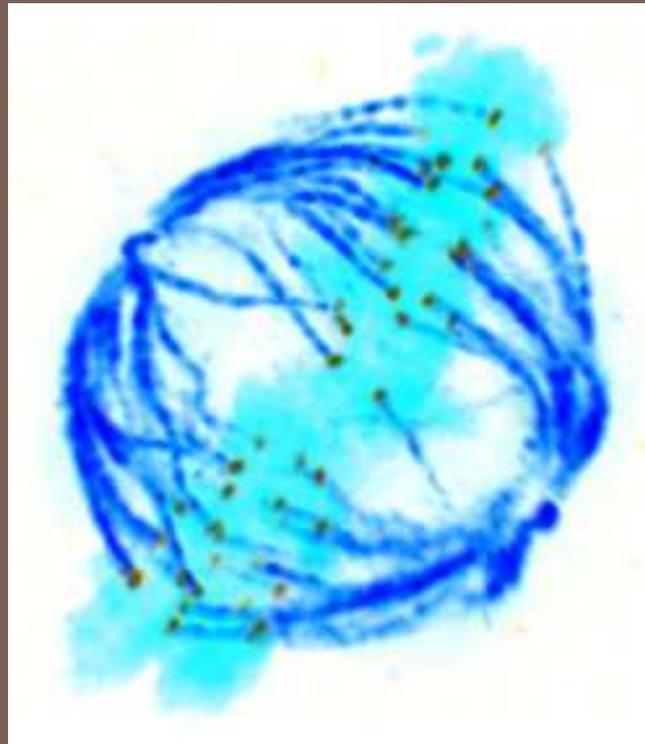


# INIBIDORES DOS MICROTÚBULOS



Sessão de Farmacologia

Ana Cláudia Monteiro

14/05/2014

# Inhibidores dos microtúbulos

Lie le GTP et  
s'hydrolyse  
lentement

$\alpha$   $\beta$

Tubuline  
53 et 55 kDa  
Hétérodimère

Extrémité (-) : stabilisée  
par la liaison au centomètre

Extrémité (+) : s'allonge  
ou se raccourcit

Protofilament

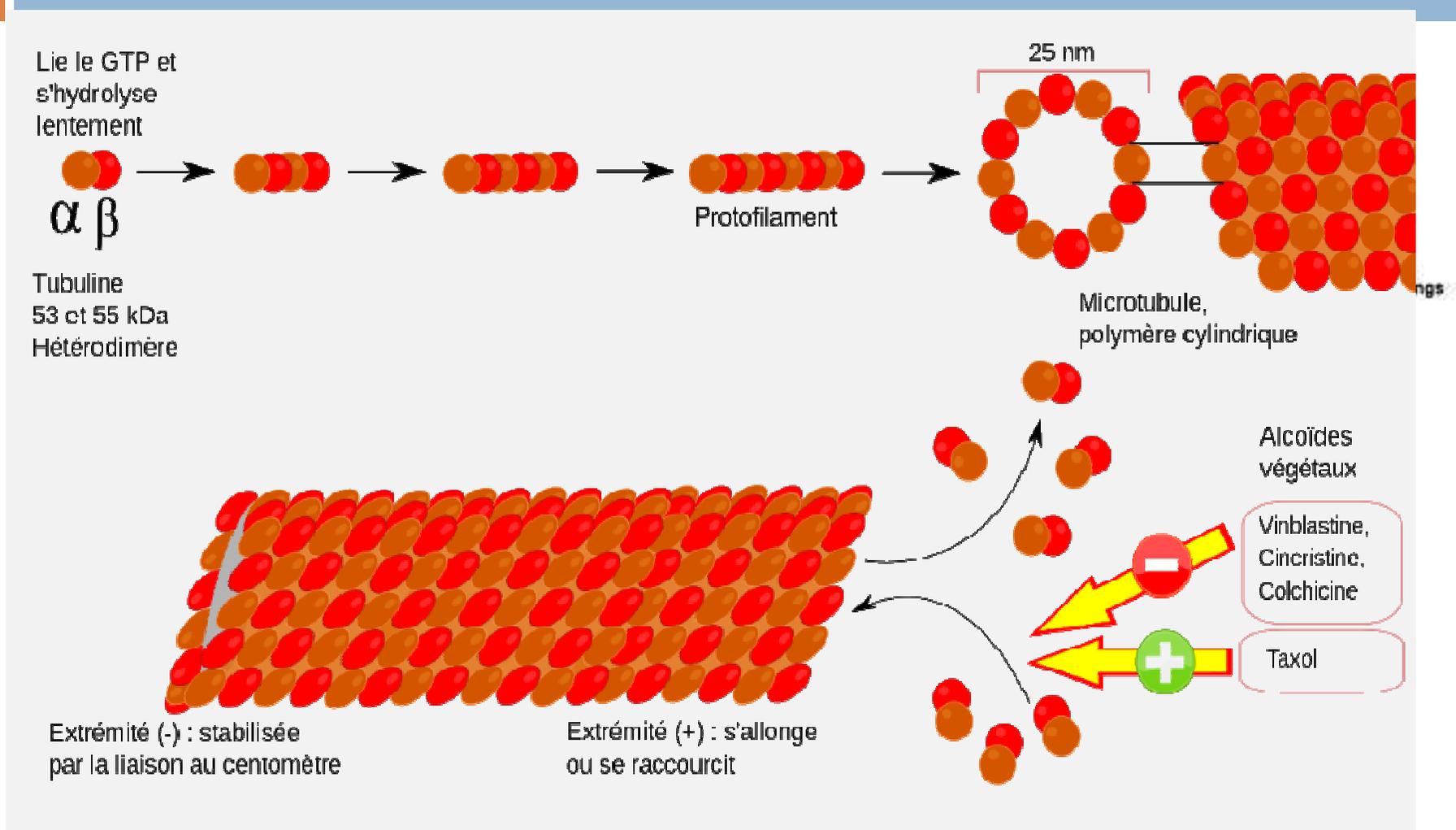
25 nm

Microtubule,  
polymère cylindrique

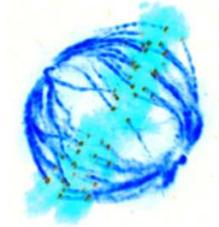
Alcoïdes  
végétaux

Vinblastine,  
Cincristine,  
Colchicine

Taxol

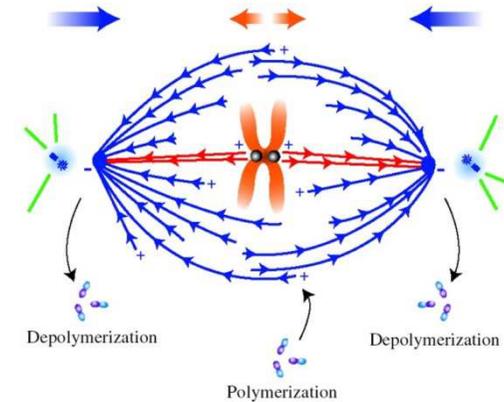


# Inibidores dos microtúbulos

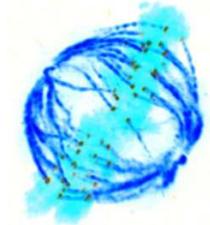


## Funções dos microtúbulos

- Principal componente do aparelho mitótico – fuso acromático; organização dos cromossomas, sua segregação e citocinese subsequente.
- Manutenção da forma celular
- Ancoragem das organelas citoplasmáticas
- Criação de força motriz – transporte de proteínas, organelas e de outros constituintes celulares
- Secreção, neurotransmissão, transdução de sinais da superfície celular para o núcleo



# Inibidores dos microtúbulos



## □ Alcalóides da vinca

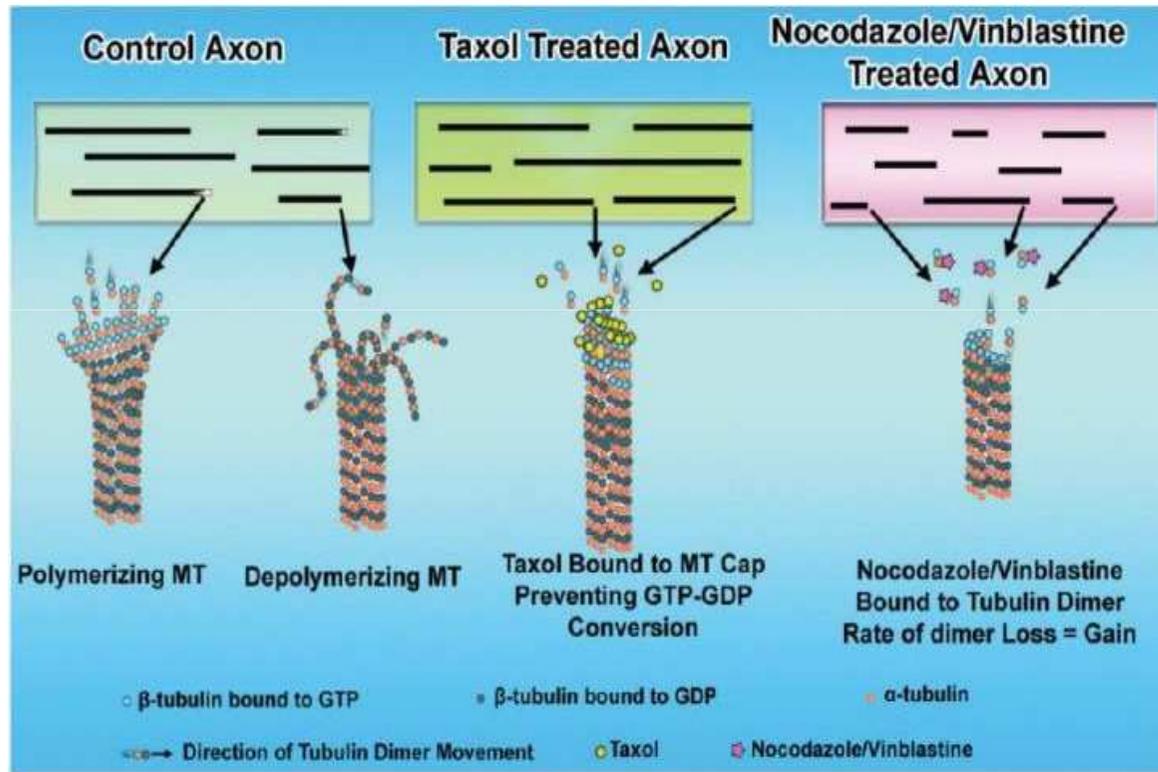
- Vincristina
- Vinblastina
- Vindesina
- Vinorelbina
- Vinflunina

## □ Taxanos

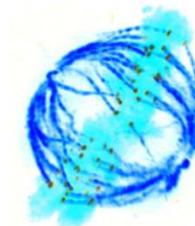
- Docetaxel
- Paclitaxel
- Nab-paclitaxel
- Cabazitaxel

## □ Epotilonas

- Ixabepilona
- Estramustina
- Eribulina

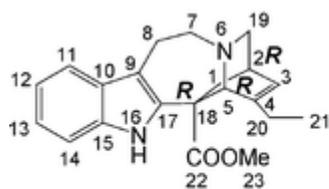


# Inibidores dos microtúbulos

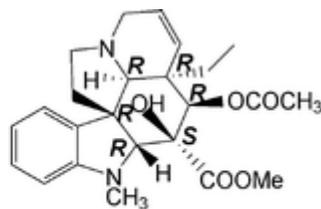


## ALCALÓIDES DA VINCA

- Bases nitrogenadas naturais ou semi-sintéticas
- Derivados da pervinca – *Catharantus roseus/Vinca rosea*
- Estrutura dimérica:
  - Núcleo dihidroindol (vindolina)
  - Núcleo indol (catarantina)

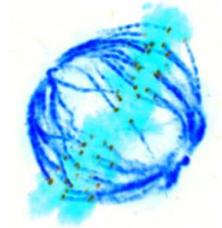


(+)-Catharanthine (C)

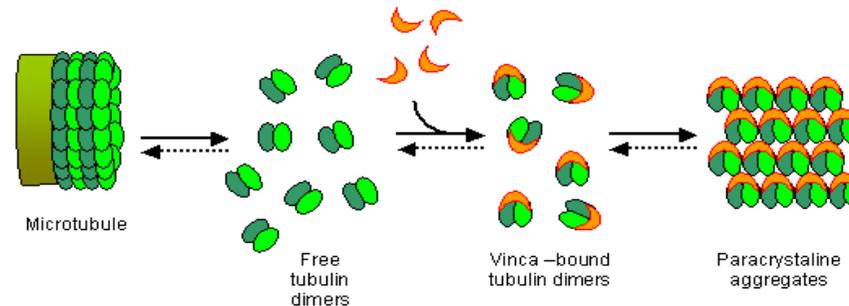


(-)-Vindoline (V)

# Inibidores dos microtúbulos



## Alcalóides da vinca – mecanismo de ação



- Ligação ávida, rápida e reversível à tubulina (domínio vinca) e ao próprio microtúbulo (VCR > VBL > VRL > VFL).

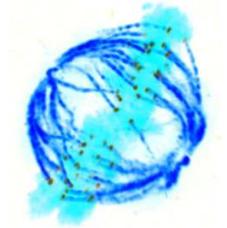


- Disrupção dos processos dinâmicos dos microtúbulos sem afetar a massa do mesmo
- Estagnação da mitose em metafase ou anafase
- Apoptose



Reentrada em interfase

# Inibidores dos microtúbulos



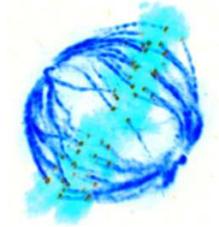
## Alcalóides da vinca – mecanismo de ação

- Citotoxicidade
- Efeito anti-angiogénico
  - ▣ Bloqueio da proliferação endotelial, quimiotaxia, e interação com a fibronectina

## Mecanismos de resistência

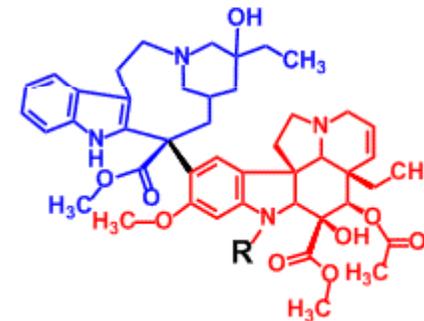
- MDR – efluxo de xenobióticos
- Alteração estrutural da tubulina

# Inibidores dos microtúbulos

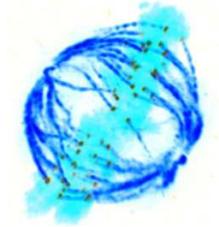


## VINCRISTINA

- Catarantina + vindolina + grupo formil (CH<sub>3</sub>)
- Usada principalmente em oncologia pediátrica
  - LLA
  - LNH
  - MM
  - T. de Wilms
  - Neuroblastoma
  - Meduloblastoma
  - Osteossarcoma
  - Sarcoma de Ewing
  - CPPC
  - Oligoastrocitoma
  
- Trombocitopénia autoimune refractária
- Anemia hemolítica autoimune
- SHU



# Inibidores dos microtúbulos



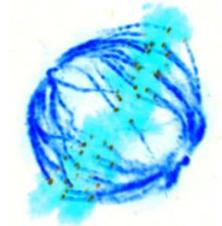
## VINCRISTINA (VCR)

- Dose convencional de  $1,4 \text{ mg/m}^2$ , inf. Rápida, administração semanal (0,5 – 1,4 mg, dose max. 2,0 mg)

0,4 mg/m<sup>2</sup>, infusão contínua durante 4 dias

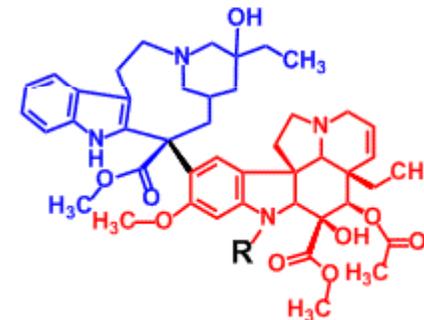
- Ligação extensa a proteínas plasmáticas (48 – 75%) e a outros elementos sanguíneos (plaquetas)
- Penetração mínima da barreira HE (concentrações no LCR 20 – 30X menores que a plasmática)
- Grande volume de distribuição
- Depuração plasmática trifásica:  $t_{1/2}$  terminal : 23 a 85h
- Metabolização e excreção hepatobiliar (P450 CYP3A)
  - 6 – 11 metabolitos inactivos
- Modificações de dose se disfunção hepática
  - Bil > 1,5 e < 3,0 → 50% redução
  - Bil > 3,0 → 75% redução

# Inibidores dos microtúbulos

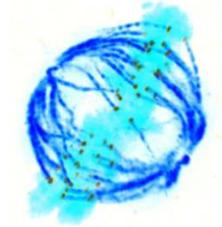


## VIMBLASTINA (VBL)

- Estrutura química mto similar à VCR: Catarantina + vindolina + grupo metil (CHO)
- Actividade anti-tumoral conhecida em:
  - ▣ T.cel germinativas (PVB)
  - ▣ L. Hodgkin (ABVD)
  - ▣ S. Kaposi
  - ▣ T. bexiga
  - ▣ T. cerebrais
  - ▣ CPNPC
  - ▣ T. mama



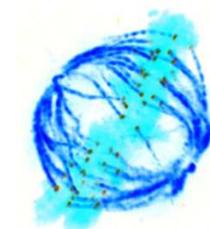
# Inibidores dos microtúbulos



## VIMBLASTINA (VBL)

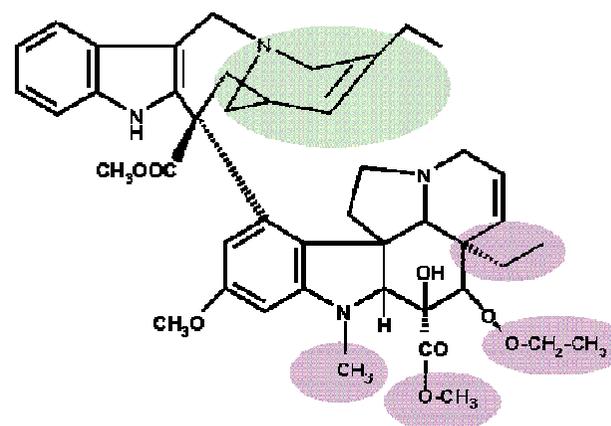
- Dose convencional de 6 mg/m<sup>2</sup>, ev, bolus, administração semanal
- Infusão contínua de 5 dias 1,5 – 2,0 mg/m<sup>2</sup>/ dia (desuso)
- Ligação extensa a proteínas plasmáticas (43 – 79%) e a outros elementos sanguíneos (plaquetas)
- Grande volume de distribuição(> VCR)
- Depuração plasmática trifásica: t<sub>1/2</sub> terminal 20 – 24h
- Metabolização e excreção hepatobiliar (P450 CYP3A)
  - Metabolito activo: deacetilvinblastina
  - Outros metabolitos inactivos
- Modificações de dose se disfunção hepática
  - Bil > 1,5 e < 3,0 → 50% redução
  - Bil > 3,0 → 75% redução

# Inibidores dos microtúbulos

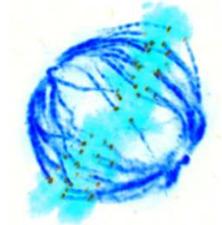


## VINORELBINA (VRL)

- Derivado semi-sintético da VBL (5'-norhidro-VBL)
- Aprovação no tratamento de várias neoplasias malignas:
  - CPNPC
  - C. mama
  - C. colo do útero
  - CPPC
  - C. ovário
  - Linfomas



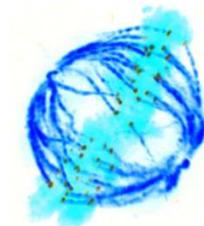
# Inibidores dos microtúbulos



## VINORELBINA (VRL)

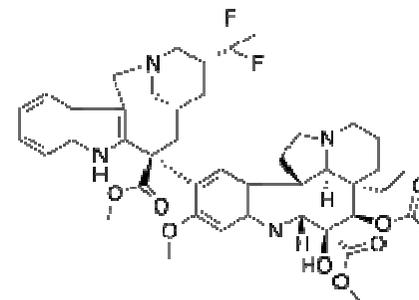
- Administração ev, infusão rápida (10') ou administração oral
- Dosagem : 30 mg/m<sup>2</sup> semanalmente ou quinzenalmente
- Ligação extensa a proteínas plasmáticas (80 – 91%)
- Mto lipofílico
- Grande volume de distribuição(> VCR)
- Depuração plasmática trifásica: t<sub>1/2</sub> terminal 18 a 49h
- Metabolização e excreção hepatobiliar (P450 CYP3A)
  - Metabolito activo: 4-o-deacetil-VRL (concentrações plasmáticas desprezíveis)
  - Mtos metabolitos inactivos
  
- Modificações de dose se disfunção hepática
  - Bil > 1,5 e < 3,0 → 50% redução
  - Bil > 3,0 → 75% redução
- Doentes em HD: 12,5 mg/m<sup>2</sup> 1 x semana, após sessão HD

# Inibidores dos microtúbulos

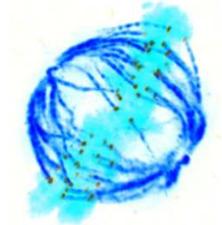


## VINFLUNINA (VFL)

- Derivado semi-sintético obtido pela adição de 2 átomos de flúor ao anel de catarantina
- Aprovada pela EMEA no tratamento do carcinoma urotelial após progressão sob platinas
- Alcalóide com menor afinidade de ligação à tubulina mais com maior índice de sequestração intracelular
- Estudos preliminares mostram efeito anti-tumoral em:
  - ▣ C. mama
  - ▣ CPNPC



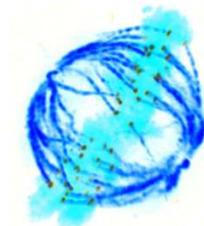
# Inibidores dos microtúbulos



## VINFLUNINA (VFL)

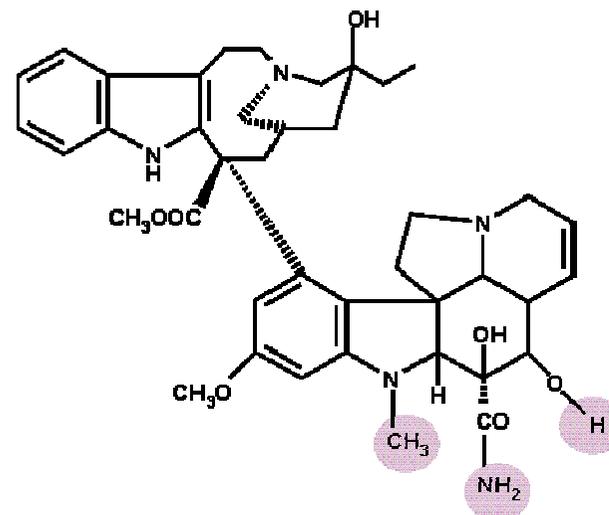
- Administração ev,
- Dosagem : 320 - 350mg/m<sup>2</sup>, q 3/3 semanas
- Ligação ligeira a moderada a proteínas plasmáticas (34 – 58%)
  
- Grande volume de distribuição, excepto SNC e pele
- Depuração plasmática trifásica:
- Metabolização e excreção hepatobiliar (P450 CYP3A)
  - Metabolito activo: 4-o-desacetil-VFL; não parece haver acumulação entre ciclos (concentrações plasmáticas desprezíveis)
  - Mtos metabolitos inactivos
- Ajuste de dose para disfunção hepática ou renal não preconizado

# Inibidores dos microtúbulos

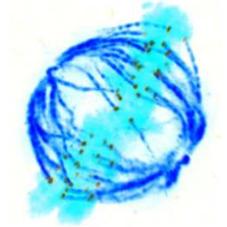


## VINDESINA (VDS)

- Apesar de comprovada actividade anti-tumoral, particularmente no CPNPC, nos EUA só está disponível para fins de investigação
  - CPNPC
  - LLA
  - C. mama
  - Melanoma



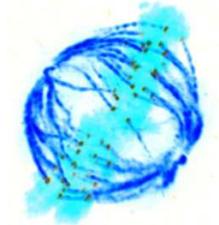
# Inibidores dos microtúbulos



## VINDESINA (VDS)

- Administração ev
- Dosagem : 2 – 4 mg/m<sup>2</sup> semanalmente ou quinzenalmente
- Ligação extensa a proteínas plasmáticas (43 – 79%) e a outros elementos sanguíneos (plaquetas)
- Grande volume de distribuição(> VCR)
- Depuração plasmática trifásica
- Metabolização e excreção hepatobiliar (P450 CYP3A)
  - ▣ Metabolito activo: desacatilvinblastina
  
- Modificações de dose se disfunção hepática
  - ▣ Bil > 1,5 → 50% redução
  - ▣ Bil > 3,0 → 75% redução

# Inibidores dos microtúbulos

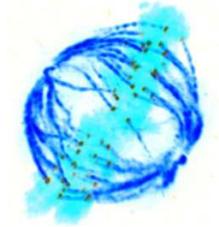


## ALCALÓIDES DA VINCA

### Interações

- Indutores do CYP3A (fenitoína, carbamazepina, cimetidina) → aumento clearance
- Inibidores CYP3A (macrólidos e imidazóis) → diminuição clearance
- Metotrexato: concentração intracelular é aumentada pela presença de VCR ou VBL
- Epipodofilotoxinas: inibição do influxo celular pela VCR
- L-asparaginase : reduz a depuração biliar da VCR

# Inibidores dos microtúbulos

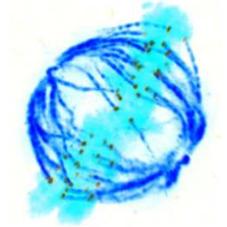


## ALCALÓIDES VINCA

### Efeitos secundários

- Neurológicos: devido a degenerescência axonal, diminuição transporte axonal
  - ▣ É o principal efeito tóxico da VCR
  - ▣ Doses 5 – 6 mg VCR
  - ▣ Crianças são menos susceptíveis
  - ▣ Neuropatia periférica simétrica mista (parestesias, hipostesia, dor neuropática)
  - ▣ Polineuropatia autonómica (dor abdominal, ileus paralítico, retenção urinária disf. Cardíaca ..)
  - ▣ Envolvimento raro dos nervos cranianos (diplopia, rouquidão, dor mandibular, paresia do facial)
  - ▣ Tiamina, vit B12, ac. Folínico, piridoxina, anticonvulsivantes e sedativos; vários estudos sem benefício consistente demonstrado
  - ▣ Estudos promissores com glutamina e gangliósidos

# Inibidores dos microtúbulos

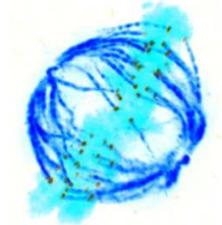


## ALCALÓIDES VINCA

### Efeitos secundários

- Hematológicos
  - ▣ Normalmente não cumulativo
  - ▣ Neutropénia; menos relevante na VCR, principal efeito tóxico nos demais alcaloides da vinca, nadir D7 – D11
  - ▣ Anemia e trombocitpénia menos comuns e menos severos.
  - ▣ Trombocitose (endoreduplicação de megacariócitos) por vezes observada na VCR

# Inibidores dos microtúbulos

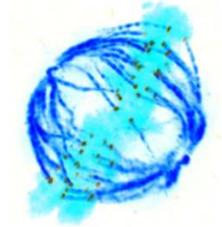


## ALCALOIDES DA VINCA

### Efeitos secundários

- **Gastrintestinais**
  - Disfunção autonómica: distensão abdominal, obstipação, ileus, dor abdominal → uso de laxantes profiláticos recomendado nos doentes sob VCR
  - Mucosite: ocorre frequentemente com VBL, VRL, VDS ou VFL
  - Náuseas, vômitos, diarreia: raramente com VBL, VRL, VDS, VFL
  - Alt. Enzimologia hepática
  - Pancreatite: VRL
  
- **Cardiovasculares**
  - Hipo/Hipertensão VBL
  - Isquémia aguda miocárdio; principalmente se associação a cisplatina e bleomicina
  - F. Raynaud ; VBL

# Inibidores dos microtúbulos



## ALCALOIDES DA VINCA

### Efeitos secundários

#### □ Pulmonares

- Reação aguda com broncospasmo: RHS
- Reação subaguda: tosse, dispneia, por vezes infiltrado intersticial
- Corticoides, geralmente permitem retratamentos

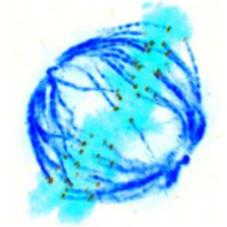
#### □ Genitourinários

- Atonia da bexiga, poliúria, disúria, incontinência, retenção urinária

#### □ Extravasão

- Potentes vesicantes
- Reação no local de injeção: eritema, dor, descoloração venosa
- Flebite → esclerose
- Se extravasão- → parar infusão, aspirar, aplicar calor local (não aplicar gelo) durante 1 h 4x dia por 3 – 5 dias, tratar com hialuronidase sc , considerar desbridamento cirúrgico.

# Inibidores dos microtúbulos



## ALCALOIDES DA VINCA

### Efeitos secundários

- Endócrinos
  - SIADH → hiponatrémia
- Outros
  - Alopécia; pequena de proporção doentes, VBL, VDS, VRL
  - Miopatia aguda necrotizante
  - S. palmo-plantar; raro, VRL
  - Sobredosagem → tratamento com ácido fólico 15 mg q 3/3h a D1 e q 6/6h a D2
  - Administração intratecal inadvertida → MORTE (mieloencefalopatia ascendente)
  - Carcinogénese: VBL

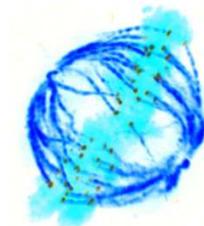
# Inibidores dos microtúbulos

## TAXANOS

- Identificação de substância com actividade antitumoral no extrato da casca do teixo, *Taxus brevifolia*
- Descoberta do Paclitaxel em 1971 - (por Wall, Wani et al num programa de investigação no NCI)
- Identificação do paclitaxel em outras espécies do género *Taxus* (*adrenae*, *baccata*)
  
- Docetaxel como derivado semi-sintético ( mais hidrosolúvel e com maior actividade anti-microtúbulos in vitro)



# Inibidores dos microtúbulos

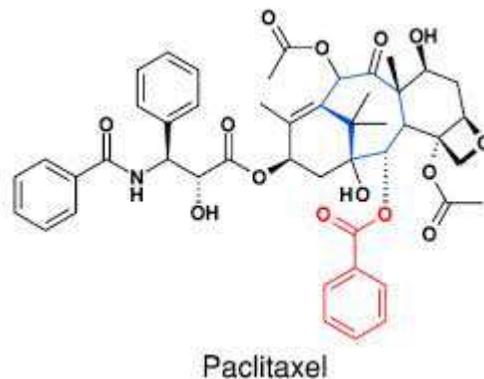


## TAXANOS

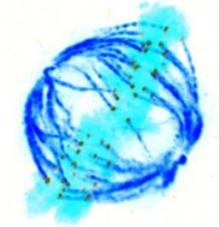
### Estrutura

- Alcalóides esterificados:

Anel taxano + anel oxetano + grupo éster



# Inibidores dos microtúbulos



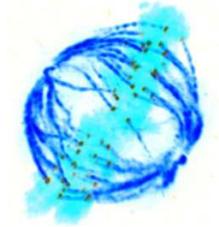
## TAXANOS

### Mecanismo de ação

- Ligação pobre à tubulina livre
- Ligação directa e de grande afinidade à tubulina polimerizada (taxane pharmacophore), na superfície interna/luminal do túbulo
- Disrupção da dinâmica do microtúbulo, promovendo apenas a polimerização, enrijecendo o mesmo
- Paragem da mitose em metafase/ anafase
- Apoptose



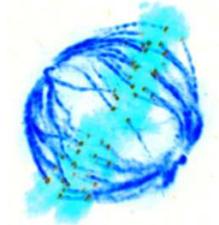
# Inibidores dos microtúbulos



## PACLITAXEL

- Aprovação pela FDA em 1992 para o tratamento de 2ª linha do c. ovário
  - C. ovário
  - C. mama
  - S. Kaposi
  - CPNPC, CPPC
  - C. bexiga, esófago, gástrico, cabeça e pescoço, colo útero, endométrio
  
- Pobre biodisponibilidade da via oral: amplificação de transportadores ABC a nível dos enterócitos e efeito primeira passagem
- Lipofílico → molécula veiculada por óleo de castor polioxetilado
- Distribuição corporal rápida
- Grandes volumes de distribuição; excepto SNC e testículos
- T<sub>1/2</sub> terminal muito variável ; 6 – 20h
- Metabolismo e excreção hepática: oxidação
  - Metabolitos activos: 6 $\alpha$  hidróxi-paclitaxel, p hidróxi-fenil –paclitaxel – fraca penetração celular
- Metabolismo e excreção renal mínimos

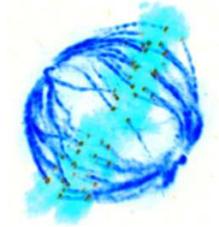
# Inibidores dos microtúbulos



## PACLITAXEL

- Administração ev
  - Dosagem: 135 - 200 mg/m<sup>2</sup>, infusão em 3 horas, q 3/3 semanas  
80 – 100 mg/m<sup>2</sup> em h, semanalmente  
135 – 175 mg /m<sup>2</sup> em 24h, q 3/3 semanas
  - Premedicação recomendada: dexametasona 20 mg po, 12 e 6 horas antes  
Antagonista H1 (difenidramina 50, clemastina 2) ev 30' antes  
Antagonista H2 (cimetidina 300, ranitidina 150...) ev 30' antes
  - Evicção de contacto com utensílios que contenham PVC – recomendado uso de balão e via próprias (polipropileno, poliolefine, vidro)
  - Modificação de dose perante insuficiência hepática
  - Ñ é filtrada na HD – manter dose
- Administração intracavitária: pleura e peritoneu

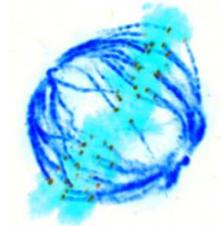
# Inibidores dos microtúbulos



## PACLITAXEL - Toxicidade

- Hematológica – Neutropénia
  - regimes com ciclos mais longos (duração de concentração plasmática acima dos níveis terapêuticos)
  - doentes expostos a t. mielotóxica prévia
  - Geralmente não cumulativa e breve
  
- Reações de hipersensibilidade
  - Atingiam 30% doentes nos estudos iniciais mas verificou-se declínio para 1 – 3% após instituição de pre-medicação
  - Provavelmente causadas pela libertação imunomediada de histamina e outras substâncias vasoactivas, após exposição ao óleo de castor
  
  - Major: dispneia e broncospasmo, urticária, hipotensão, dores torácica abdominal ou lombar; geralmente aparecem nos 1<sup>º</sup>s 10' → pausa, corticoterapia + antihistamínicos + fluidos + vasopressores, rechallenge
  - Minor: rubor, rash

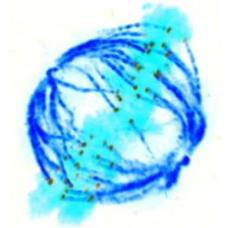
# Inibidores dos microtúbulos



## **PACLITAXEL - Toxicidade**

- Neurotoxicidade periférica
  - Sintomas sensitivos: hipostesia, parestesias em padrão luva/meia – mto frequentes
  - Disfunção motora e autonómica – doses altas, doentes com neuropatia prévia
  - Mialgia e artralgia: prednisolona 5 – 10 mg/d se sintomatologia severa
  - Distúrbios do nervo óptico: aparecimento de escotoma
  - Rouquidão
  
- Cardíaca
  - Arritmias: geralmente descobertas em doentes monitorizados, maioritariamente sem relevância clínica – bradicárdia, bloqueios AV vários graus
  - EAM, arritmias SV e ventriculares; raramente reportadas
  - Recomendável monitorização cardíaca durante infusão em doentes com arritmias prévias
  - Em associação com doxorubicina aumenta a taxa de ICC

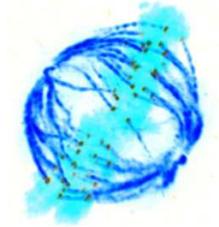
# Inibidores dos microtúbulos



## **PACLITAXEL - Toxicidade**

- Outros
  - ▣ Alopécia
  - ▣ Alterações distróficas das unhas
  - ▣ Reações recall em zonas previamente irradiadas

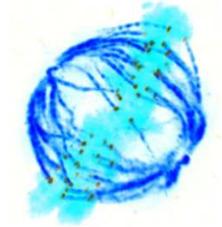
# Inibidores dos microtúbulos



## PACLITAXEL – Interações dependentes da sequência de administração

- Cisplatina
  - ▣ Diminui clearance do paclitaxel → maior taxa de neutropénia
  - ▣ Deve-se administrar paclitaxel antes da cisplatina
- Doxorrubicina
  - ▣ Clearance diminuída pela associação e administração prévia de paclitaxel → maior taxa mucosite e neutropénia
  - ▣ Deve-se administrar paclitaxel após doxorrubicina
- Ciclofosfamida
  - ▣ Deve-se administrar paclitaxel antes; o inverso umenta a taxa de neutropénia

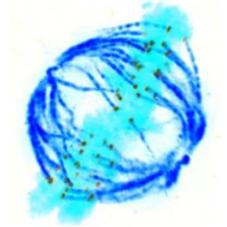
# Inibidores dos microtúbulos



## PACLITAXEL – Outras Interações

- Doxorrubicina
  - ▣ Esta associação tb aumenta a incidência de cardiotoxicidade, independentemente da sequência ( aumento dos metabolitos cardiotoxicos nomeadamente doxorubicinol?)
- Capecitabina
  - ▣ Indução da timidina fosforilase → aumento da activação da pro-droga
- CYP 3A
  - ▣ Indutores do CYP3A (fenitoína, carbamazepina, cimetidina) → aumento clearance paclitaxel
  - ▣ Inibidores CYP3A (macrólidos , imidazois, corticoides, antagonistas H2) → diminuição clearance paclitaxel
- Varfarina
  - ▣ Competição por ligação à proteínas plasmáticas → aumento do INR

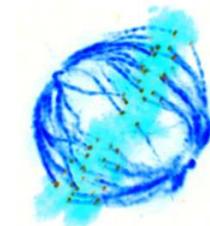
# Inibidores dos microtúbulos



## DOCETAXEL

- Aprovação pela FDA em 1996 para o cancro da mama metastático com progressão/recidiva após tratamento com antraciclinas
  - C. mama
  - CPNPC
  - C. próstata
  - C. gástrico, JEG, cabeça e pescoço
- Lipofílico → molécula veiculada polissorbato 80
- Distribuição corporal rápida
- Grandes volumes de distribuição; excepto SNC e testículos
- T<sub>1/2</sub> terminal; 11 – 18h
- Grande ligação às proteínas plasmáticas (85 – 95%)
- Metabolismo e excreção hepática: oxidação
  - Vários metabolitos obtidos por oxidação, menos activos
- Metabolismo e excreção renal mínimos

# Inibidores dos microtúbulos



## DOCETAXEL

### □ Administração ev

- Dosagem: 75 mg/m<sup>2</sup>, durante 1 h, q 3/3 semanas

60 – 100 mg/m<sup>2</sup>

administração semanal parece ser menos eficaz e mais tóxica (astenia e neurotoxicidade)

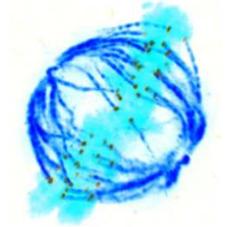
- Premedicação recomendada: dexametasona 8 mg po, 12/12 h durante 3 – 5 dias; início D0 ou D-1

Facultativos

{ Antagonista H1 (difenidramina 50, clemastina 2) ev 30' antes  
Antagonista H2 (cimetidina 300, ranitidina 150...) ev 30' antes

- Evicção de contacto com utensílios que contenham PVC – recomendado uso de balão e via próprias (polipropileno, poliolefine, vidro)
  - Modificação de dose perante insuficiência hepática
- 
- Administração intracavitária: pleura e peritoneu

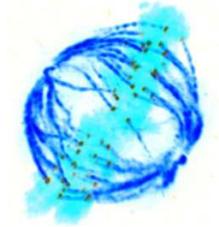
# Inibidores dos microtúbulos



## DOCETAXEL - Toxicidade

- Hematológica – Neutropénia
  - ▣ O principal efeito tóxico dos taxanos
  - ▣ Nadir a D8
  - ▣ regimes com ciclos mais longos (duração de concentração plasmática acima dos níveis terapêuticos)
  - ▣ doentes expostos a t. mielotóxica prévia
  - ▣ Geralmente não cumulativa e breve
  
- Reações de hipersensibilidade
  - ▣ Idênticas às do paclitaxel, tendem a ser mais leves

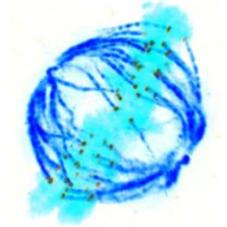
# Inibidores dos microtúbulos



## DOCETAXEL - Toxicidade

- Retenção hídrica
  - Síndrome única induzida pelo docetaxel
  - Edema, ganho ponderal, coleção no 3<sup>a</sup> espaço
  - Não relacionada com hipoalbuminemia ou disfunções cardíaca, renal ou hepática; devido a AUMENTO DA PERMEABILIDADE CAPILAR
  - Aumenta com as doses cumulativas; >> 400 mg
  - Incidência diminui com a premedicação com corticoides
  - Tipicamente resolve-se lentamente após término tratamento com docetaxel (resolução completa frequentemente em meses)
  - Preconizado uso precoce e agressivo de diuréticos
- Dermatológica
  - Rash eritematoso pruriginoso (antebraços, mãos e pés)
  - Descamação palmo-plantar
  - Onicodistrofia

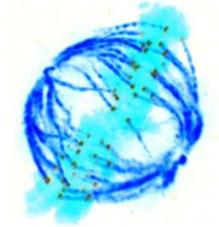
# Inibidores dos microtúbulos



## DOCETAXEL - Toxicidade

- Neurotoxicidade
  - ▣ Qualitativamente similar a do paclitaxel mas geralmente menos frequente e menos grave
  
- Outros
  - ▣ Mucosite ; mais frequente comparativamente ao paclitaxel
  - ▣ Conjuntivite : corticóide tópico
  - ▣ Estenose canalicular → epífora

# Inibidores dos microtúbulos

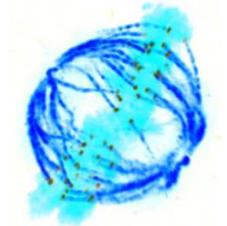


## Partículas de paclitaxel ligadas a proteína (Abraxane®)

- Formulação de paclitaxel sem solvente. Suspensão coloidal com nanopartícula de albumina
- Aprovada em 2005 pela FDA para tratamento do carcinoma da mama metastático
  - C. mama
  - CPNPC
  - C. ovário, trompas e peritoneu
  - C. pancreas
- Albumina → receptor específico da albumina (gp60) → concentrações intratumorais mais altas (AUC tumoral 1,6X maior)
- Distribuição corporal rápida
- Grandes volumes de distribuição, T<sub>1/2</sub> terminal 27h
- Metabolismo e excreção hepática: oxidação
  - Vários metabolitos obtidos por oxidação, menos activos
- Metabolismo e excreção renal mínimos



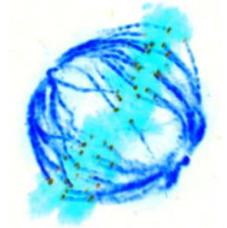
# Inibidores dos microtúbulos



## Partículas de paclitaxel ligadas a proteína (Abraxane®)

- Administração ev
- Dosagem: 260 mg/m<sup>2</sup> durante 30', q3/3 semanas  
125 mg/m<sup>2</sup> D1, 8, 15 , q 4/4 semanas

# Inibidores dos microtúbulos

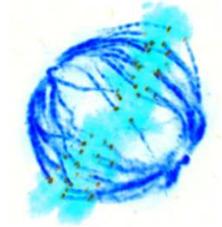


**Partículas de paclitaxel ligadas a proteína (Abraxane®)**

## **Toxicidade**

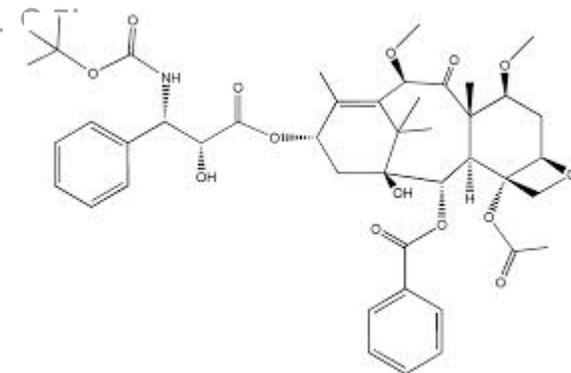
- Neutropénia
- R. Hiperssensibilidade são muito mais raras → pré-medicação não recomendada

# Inibidores dos microtúbulos

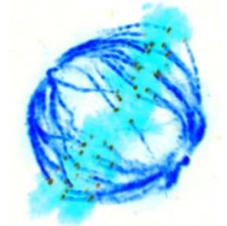


## CABAZITAXEL

- Derivado semi-sintético do taxoide natural di-acetil-abacatina III
- Menor afinidade com os transportadores MDR
- Penetração da barreira HE
- Aprovada em 2010 pela FDA para tratamento do carcinoma da próstata metastático, em associação com a prednisolona
  - C. próstata
  - Outros carcinomas resistentes a taxanos?
- Lipofílico; álcool como solvente
- Distribuição corporal rápida
- Grandes volumes de distribuição, T1/2 terminal longa -
- Grande ligação a proteínas plasmáticas: 89 – 92%
- Metabolismo e excreção hepática: oxidação
  - Vários metabolitos activos e não activos
- Metabolismo e excreção renal mínimos



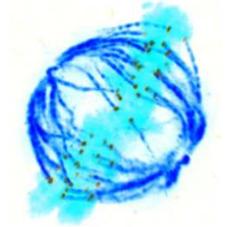
# Inibidores dos microtúbulos



## CABAZITAXEL

- Administração ev
- Dosagem: 25 mg/m<sup>2</sup> durante 1 h, q3/3 semanas
- Indicação para premedicação como profilaxia RH
- Ajuste de dose perante alteração da f. hepática

# Inibidores dos microtúbulos



## CABAZITAXEL

### Toxicidade

- Neutropénia e anemia
- R. hipersensibilidade
- Náuseas, Vômitos e diarreia

# Inibidores dos microtúbulos

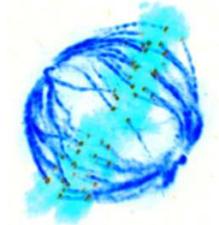
## EPOTILONAS

- Efeitos citotóxicos através da polimerização dos microtúbulos e induzindo paragem da mitose
- Mais potentes que os taxanos
- Não constituem substrato de ação dos proteínas MDR



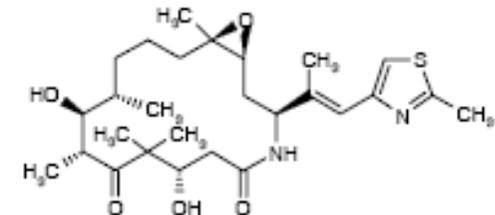
Nature Reviews | [Cancer](#)

# Inibidores dos microtúbulos

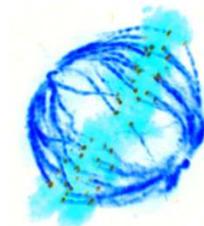


## IXABEPILONA

- Composto macrólido inicialmente isolados na micobactéria *Sorangium cellulosum*
- Aza-epotilona B, derivado semi-sintético, hidrofílico
- Aprovada em 2007 pela FDA para tratamento do carcinoma da mama localmente avançado ou metastático, resistente a antraciclinas ou taxanos
- Grande volume de distribuição
- T1/2 terminal longa - 52h
- Ligação a proteínas plasmáticas: 67 - 77%
- Metabolismo e excreção hepática: oxidação
  - ▣ muitos metabolitos inactivos

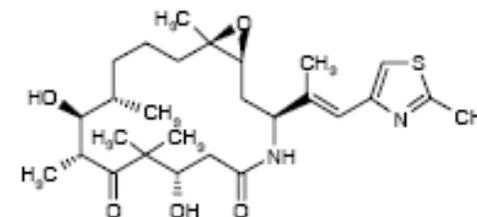


# Inibidores dos microtúbulos

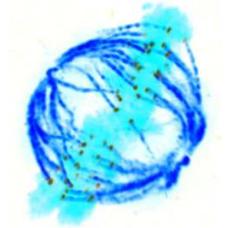


## IXABEPILONA

- Administração ev
- Dosagem: 40 mg/m<sup>2</sup>, durante 3 horas, q3/3 semanas
- Diluição numa solução de óleo de castor polioxetilado + álcool di-hidratado e lactato de Ringer
- Premedicação com anti-histamínicos 1 h antes preconizada
- Modificações de dose
  - ▣ Neuropatia: 20 % se G2B u G3, descontinuação de G3B ou G4
  - ▣ Neutropénia: 20% se G4
  - ▣ Trombocitopénia: 20% se < 25000 ou < 50000 + discrasia
  - ▣ Alterações f. hepática
  - ▣ Alterações f. renal se co-administração com capecitabina



# Inibidores dos microtúbulos

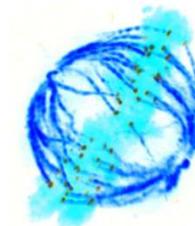


## IXABEPILONA

### Toxicidade

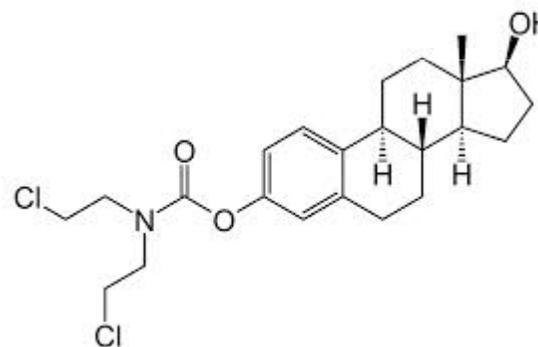
- Neurotoxicidade: resolução mais rápida e completa após interrupção do fármaco (4 - 6 semanas)
- Hematológica
- RH

# Inibidores dos microtúbulos

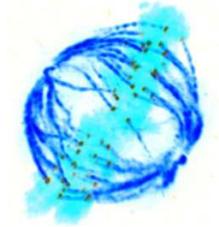


## ESTRAMUSTINA

- ❑ Conjugado de mustarda nor-nitrogenada e  $17\beta$  estradiol
- ❑ Aprovada nos EUA em 1981 para o tratamento c.próstata hormono resistente
- ❑ Administração oral em pro-fármco (sulfato de estramustina) que é convertido no metabolito activo (estramustina) por fosfatases do tubo GI
- ❑ Geralmente usada em associação com docetaxel ou vblastina
- ❑ Mecanismo de acção: polimerização dos microtúbulos
- ❑ Volume de distribuição pequeno, maioritariamente na próstata (EMBP)
- ❑ T1/2 terminal longa - 14h
- ❑ Metabolismo e excreção hepática
- ❑ Atravessa barreira HE



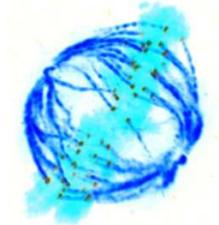
# Inibidores dos microtúbulos



## ESTRAMUSTINA

- Administração oral
- Dosagem : 14 mg/mKg/dia em 3 u 4 administrações  
Cápsulas de 140 mg
  
- Interações:
  - co- administração com alimentos em cálcio → formação de complexos de Ca pouco absorvíveis
  - Redução da clearance de paclitaxel e docetaxel
  - IECAs → aumento taxa de angioedema
  - Clodronato → aumento níveis de estramustina
  
- Toxicidade
  - GI: náuseas e vômitos, diarreia, elevação transaminases
  - Decorrentes do estrogénio: ginecomastia, retenção hídrica, tromboembolismo
  - Hipocalcémia

# Inibidores dos microtúbulos



## Novos compostos:

- **ERIBULINA:** Indicada no tratamento do c. mama metastático após 2 linhas prévias de QT. Aprovação pela FDA em 2010
- **VEDOTIN:** No conjugado anticorpo-fármaco, Brentuximab-vedotin, aprovado pela FDA no LNH em recidiva após ATMO e no LAGC 2ª linha.

# Bibliografia



- Chabner B, Longo D, (2011). Antimitotic drugs. In Chabner B, Longo D. *Cancer chemotherapy and biotherapy: Principles and practice*. Philadelphia, Lippincott Williams and Wilkins . Cap. 13
- Sessa C et al. (2012). Tubulin-active agents. In. Sessa C et al. *ESMO handbook of Clinical Pharmacology of anti-cancer agents*. Switzerland, European Society of Medical Oncology. Cp. 7, p. 92 - 102