

**Universidade de Lisboa**

**Faculdade de Farmácia**



# **Monitorização Farmacocinética em Oncologia**

**Rita Alexandra Mealha Gronito**

**Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas**

**2017**

**Universidade de Lisboa**  
**Faculdade de Farmácia**



# **Monitorização Farmacocinética em Oncologia**

**Rita Alexandra Mealha Gronito**

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

**Orientador: Prof<sup>a</sup> Doutora Maria de Fátima Falcão**

**2017**

## Resumo

O aumento da prevalência de patologias oncológicas em todo o mundo levou a uma crescente procura de alternativas para combater esta doença. Uma vez que os fármacos atualmente utilizados em oncologia, principalmente os citotóxicos, são caracterizados pela sua elevada toxicidade e por elevadas taxas de falência terapêutica, a monitorização farmacocinética nesta área surge então como uma forma de potencializar as terapêuticas já existentes, permitindo aumentar a sua segurança e/ou eficácia. A maioria dos agentes anticancerígenos apresentam características que os torna bons candidatos para a realização de monitorização farmacocinética, como elevada variabilidade e margem terapêutica estreita. Este ajuste de dose com base nas concentrações séricas permite assim que a terapêutica seja então personalizada para cada doente. No entanto, embora esta prática se tenha mostrado tão vantajosa e potencialmente benéfica em alguns fármacos, ainda existem muitas barreiras à sua implementação, como a falta de margens terapêuticas estabelecidas bem como de estudos publicados. Para além disso, relativamente às novas terapêuticas dirigidas, a monitorização farmacocinética parece não acrescentar benefício terapêutico para certas classes.

**Palavras-chave:** monitorização farmacocinética da terapêutica; oncologia; quimioterapia; terapêuticas dirigidas, farmacocinética

## Abstract

The increased prevalence of oncological pathologies worldwide has led to a growing demand for alternatives to fight this disease. Since currently used drugs in oncology, mainly cytotoxic drugs, are characterized by their high toxicity and high rates of therapy failure, the therapeutic drug monitoring in this area emerges as a way to potentiate the existing therapies, allowing to increase their safety and / or effectiveness. Most anticancer agents have characteristics that make them good candidates for therapeutic drug monitoring, such as high variability and narrow therapeutic window. Therefore, this dose adjustment based on the serum concentrations allows the therapy to be customized for each patient. However, although this practice has proven to be so advantageous and potentially beneficial in some drugs, there are still many barriers to its implementation, such as the lack of established therapeutic ranges as well as published studies. Furthermore, regarding the new targeted therapies, therapeutic drug monitoring does not seem to add therapeutic benefit to certain classes.

**Keywords:** Therapeutic Drug Monitoring (TDM), Oncology, Chemotherapy, Targeted Therapies, Pharmacokinetics

## Agradecimentos

Chegando assim ao final de mais uma etapa gostava de agradecer a todos aqueles que, de alguma forma, marcaram o meu percurso académico.

Em primeiro lugar não posso deixar de agradecer à minha orientadora, a Prof<sup>a</sup> Doutora Fátima Falcão, por todo o apoio e por estar sempre disponível quando eu precisava.

À minha família, um especial obrigado à minha mãe, ao Romeu e à minha irmã porque apesar dos 1500km de distância nunca deixaram de estar presentes na minha vida e possibilitaram que este momento acontecesse. À minha avó, bisavó e tia por todo o apoio e paciência.

Aos amigos que levo da faculdade, quero agradecer principalmente à Ana Pereira, à Rita Braga, às minhas Carolinas, a Cruz e a Rocha e à Andreia Delgado.

Ao Nuno Silva, um obrigado por toda a amizade e todo amor, e por ser um pilar fundamental na minha vida.

# Índice Geral

|   |           |
|---|-----------|
| <b>Resumo</b> .....   | <b>2</b>  |
| <b>Abstract</b> .....   | <b>3</b>  |
| <b>Agradecimentos</b> .....   | <b>4</b>  |
| <b>Índice Geral</b> .....   | <b>5</b>  |
| <b>Índice de Abreviaturas</b> .....   | <b>6</b>  |
| <b>1. Introdução</b> .....  | <b>7</b>  |
| <b>2. Objetivos</b> .....   | <b>9</b>  |
| <b>3. Materiais e métodos</b> .....   | <b>10</b> |
| <b>4. Resultados</b> .....  | <b>11</b> |
| 4.1 – Potenciais benefícios da monitorização farmacocinética da terapêutica em oncologia.....                                   | 11        |
| 4.2 – Limitações da monitorização farmacocinética da terapêutica em oncologia ...   | 12        |
| 4.3 - Fármacos para os quais esta monitorização já é atualmente utilizada e para quais mostrou ser potencialmente benéfica..... | 13        |
| 4.3.1 – Bussulfano .....  | 13        |
| 4.3.2 – Carboplatina .....  | 14        |
| 4.3.3 – 5-Fluoruracilo .....  | 14        |
| 4.3.4 – Gemcitabina.....  | 16        |
| 4.3.5 – Metotrexato.....  | 17        |
| 4.3.6 - Irinotecano.....  | 17        |
| 4.3.7 – Etoposido.....  | 18        |
| 4.3.8 – Docetaxel.....  | 18        |
| 4.3.9 – Paclitaxel .....  | 19        |
| 4.3.10 – Dasatinib.....   | 21        |
| 4.3.11– Imatinib .....  | 22        |
| 4.3.12 – Nilotinib .....  | 23        |
| 4.3.13 – Outros inibidores das tirosinacinases .....  | 24        |
| 4.3.14 – Mitotano .....   | 26        |
| 4.3.15 – Bevacizumab .....  | 27        |
| 4.3.16 – Cetuximab.....   | 27        |
| 4.3.17 – Rituximab.....   | 28        |
| 4.4 – Monitorização da terapêutica em populações pediátricas.....   | 28        |
| <b>5.Discussão</b> .....  | <b>31</b> |
| <b>6.Conclusões</b> .....   | <b>33</b> |
| <b>7.Referências bibliográficas</b> .....   | <b>35</b> |
| <b>8. Anexos</b> .....  | <b>44</b> |

## Índice de Abreviaturas

5-FU – 5-Fluoruracilo

ADN – Ácido desoxirribonucleico

AUC – Área sob a curva

CCR - Carcinoma das células renais

CDA - Citidina desamina

Cmax – Concentração máxima

Cmin – Concentração mínima

CPNPC - Carcinoma do pulmão de não pequenas células

Css – Concentração em estado estacionário

CYP450 – Citocromo P450

DPD - Dihidropirimidina desidrogenase

EGFR - Recetor do fator de crescimento epidérmico

HPLC - Cromatografia líquida de alta eficiência

IV - Intravenosa

LLA – Leucemia linfoblástica aguda

LMC – Leucemia mieloide crónica

mAbs – Anticorpos monoclonais

RCM – Resumo das características do medicamento

TCTH - Transplante de células-tronco hematopoiéticas

UV – Ultravioleta

# 1. Introdução

A monitorização farmacocinética da terapêutica tem sido utilizada desde o início dos anos 60.(1) Esta monitorização envolve a determinação da concentração do fármaco em fluidos biológicos e a implementação de um regime posológico individualizado, de modo a otimizar a resposta à terapêutica e/ou minimizar a toxicidade. A necessidade de realizar a monitorização dos níveis séricos de um fármaco surge quando existe uma elevada variabilidade inter e intra-individual e uma margem terapêutica estreita. No entanto, esta monitorização só pode ser efetuada quando existe uma margem terapêutica definida; um método sensível, exato, preciso e reprodutível para quantificar o fármaco e os seus metabolitos ativos nos fluidos biológicos; e uma estratégia fiável para a adaptação da posologia em função da concentração sérica. A otimização de regimes posológicos com base na monitorização farmacocinética da terapêutica é utilizada regularmente na prática clínica para diversas classes terapêuticas, como é o caso de alguns antibióticos (aminoglicosídeos ou vancomicina), imunossuppressores ou agentes cardiovasculares (digoxina).(2)

Os fármacos utilizados no tratamento de patologias do foro oncológico são habitualmente administrados com base na superfície corporal ( $\text{mg}/\text{m}^2$ ) ou no peso ( $\text{mg}/\text{kg}$ ). No entanto, embora a dose seja calculada individualmente para cada doente, a toxicidade e eficácia da terapêutica varia de forma bastante considerável de pessoa para pessoa. Estudos demonstram que, quando doses fixas são administradas, a variabilidade interindividual condiciona as concentrações plasmáticas que podem variar mais de dez vezes entre si.(2) Quando utilizado o método convencional de determinação da dose a administrar através da superfície corporal ou do peso, o risco de ocorrência de concentrações subterapêuticas ou tóxicas aumenta podendo traduzir-se em falência terapêutica ou toxicidade.

Em muitos tipos de cancro, os citotóxicos convencionais têm vindo a ser substituídos por novas terapêuticas alvo, muitas vezes administradas por via oral. Embora a administração por via oral esteja associada a um aumento da qualidade de vida dos doentes, os problemas relacionados com a farmacocinética dos fármacos são superiores aos que já existiam para os fármacos administrados por via intravenosa (IV). Sendo a absorção influenciada por diversos fatores, a variabilidade inter e intra-individual é superior à observada quando o fármaco é administrado por via IV. Para além disso, a falta de adesão à terapêutica surge como um novo problema que pode levar a falência terapêutica.(3)

## MONITORIZAÇÃO FARMACOCINÉTICA EM ONCOLOGIA

Os fármacos citotóxicos e as terapêuticas dirigidas que irão ser abordadas ao longo deste trabalho encontram-se resumidos na Tabelas 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 e 9, que constituem anexos ao presente trabalho.

No entanto, embora os fármacos utilizados na área da oncologia sejam aptos para monitorização farmacocinética da terapêutica, esta ainda é muito limitada nos agentes anticancerígenos.

## 2. Objetivos

A monitorização farmacocinética em oncologia é, como vimos, uma prática ainda pouco frequente. No entanto, esta já provou trazer muitos benefícios para o sucesso da terapêutica, permitindo aumentar a eficácia e diminuir a toxicidade.(4)

Face à pertinência do tema e considerando a necessidade constante de procurar tratamentos mais eficazes e seguros na área da oncologia, a monitorização farmacocinética pode ter um papel importante no futuro desta área, permitindo uma personalização da dose fazendo com que cada doente esteja exposto à quantidade de fármaco que necessita. Com base no acima referido foi realizada a presente revisão com os objetivos a seguir enunciados:

- Descrever os potenciais benefícios da monitorização farmacocinética na área da oncologia, bem como as suas principais limitações;
- Identificar quais os fármacos para os quais esta monitorização já é atualmente utilizada e para quais mostrou ser potencialmente benéfica;
- Saber de que forma a monitorização farmacocinética pode ajudar a adaptar a dose para populações específicas, como é o caso de populações pediátricas oncológicas.

### 3. Materiais e métodos

Para a realização desta monografia foi efetuada uma extensa e sistemática revisão da bibliografia, utilizando bases de dados online, nomeadamente o PubMed e o Google Académico.

A pesquisa foi conduzida utilizando, na língua inglesa, várias combinações das seguintes palavras-chave: *Therapeutic Drug Monitoring (TDM)*, *Oncology*, *Chemotherapy*, *Targeted Therapies*, *Pharmacokinetics*. Foi ainda consultado o resumo das características do medicamento (RCM) de 23 fármacos, cuja pesquisa foi realizada na base de dados Infomed e no site da Agência Europeia do Medicamento (EMA).

A data de publicação posterior ao ano 2000 foi um critério de inclusão, sendo rejeitados todos os artigos anteriores a esta data.

## 4. Resultados

### 4.1 – Potenciais benefícios da monitorização farmacocinética da terapêutica em oncologia

Como já foi referido, a maioria dos citotóxicos utilizados em oncologia apresentam os pré-requisitos necessários para se fazer uma monitorização farmacocinética da terapêutica. A principal característica que os torna aptos é então a variabilidade farmacocinética interindividual. É comum observarem-se diferenças de mais de 50% na clearance de alguns destes fármacos, pelo que alguns autores referem que a clearance está pouco relacionada com a superfície corporal.(4,5) Nos últimos anos, vários estudos têm confirmado que a determinação da dose a administrar baseada na superfície corporal apresenta muitas limitações pelo que têm sido investigadas novas abordagens para contornar este problema.

Na administração de novas terapêuticas orais, a variabilidade aumenta devido a fatores como a adesão à terapêutica, a administração concomitante com alimentos e a variabilidade na absorção e no efeito de primeira passagem. Para estes medicamentos é recomendada uma dose fixa para todos os doentes.(6) No entanto, tanto a determinação da dose baseada na superfície corporal como a administração de doses fixas, apresentam diversas limitações, havendo assim uma necessidade de criar novos métodos para a determinação da dose mais adequada a administrar a cada doente, constituindo a monitorização farmacocinética da terapêutica uma alternativa nesta matéria.

A monitorização farmacocinética parece trazer grandes vantagens, pois ao ser administrada uma terapêutica individualizada, permite melhorar a eficácia, evitar a toxicidade e ainda ajustar a dose em doentes com disfunção hepática e/ou renal.(1)

No paradigma atual em oncologia, ao longo do tratamento apenas ocorre a manutenção da dose, se a toxicidade for tolerável, ou uma diminuição da dose, se a toxicidade for intolerável. Na monitorização farmacocinética da terapêutica, se se verificar que o doente apresenta concentrações abaixo da margem terapêutica pode ainda ser recomendado um aumento da dose. Permitindo assim que os doentes não estejam expostos a concentrações subterapêuticas, e consequentemente diminuir a ocorrência de falência terapêutica.(7)

### 4.2 – Limitações da monitorização farmacocinética da terapêutica em oncologia

Apesar de grande parte dos fármacos utilizados em oncologia serem fortes candidatos para a realização da monitorização dos níveis séricos e, conseqüentemente, para a individualização da dose, existem ainda algumas limitações que dificultam a implementação desta prática nos principais fármacos citotóxicos e nas novas terapêuticas dirigidas.

A principal limitação é o reduzido número de fármacos com margem terapêutica bem definida.(8) Os parâmetros farmacocinéticos utilizados mais frequentemente para quantificar a exposição sistémica são a área sob a curva (AUC) e a concentração em estado estacionário (Css), ocasionalmente podem ser usados outros, como a concentração máxima, ou parâmetros mais complexos para certos fármacos específicos, como o tempo em que a concentração permanece acima de um determinado valor pré-definido. Uma relação exposição sistémica/eficácia bem definida permite-nos saber qual o intervalo-alvo, seja de AUC, Css ou outro índice de exposição, necessário para alcançar o objetivo terapêutico. Recentemente, em oncologia, numerosos estudos têm vindo a ser desenvolvidos mostrando a existência de relação entre a exposição sistémica e a toxicidade e, menos frequentemente, entre a exposição sistémica e a eficácia. A eficácia pode ser avaliada mais precocemente, pela análise de factores, como a necrose tumoral ou a atividade do tumor, que apesar de serem obtidos mais cedo, só podem ser avaliados por métodos sofisticados, ou, em alternativa, através da resposta a longo prazo, medindo, por exemplo, o tempo livre de progressão ou a sobrevivência global.(9) Este facto de haver um longo período de tempo entre a medição da concentração plasmática do fármaco e a avaliação do seu efeito, surge assim como outra limitação, uma vez que os estudos exigem mais tempo e um processo mais complexo em comparação com os fármacos para os quais se realiza monitorização farmacocinética habitualmente, como é o caso dos antibióticos. Nesta classe terapêutica, é mais fácil analisar as variáveis de eficácia, como por exemplo a taxa de cura.(1) Assim, e em resultado do exposto anteriormente, o número de estudos realizados sobre monitorização farmacocinética em oncologia para reduzir a toxicidade é muito superior ao número de estudos desenvolvidos para aumentar a eficácia.(9)

O facto do perfil farmacológico e farmacocinético de muitos fármacos utilizados em oncologia ainda não ser completamente conhecido constitui uma limitação para a

utilização desta técnica. Por outro lado, a concentração plasmática do fármaco é uma medida indireta da quantidade de fármaco no tecido alvo, porque o local de ação é, normalmente, distante dos espaços intravasculares e, para além disso, existem tumores sólidos que desenvolvem o seu próprio suprimento de sangue. A utilização preferencial de regimes de combinação de fármacos em vez da monoterapia torna a relação entre as concentrações plasmáticas e o efeito, mais difíceis de identificar, sendo esta outra grande barreira, habitualmente descrita.(1)

### 4.3 - Fármacos para os quais esta monitorização já é atualmente utilizada e para quais mostrou ser potencialmente benéfica

#### 4.3.1 – Bussulfano

Estudos demonstram que doses mieloablativas deste fármaco podem aumentar a toxicidade no transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH), como o desenvolvimento de doença do enxerto contra hospedeiro aguda e doença veno-oclusiva hepática, enquanto a subexposição pode levar a rejeição do enxerto ou recaída.(10)

Sendo o bussulfano um fármaco de margem terapêutica estreita, a monitorização farmacocinética permite obter e manter uma exposição ao bussulfano dentro desse intervalo terapêutico. Num estudo que realizou uma análise farmacocinética ao bussulfano, os doentes foram divididos em dois braços tendo sido administrado bussulfano por via oral a 72 pacientes e por via intravenosa a 59 pacientes. Para ambos, utilizou-se uma AUC alvo de 800-1400 $\mu$ M/min. Neste estudo apenas 25% dos doentes não se apresentavam dentro da margem terapêutica, tendo sido feitos ajustes na dose apenas nestes. Destes doentes que viram a sua dose alterada, relativamente ao grupo oral, 50% viram a sua dose diminuída e 50% a sua dose aumentada, e em relação ao grupo intravenoso, 27% necessitaram de uma redução da dose enquanto 73% necessitaram de um aumento.(11) O que nos permite concluir que o método utilizado atualmente com base no peso corporal não é o mais correto para determinar a dose a administrar. Verificou-se ainda noutra estudo onde o bussulfano foi administrado apenas por via intravenosa que a dose utilizada de 0,8mg/kg a cada 6 horas produziu doses significativamente mais baixas em pacientes adultos e pediátricos em comparação com a dose ajustada pela monitorização farmacocinética.(10)

## MONITORIZAÇÃO FARMACOCINÉTICA EM ONCOLOGIA

Adicionalmente existem fatores relevantes que contribuem para a variabilidade interindividual, verificando-se algumas alterações ao nível da eliminação do fármaco. A presença de polimorfismos genéticos, como ao nível do genótipo da glutathione S-transferase M1 (GST M1), está associada a uma maior eliminação do fármaco e valores mais baixos de  $C_{ss}$ .(10,12)

Perante isto, a administração da dose com base no peso corporal deve ser abandonada e deve-se optar por realizar uma monitorização farmacocinética a todos os doentes. No entanto, modelos farmacocinéticos precisam de ser mais desenvolvidos para adaptar a monitorização a toda a população.(10,11)

### **4.3.2 – Carboplatina**

Este fármaco é quase exclusivamente eliminado sob a forma de fármaco inalterado na urina, o que faz com que, alterações na função renal do doente sejam capazes de provocar mudanças consideráveis na farmacocinética do fármaco. As suas doses iniciais são geralmente baseadas na função renal e na taxa de filtração glomerular (GFR) do doente.(13)

A monitorização farmacocinética da carboplatina tem demonstrado ter um impacto positivo no tratamento de crianças, uma vez que é uma subpopulação de doentes onde a exposição à carboplatina é mais difícil de prever. A exposição ao fármaco, definida pela AUC, demonstrou estar diretamente relacionada com parâmetros como a toxicidade e a resposta ao tratamento, tanto em crianças como em adultos. A monitorização farmacocinética é normalmente realizada em populações de doentes pediátricos que recebem doses elevadas do fármaco, onde a variabilidade pode levar a toxicidade letal; neonatos e crianças, onde a farmacocinética do fármaco possa ser mais variável que em doentes mais velhos; e doentes com falência renal.(4)

### **4.3.3 – 5-Fluoruracilo**

O 5-fluoruracilo (5-FU) tem sido um dos fármacos mais utilizados em regimes de quimioterapia há mais de 50 anos(14). A sua administração é feita preferencialmente por perfusão contínua, uma vez que a sua administração por bolus IV era muito limitada, já que o fármaco apresenta um tempo de semi-vida muito curto de 10-15min e, além disso, o 5-FU, como outros antimetabolitos, é mais ativo na fase S do ciclo celular. Por esta razão, a injeção de bolus IV de 5-FU mostrou ter apenas um efeito limitado sobre a população total de células tumorais.(15)

## MONITORIZAÇÃO FARMACOCINÉTICA EM ONCOLOGIA

Muitos estudos têm revelado que a monitorização farmacocinética do 5-FU é bastante vantajosa permitindo aumentar a eficácia do tratamento e reduzir a toxicidade. Esta monitorização tem como objetivo que os doentes atinjam uma AUC alvo de 20-30mg/h/L.(16)

Christina Kline e colaboradores realizaram um estudo em que 84 doentes com cancro colorretal tipo II,III e IV são tratados com 5-FU. Estes 84 doentes são divididos em dois braços, em que 46 são tratados com doses baseadas na superfície corporal e 38 com doses ajustadas por um algoritmo baseado na AUC do 5-FU. Este estudo permitiu concluir que nos doentes em que a dose era calculada através da superfície corporal apenas se verificavam diminuições da dose, devido a toxicidade, e nunca um aumento. Por sua vez, no grupo monitorizado tínhamos uma proporção semelhante de doentes que viam a sua dose aumentada e doentes que viam a sua dose diminuída. Isto permite-nos concluir que, quando a dose é calculada através da superfície corporal, parte dos doentes vão estar sujeitos a concentrações subterapêuticas, o que pode condicionar a eficácia do tratamento.(14)

O ajuste da dose do 5-FU com base na monitorização farmacocinética permite obter uma melhor resposta ao tratamento, um melhor controlo da doença, e ainda uma diminuição e/ou atraso no aparecimento de reações adversas.(17) Em grupos sob monitorização farmacocinética podemos observar o aparecimento de reações adversas a partir da sexta ou sétima dose enquanto que nos grupos em que a dose é calculada pelo método convencional as reações adversas tendem a aparecer logo após a segunda dose. Isto deve-se ao facto da *clearance* do fármaco ter tendência a diminuir com o decorrer do tratamento. Tornando assim a monitorização da concentração sérica ainda mais importante durante todo o tratamento.(14)

Mais de 80% do 5-FU acaba a ser degradado pela dihidropirimidina desidrogenase (DPD). Quando existe uma deficiência nesta enzima vamos então ter um tempo de semi-vida e uma exposição plasmática consideravelmente aumentada, fazendo com que estes doentes apresentem elevado risco de toxicidade severa(4). Uma monitorização dos níveis plasmáticos de 5-FU apresenta então uma grande importância para este grupo de doentes, que podem sofrer de graves consequências pela exposição aumentada ao fármaco.

### 4.3.4 – Gemcitabina

A gemcitabina (dFdC) é um pro-fármaco análogo nucleósido. As suas formas ativas são o dFdC difosfato, que inibe a ribonucleotídeo redutase, e o dFdC trifosfato, que se integra na cadeia de ADN provocando a terminação da cadeia. 90% da dFdC é metabolizada pela enzima citidina desamina (CDA) a um metabolito inativo, o dFdU.(18)

Para este fármaco ainda não se encontram definidos métodos para a realização da sua monitorização farmacocinética, métodos estes que precisam de ser desenvolvidos a fim de criar uma melhor relação eficácia/toxicidade através do ajuste da dose a administrar. Como a maioria dos fármacos utilizados em quimioterapia, a gemcitabina pode levar a uma subexposição ou sobre-exposição provocando numa eficácia muito reduzida ou reações adversas severas, isto porque a sua farmacocinética é errática e apresenta um curto tempo de semi-vida.(18)

Alterações a nível da CDA parecem ser a principal razão de variabilidade interindividual, levando então a uma exposição superior à que seria esperada à gemcitabina devido a uma diminuição da clearance do fármaco. Quando um indivíduo apresenta uma deficiência nesta enzima possui um risco elevado de desenvolver reações adversas graves.(19)

Um estudo desenvolvido por Cindy Serdjebi e colaboradores pretendeu descrever melhor o perfil farmacocinético da gemcitabina e do seu metabolito dFdU e identificar as principais fontes de variabilidade. Foram determinados os melhores tempos de colheita de amostras sanguíneas (35, 120 e 150 minutos após o início da perfusão) e percebeu-se que o perfil farmacocinético combinado da gemcitabina e do seu metabolito é melhor representado por um modelo bicompartimental. O estudo refere ainda que os níveis de creatinina sérica estão relacionados com a clearance da gemcitabina, uma vez que parte desta é excretada na forma inalterada na urina.(18) Estudos anteriores apontam para que cerca de 10% seja eliminada na urina.(20) No entanto não se conseguiu ainda estabelecer qualquer relação entre os parâmetro farmacocinéticos e a ocorrência de reações adversas graves, o que pode ter sido provocado pela falta de doentes com deficiência ao nível da enzima CDA, uma vez que o número de doentes era bastante reduzido. Não existem até á data estudos que demonstrem o impacto da deficiência em CDA no perfil farmacocinético da gemcitabina.(18)

### 4.3.5 – Metotrexato

A perfusão de elevadas doses requer uma monitorização da concentração plasmática do metotrexato para evitar a ocorrência de efeitos tóxicos graves. Quando, através desta monitorização, se detetam níveis tóxicos de metotrexato, procede-se à administração de ácido folínico promovendo a proteção dos tecidos saudáveis.(4)

Atualmente, a monitorização farmacocinética do metotrexato apenas é utilizada para prevenir o acontecimento de efeitos tóxicos graves e não para melhorar a sua eficácia através do ajuste da dose.(4) No entanto, seria benéfico utilizar esta monitorização para aumentar a eficácia também, uma vez que o metotrexato apresenta uma clearance bastante variável (40-400mL/min).(21)

Com o objetivo de melhorar a eficácia da terapêutica através da sua monitorização, estudos recentes mostram que um pico de concentração de 700 $\mu$ M após 6 horas de infusão de elevadas doses de metotrexato permite atingir valores terapêuticos e está associado a uma melhoria na resposta ao tratamento permitindo uma individualização da terapêutica segura.(4,22,23)

### 4.3.6 - Irinotecano

É um fármaco que apresenta uma margem terapêutica estreita e que pode levar a diversas reações adversas, principalmente neutropenia e diarreia, havendo frequentemente a necessidade de descontinuar o tratamento ou reduzir a dose do fármaco. Estas características fazem com que o irinotecano seja um bom candidato para a monitorização farmacocinética da terapêutica.(24)

O irinotecano apresenta ainda uma elevada variabilidade interindividual provocada por polimorfismos genéticos nos doentes. Este é ativado nas células tumorais e nos hepatócitos, passando a SN-38, inibidor da topoisomerase I, que é metabolizado pela UDP glucuronosiltransferase 1A1(UGT1A1), passando a glucuronido SN-38 (SN-38G), a sua forma inativa. O polimorfismo no gene UGT1A1 (UGT1A1\*28) leva então a um aumento da toxicidade, uma vez que a passagem de SN-38 a SN-38G fica comprometida, verificando-se um aumento das reações adversas.(4,24)

Utilizando uma dose de irinotecano de 180 mg/m<sup>2</sup>, apenas os doentes com o genótipo heterozigótico UGT1A1 \*1/\*28, que representa aproximadamente 40% da população, recebem uma dose apropriada. Enquanto que os doentes com os

genótipos homozigóticos UGT1A1 \*1/\*1 e \*28/\*28 recebem doses insuficientes ou excessivas, respetivamente.(25)

A fim de reduzir estas reações adversas observadas em doentes que apresentam polimorfismos, surge a necessidade de realizar uma monitorização farmacocinética não só do fármaco mas também dos seus principais metabolitos.(4) Para isso, Elena Marangon e colaboradores desenvolveram um método sensível, específico e rápido de quantificar o irinotecano e os seus principais metabolitos no plasma humano. Este método consiste numa cromatografia líquida de alta eficiência acoplada à espectrometria de massa em tandem (HPLC-MS/MS).(24)

### **4.3.7 – Etoposido**

Após administração oral, o etoposido apresenta uma elevada variabilidade interindividual na eliminação. Através da monitorização farmacocinética é possível reduzir esta variabilidade. No entanto, os dados emitidos a partir de estudos de concentrações controladas foram obtidos apenas após a administração por via intravenosa. Devido à maior variabilidade observada após a administração oral, a diminuição da variabilidade após o ajuste da dose deve ser confirmada para este regime. Os estudos que foram efetuados até agora mostraram apenas uma melhoria em termos de variabilidade e não em termos de segurança. Para perceber melhor a vantagem da monitorização farmacocinética em doentes a receberem tratamento com etoposido por via oral, seria necessário realizar um estudo em que os doentes fossem divididos em dois braços, um sem ajustes de dose e outro com ajustes. No entanto, ainda não foi determinado o melhor método para ajuste da dose, podendo ser utilizados métodos Bayesianos com base na AUC,  $C_{m\acute{a}x}$ , período de tempo durante o qual a concentração plasmática excede 1mg/L, formas “unbound” ou concentrações totais.(26)

### **4.3.8 – Docetaxel**

São já muitos os estudos que mostram que a ocorrência de reações adversas está relacionada com a elevada exposição ao docetaxel. Por outro lado não existem muitos que demonstrem a relação entre a exposição e a eficácia. Embora se tenha observado, utilizando simulações, que a AUC é um fator preditor de sobrevivência livre de progressão e de sobrevivência global.(27) Kellie Charles e colaboradores

## MONITORIZAÇÃO FARMACOCINÉTICA EM ONCOLOGIA

mostraram que AUC e clearance do docetaxel não estão relacionadas com a sobrevivência.(28)

Mais recentemente, um estudo conseguiu demonstrar uma diminuição da variabilidade interindividual através do ajuste da dose baseado numa AUC alvo de 4.90 mg/Lh. Como já foi mencionado, não existe um valor de AUC alvo bem estabelecido para o qual o equilíbrio entre a eficácia e a toxicidade seja ótimo. Nesse estudo, optou-se por usar uma média ponderada para a AUC alvo, baseada em vários estudos representativos da farmacocinética do docetaxel. Os doentes foram então tratados com 100mg/m<sup>2</sup> de docetaxel. A variabilidade interindividual diminuiu 35% um ciclo após a individualização da dose, e quando todos os ciclos tinham sido avaliados a variabilidade diminuiu 39%. Esta individualização também diminuiu em cerca de 50% a variabilidade interindividual na toxicidade hematologia induzida pelo docetaxel. No entanto, são necessários estudos adicionais para determinar se a diminuição da variabilidade farmacocinética pode contribuir para melhorar a eficácia e a segurança.(29,30)

### 4.3.9 – Paclitaxel

Este apresenta uma farmacocinética mais ou menos linear após perfusões com uma duração entre 6 a 24 horas. No entanto, após perfusões com a duração de 3 horas, a C<sub>máx</sub> e a AUC apresentam valores que aumentam de uma forma não proporcional com a dose. Isto sugere que a farmacocinética é não linear quando há uma saturação do processo de eliminação, que neste caso é preferencialmente realizada por via hepática.(30)

Estudos mostram que o tempo em que a concentração é superior a 0,05µM (T>0,05) está relacionado com a eficácia. Sendo estas concentrações determinadas através de métodos de separação ultravioleta (UV) ou espectrometria de massa.(30)

Observou-se que, em doentes a receber semanalmente paclitaxel com carboplatina, um T>0,05 igual ou superior a 20,7 horas apresentou uma melhor sobrevivência livre de progressão.(31) Outro estudo, realizado em doentes com cancro no ovário a receber regimes de paclitaxel com carboplatina de 3 em 3 semanas, mostrou que o T>0,05 é consideravelmente superior em doentes com remissão completa (91,8 horas) ou parcial (76,3 horas) em comparação com os doentes que apresentavam progressão da doença (31,5 horas).(30,32)

## MONITORIZAÇÃO FARMACOCINÉTICA EM ONCOLOGIA

Como já foi descrito anteriormente, uma das características que leva a que haja necessidade de realizar uma monitorização dos níveis séricos do fármaco é a variabilidade inter e intra-individual. Uma destas fontes de variabilidade é a distribuição e metabolização do paclitaxel, que é realizado por proteínas como a glicoproteína-P (MDR1) e as enzimas do citocromo P450 (CYP450) 3A4, 2C8 e 3A5. No entanto, apesar destas enzimas metabólicas poderem apresentar polimorfismos genéticos, estes parecem não influenciar as propriedades farmacocinéticas do fármaco, uma vez que este continua a ser metabolizado e eliminado de forma eficiente através de mecanismos compensatórios.(30,33,34)

Devido a este perfil metabólico o paclitaxel está muito sujeito a interações medicamentosas, o que contribui para a sua variabilidade farmacocinética. Deve ser evitada a administração concomitante com medicamentos que inibem ou induzem a CYP2C8 ou a CYP3A4 embora não haja dados sobre a potencial interação medicamentosa. Para além disso, sabe-se que a administração concomitante com cetoconazol, um potente inibidor da CYP3A4, não inibe a eliminação do paclitaxel.(35) Em relação à administração concomitante com outros fármacos anti-tumorais, recomenda-se que, na quimioterapia de primeira linha do carcinoma do ovário, o paclitaxel seja administrado antes da cisplatina. Uma administração da cisplatina antes do paclitaxel provoca uma diminuição de 25% na clearance do paclitaxel, fazendo com que os doentes apresentem uma mielossupressão superior à esperada.(30,35)

Estudos mostram ainda que os homens apresentam uma eliminação 20% mais rápida que a das mulheres, que um aumento da superfície corporal de 0,2m<sup>2</sup> resulta num aumento da velocidade de eliminação de 9%, um aumento de 10 anos na idade uma diminuição de 5% e um aumento de 10µM de bilirrubina leva a uma diminuição de 14% da velocidade de eliminação.(36)

Milly de Jonge e colaboradores realizaram um estudo com o objetivo de avaliar a viabilidade da individualização da dose por métodos Bayesianos para atingir um  $T > 0,1 \mu M > 15h$ . Para isso, doentes com carcinoma do pulmão de não pequenas células (CPNPC) foram tratados com paclitaxel e carboplatina de 3 em 3 semanas, efetuando um máximo de 6 ciclos. No primeiro ciclo foi administrada uma dose com base na superfície corporal de 175mg/m<sup>2</sup> através de uma perfusão de 3 horas por via intravenosa. Nos ciclos seguintes a dose foi ajustada, com base nas concentrações plasmáticas de paclitaxel observadas durante os ciclos anteriores, utilizando um algoritmo Bayesiano. Durante o primeiro ciclo, 9 dos 25 doentes incluídos no estudo

## MONITORIZAÇÃO FARMACOCINÉTICA EM ONCOLOGIA

apresentavam um  $T_{>0,1} < 15h$  (36%). Nos segundo, terceiro, quarto, quinto e sexto ciclos, a percentagem de doentes abaixo do objetivo era de 23% (5 em 22), 14% (2 em 14), 23% (3 em 13), 11% (1 em 9) e 11% (1 em 9), respetivamente, tendo as doses sido aumentadas desde 5 até  $65mg/m^2$  a fim de atingir a duração alvo. Verificou-se ainda que os doentes que viram a sua dose aumentada apresentaram reações adversas semelhantes aos doentes que permaneceram com a dose padrão de  $175mg/m^2$ . Este estudo permitiu então concluir que a monitorização farmacocinética da terapêutica para o paclitaxel é segura e viável. No entanto, é necessário efetuar mais estudos com o objetivo de perceber como é que esta individualização da dose afeta o aumento da taxa de resposta, o tempo até progressão da doença e a sobrevivência.(37)

Concluindo, a monitorização farmacocinética do paclitaxel tem provado ser uma vantagem relativamente à diminuição da variabilidade, mas não apresenta qualquer vantagem em relação à segurança, devendo a redução das reações adversas ser também um objetivo para estudos futuros.(30)

### 4.3.10 – Dasatinib

Embora o dasatinib tenha demonstrado ser um inibidor das tirosinases muito mais potente que o imatinib, está associado a uma maior ocorrência de reações adversas, sendo verificada uma taxa de derrames pleurais bastante elevada, que leva à descontinuação do tratamento. Assim, o objetivo principal da monitorização da terapêutica de dasatinib é a prevenção da ocorrência de reações adversas e o aumento da segurança. Xiaoning Wang e colaboradores associaram a ocorrência de derrame pleural com a  $C_{min}$  de dasatinib, verificando que o risco aumentava 1,22 vezes por cada  $1ng/ml$  a mais na  $C_{min}$  de dasatinib.(38) Huixin Yu e colaboradores relataram ainda que, para o tratamento ser seguro, a  $C_{min}$  de dasatinib não deve exceder  $2,5ng/ml$ .(39,40)

Foi definida uma  $C_{max}$  alvo de dasatinib acima de  $50ng/ml$  a fim de evitar uma baixa exposição ao fármaco, devido ao risco de desenvolver mutações BCR-ABL pontuais. Atualmente, a posologia recomendada e descrita no RCM para se obter um tratamento eficaz e seguro é de  $100mg$  de dasatinib administrado uma vez por dia. Deve ser feito um ajuste da dose para cima ou para baixo em incrementos de  $20mg$  com base na concentração alvo.(40)

### 4.3.11– Imatinib

Após a administração oral, este é rapidamente absorvido e amplamente metabolizado a N-desmetil imatinib pelo CYP3A4 e até 80% da dose administrada é excretada nas fezes como metabolitos ou fármaco inalterado.(40)

As concentrações plasmáticas de imatinib frequentemente não estão relacionadas com a dose diária administrada. O imatinib apresenta uma elevada variabilidade interindividual e, conseqüentemente, a exposição plasmática varia de indivíduo para indivíduo. As causas para esta variabilidade incluem a administração concomitante com alimentos, a função hepática, interações medicamentosas, polimorfismos genéticos e a falta de adesão à terapêutica, estando estes fatores diretamente envolvidos com a farmacocinética do fármaco, alterando a sua absorção, distribuição, metabolismo (através das enzimas CYP3A4 e CYP3A5), ou excreção.(41,42)

Conseqüentemente, estudos mostram que a concentração mínima (C<sub>min</sub>) de imatinib 24 horas após a administração de uma dose diária de 400mg variou de 109ng/ml a 4980ng/ml, o que mostra uma elevada variabilidade.(40)

Stephane Picard e colaboradores analisaram a relação exposição sistêmica versus eficácia em doentes com LMC. Para isso, analisaram a resposta molecular, que é definida como a redução nos níveis de transcrição de BCR-ABL de pelo menos 3 log após 12 meses de terapia com imatinib, e relacionaram-na com a concentração plasmática. Neste estudo uma C<sub>min</sub> acima de 1002ng/ml foi associada à presença de resposta molecular. Assim, para pacientes com LMC, a C<sub>min</sub> alvo de imatinib deve ser definida acima de 1000ng/ml.(42)

O ajuste da dose para atingir uma concentração alvo não deve ser efetuado com base na C<sub>min</sub> de apenas um único ponto, uma vez que a variabilidade intra-individual do imatinib é bastante grande, variando de 8,4% a 49,3%. Deve-se então efectuar a medição da C<sub>min</sub> a cada semana durante o primeiro mês, uma vez por mês até ao terceiro mês, e finalmente a cada três meses até a duração do tratamento atingir um ano. Após um ano, a C<sub>min</sub> de imatinib deve ser avaliada em intervalos de 6 meses, e sempre que seja introduzido ou retirado um fármaco que possa provocar uma interação medicamentosa ou quando há suspeita de falta de adesão ao tratamento.(40)

Doentes com uma C<sub>min</sub> média de imatinib acima de 1000ng/ml em que o tratamento não é eficaz ou que apresentem uma C<sub>min</sub> média inferior a 1000ng/ml mas

que apresentem toxicidade intolerável devem optar por um inibidor de tirosinacina de 2ª geração. Os doentes com uma C<sub>min</sub> média acima de 1000ng/ml com toxicidade intolerável devem suspender a administração e voltar a iniciar o tratamento mais tarde com uma dose mais baixa.(40)

### 4.3.12 – Nilotinib

O nilotinib é um inibidor competitivo de CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 e UGT1A1. A bilirrubina é metabolizada pela UGT1A1, o que faz com que a administração de nilotinib aumente os níveis de bilirrubina. Os genótipos UGT1A1 6/\*6, \*6/\*28, \*28/\*28 estão associados a níveis de bilirrubina anormalmente elevados, por isso, doentes com este genótipo apresentam um elevado risco de hiperbilirrubinemia induzida pelo nilotinib. A dose recomendada é uma dose fixa de 300mg duas vezes por dia.(43) No entanto, para doentes com este genótipo deve-se optar por uma redução da dose para 400mg uma vez por dia, ou a escolha de outro inibidor das tirosinacinas. Devendo esta determinação do genótipo ser realizada antes do início da administração.(40,43)

Um estudo mostra que para doentes com LMC resistentes ou intolerantes a imatinib, a C<sub>min</sub> foi significativamente maior em 21 doentes com resposta molecular do que em 9 pacientes que não apresentaram resposta molecular significativa. Os valores médios de C<sub>min</sub> foram entre 1451 e 741ng/ml e 534 e 409ng/ml, respetivamente. Definiu-se então que a C<sub>min</sub> de nilotinib deve estar acima de 761ng/ml, para se obterem efeitos clinicamente relevantes.(40)

Foi então definida uma C<sub>min</sub> alvo de 800ng/ml, utilizando como dose inicial a dose recomendada de 300mg duas vezes por dia. Em doentes com os genótipos UGT1A1 6/\*6, \*6/\*28, \*28/\*28, a C<sub>min</sub> alvo recomendada de nilotinib é de 500ng/ml, de modo a equilibrar a eficácia e a toxicidade. Tal como o imatinib, a concentração alvo não deve ser avaliada tendo como base a C<sub>min</sub> num único ponto, uma vez que este apresenta uma elevada variabilidade intra-individual e, para além disso, a sua biodisponibilidade aumenta quando há administração concomitante com alimentos. Recomenda-se que a C<sub>min</sub> de nilotinib seja medida todas as semanas durante o primeiro mês, depois mensalmente até ao terceiro mês de tratamento, e posteriormente a cada três meses.(40)

### 4.3.13 – Outros inibidores das tirosinacinasas

Foram efetuados dois ensaios para estudar a relação entre a exposição e a eficácia do crizotinib que mostraram que a taxa de resposta objetiva é de 60% nos doentes com  $C_{min}$  superiores a 235ng/ml em comparação com 47% nos doentes com uma  $C_{min}$  inferior a 235ng/ml, estudos apontaram ainda para um risco aumentado de progressão da doença neste último grupo de doentes.(7)

Para o afatinib, a diarreia e erupção cutânea são as reações adversas mais comuns. Estas toxicidades já foram relacionadas com valores de AUC e  $C_{max}$ . Para além disso, verificou-se que a  $C_{min}$  em pacientes com diarreia de grau 3 foi maior (35,8ng/ml) do que para aqueles com diarreia de grau 1-2 (25,2-31,6ng/ml). Doentes com erupção cutânea de Grau 3 apresentavam uma  $C_{min}$  de 31,4ng/ml enquanto que aqueles que apresentavam erupções de grau 1-2 tinham uma  $C_{min}$  de 26,8-27,6ng/ml. No entanto, a  $C_{min}$  que deve ser atingida para que o tratamento seja eficaz ainda não se encontra bem definida, sendo os valores 14,4-27,4ng/ml a margem atualmente aceite, necessitando de mais estudos no futuro.(7,44,45)

Estudos de segurança do axitinib demonstraram que a AUC está significativamente relacionada com o aumento de hipertensão, proteinúria, fadiga e a diarreia. Para além disso uma pressão arterial diastólica  $\geq 90$ mmHg tem sido associada a uma maior probabilidade de resposta, com uma maior taxa de sobrevivência global e uma maior sobrevivência livre de progressão.(46) Uma AUC  $\geq 300$ ng\*h/ml foi associada também a um aumento da sobrevivência livre de progressão (13,8 vs 7,4 meses) e da sobrevivência global (37,4 vs 15,8 meses).(47) Embora os estudos atuais suportem que uma AUC  $\geq 300$ ng\*h/ml seja o alvo mais importante a atingir para a monitorização farmacocinética da terapêutica, uma abordagem integrada utilizando a farmacocinética e a pressão arterial sistólica pode ser a mais apropriada para otimizar o tratamento. Há ainda estudos que mostram que para uma terapêutica eficaz a  $C_{min}$  alvo deve ser  $>5$ ng/ml, o que também deve ser considerado uma vez que requer um menor número de amostras de sangue, sendo um método de monitorização mais comodo para o doente.(7,48)

Um estudo em que participaram 177 doentes com CCR tratados com pazopanib, mostrou um aumento da sobrevivência livre de progressão em pacientes com uma  $C_{min} \geq 20,5$ mg/L em comparação com doentes com  $C_{min}$  abaixo deste valor. Outro estudo definiu como alvo a atingir uma AUC entre 715 e 920mg\*h/L. O ajuste da dose com base na AUC não reduziu significativamente a variabilidade interindividual, provavelmente devido a variabilidade intra-individual ou problemas nos tempos de

## MONITORIZAÇÃO FARMACOCINÉTICA EM ONCOLOGIA

amostragem. Remy Verheijen e colaboradores realizaram um estudo prospectivo com 30 doentes com tumores sólidos avançados, utilizando a  $C_{min} \geq 20 \text{mg/L}$  como alvo. Nas semanas 3, 5 e 7, a dose de pazopanib era aumentada se a  $C_{min}$  medida fosse  $< 20 \text{mg/L}$  e a toxicidade fosse  $< \text{grau } 3$ . No total, 17 doentes tiveram pelo menos uma  $C_{min} < 20 \text{mg/L}$ . Destes, 10 foram tratados com sucesso, atingindo a  $C_{min}$  alvo, através de um aumento da dose baseado num algoritmo, recebendo doses diárias que variaram entre 1000 e 1800mg. Dos 13 doentes que atingiram sempre a  $C_{min}$  alvo, 9 obtiveram  $C_{min} > 51,3 \text{mg/L}$  apresentando toxicidade de grau 3 e, conseqüentemente, exigiram uma redução de dose para 600 ou 400mg/dia, sendo que mesmo após o ajuste de dose a  $C_{min}$  permaneceu acima do limite de 20mg/L. Estes estudos conseguiram então provar a segurança e viabilidade de uma individualização da dose utilizando como alvo uma  $C_{min} \geq 20 \text{mg/L}$  (7,49)

O sunitinib é metabolizado pela enzima CYP3A4 no seu metabolito ativo. A monitorização farmacocinética do sunitinib é geralmente realizada utilizando a soma das concentrações ( $C_{min}$  total), tanto do sunitinib como do seu metabolito ativo. Estudos de segurança mostraram que toxicidade de grau  $\geq 3$  foi associada a uma  $C_{min}$  total de 100ng/ml(50). Mucosite de grau 2 e sabor alterado foram também reações adversas relacionadas a valores de  $C_{min}$  elevados.(51) Com base nestes valores, de modo a obtermos um tratamento seguro, a  $C_{min}$  não deve exceder os 100ng/ml. Em doentes com CCR, o aumento da AUC tem sido relacionada com taxas mais altas de resposta. Uma sobrevivência global aumentada foi encontrada para uma  $AUC \geq 1,973 \text{ng} \cdot \text{h/mL}$ .(52) No entanto, uma  $C_{min}$  correlacionada com a AUC sugere que a  $C_{min}$  pode ser usada com um substituto para a monitorização farmacocinética. Sendo o alvo a atingir uma  $C_{min}$  dentro do intervalo de 50-100ng/mL.(7) Um estudo sobre a viabilidade da monitorização farmacocinética do sunitib foi realizado em doentes com cancro utilizando como alvo uma  $C_{min} \geq 50 \text{ng/ml}$ , sendo realizados ajustes de dose após 3 e 5 semanas de tratamento. O que mostrou que um terço dos doentes, que receberam a dose padrão recomendada, apresentaram valores séricos abaixo da  $C_{min}$  alvo. Para além disso, para estes doentes a dose pode ser aumentada sem se verificarem efeitos tóxicos adicionais.(7,53)

Para a monitorização farmacocinética de everolimus nenhum alvo foi validado para ser utilizado em oncologia. Uma  $C_{min}$  mais elevada tem sido associada ao risco aumentado de reações adversas pulmonares e metabólicas (como hiperglicemia) e de estomatite. No entanto, foi também verificado que um aumento de duas vezes na  $C_{min}$  de everolimus está associado a uma maior redução do tamanho do tumor, independentemente do tipo do cancro. Contudo ainda não foi proposta

nenhuma janela terapêutica alvo específica, mas sugere-se que uma  $C_{min}$  entre 10 e 30ng/mL resultou em valores de sobrevivência livre de progressão significativamente superiores quando comparados com valores de  $C_{min} < 10\text{ng/ml}$ .(54) O everolimus mostrou assim ser um fármaco viável para a monitorização farmacocinética da terapêutica e, embora mais estudos precisem de ser desenvolvidos, uma  $C_{min} < 10\text{ng/ml}$  pareceu um alvo razoável para a monitorização farmacocinética de um terapêutica eficaz.(7)

### 4.3.14 – Mitotano

A monitorização da terapêutica do mitotano é já uma prática comum, descrita no RCM, e muito importante para aumentar a eficácia e reduzir os efeitos tóxicos. A concentração plasmática de mitotano que deve ser atingida é de 14-20 mg/L, estando esta concentração relacionada com uma maior taxa de resposta ao tratamento e uma maior taxa de sobrevivência dentro de níveis de toxicidade aceitáveis. Concentrações plasmáticas  $> 20\text{mg/L}$  não apresentam nenhuma vantagem em termos de eficácia e podem levar ao aparecimento de neurotoxicidade, estando por isso contra-indicadas. (55,56)

O tratamento deve ser iniciado com 2-3g por dia e deve-se aumentar a dose de forma gradual até se atingir uma concentração plasmática dentro da janela terapêutica entre 14 e 20 mg/L. Se os sintomas da síndrome de Cushing, devido ao aumento do cortisol, forem muito significativos podem ser administradas doses iniciais entre os 4-6g por dia e pode ser feito um aumento mais rápido da dose diária. Uma dose inicial superior a 6g/dia nunca deve ser utilizada.(57)

O mitotano acumula-se no tecido adiposo e apresenta um tempo de semi-vida muito longo que varia de 17 a 159 dias, o que leva a que o estado estacionário só seja atingido passado muito tempo.(56) Normalmente, são precisos 3 a 5 meses para que a concentração plasmática alvo seja atingida. As concentrações plasmáticas do fármaco devem ser avaliadas após cada ajuste de dose, e em intervalos frequentes (por exemplo, a cada duas semanas), até ser alcançada uma dose de manutenção estável. Quando se inicia o tratamento com uma dose inicial mais alta, esta monitorização deve ser ainda mais regular. Depois de alcançada a dose de manutenção estável, as concentrações plasmáticas do mitotano devem continuar a ser monitorizados, pelo menos mensalmente, devido à sua elevada acumulação nos tecidos. Após terminado o tratamento, continua a ser necessário efetuar uma monitorização regular a cada 2 meses, uma vez que, devido ao tempo de semi-vida longo do mitotano podem se

manter concentrações plasmáticas significativas mesmo várias semanas após a interrupção do tratamento.(57)

Diversos métodos já se encontram descritos para a determinação das concentrações séricas do mitotano, como métodos baseados em cromatografia gasosa acoplada à espectrometria de massa, que requer equipamento muito caro e métodos baseados em cromatografia líquida acoplada a detecção UV, que envolvem procedimentos muito complexos para o pré-tratamento da amostra. Um estudo mais recente descreve um método mais simples, rápido e robusto para analisar a concentração de mitotano no plasma humano, utilizando cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC) com detecção UV.(56)

### **4.3.15 – Bevacizumab**

Num estudo realizado em 17 doentes, 13 com gliomas e 4 com cancro de mama, com o objetivo de monitorizar a farmacocinética do bevacizumab, foi possível observar uma ampla gama de concentrações séricas embora os doentes estivessem a receber o mesmo regime de administração. Estas concentrações variaram de 54 a 149mg/L antes da segunda dose e de 73 a 411mg/L antes da sexta administração. Este resultado mostra que os doentes tratados com a mesmo regime de dose (10mg/kg de peso corporal) apresentam níveis séricos muito diferentes. No entanto, para além desta publicação ainda não existem outros estudos que confirmem qual a implicação da realização da monitorização farmacocinética na eficácia e toxicidade.(58)

### **4.3.16 – Cetuximab**

Ainda não existem muitos estudos desenvolvidos nesta área para este fármaco. Paula Fracasso e colaboradores avaliaram os dados farmacocinéticos e farmacodinâmicos do cetuximab, para isso 39 doentes com tumores epiteliais avançados receberam aleatoriamente doses únicas de 50, 100, 250, 400 ou 500mg/m<sup>2</sup> por via IV, sendo recolhidas amostras sanguíneas durante 22 dias para estudar a farmacocinética do fármaco. Este estudo mostrou que as concentrações séricas de cetuximab atingiram o seu máximo em 3 horas e depois diminuíam lentamente, sendo que o nível indetetável atingido em 504 horas, exceto nos grupos a receber 50 e 100mg/m<sup>2</sup> em que a última concentração mensurável foi detetada após

## MONITORIZAÇÃO FARMACOCINÉTICA EM ONCOLOGIA

96 e 168 horas, respetivamente. A  $C_{m\acute{a}x}$  e a AUC médias tiveram um aumento dependente da dose até uma dose de 400mg/m<sup>2</sup>, a partir daí o aumento deixou de ser relevante. A concentração no vale atingida por doentes com resposta parcial ou doença estável foi de 60,742ng/ml em comparação com os doentes com progressão da doença que apresentaram uma concentração média em vale de 33,208ng/ml, sugerindo que a  $C_{m\acute{i}n}$  é importante no estudo da resposta ao fármaco.(59)

### 4.3.17 – Rituximab

Vários estudos vieram sugerir uma associação entre os níveis séricos de rituximab e o aumento de sobrevivência no tratamento de linfomas não-Hodgkin. Num estudo que envolveu 68 doentes com linfoma das células B recidivante ou refratário, os níveis séricos de rituximab e de AUC para os doentes que estavam a responder à terapêutica foram superiores aos que não estavam a responder.(60) Para além disso David Ternant e colaboradores desenvolveram um modelo farmacocinético para relacionar o nível sérico de rituximab com a sobrevivência livre de progressão em doentes com linfoma não-Hodgkin, tendo em conta a influência de um polimorfismo genético. No entanto este estudo apenas permitiu concluir que um aumento da dose de manutenção dos habituais 375mg/m<sup>2</sup> para 1500mg/m<sup>2</sup> é eficaz e seguro, não nos permitindo tirar conclusões sobre como deve ser realizada a individualização da dose.(61)

## 4.4 – Monitorização da terapêutica em populações pediátricas

As diferenças fisiológicas entre crianças e adultos podem afetar a farmacocinética dos fármacos. Diferenças no desenvolvimento a nível da absorção de fármacos, da ligação às proteínas plasmáticas ou aos tecidos, da maturação funcional dos órgãos responsáveis pela excreção, da expressão enzimática metabólica e da distribuição do fármaco nos vários tecidos do corpo podem resultar em diferenças na exposição sistémica aos medicamentos quando comparados com adultos tratados com a mesma dose. As alterações mais acentuadas ocorrem desde os primeiros dias até a alguns meses de vida.(62) O tratamento do cancro em neonatologia e pediatria representa, por isso, um grande desafio. O grande número de mudanças fisiológicas no desenvolvimento nas primeiras semanas após o nascimento tem um impacto significativo na farmacocinética dos fármacos, tornando a escolha do regime e da dose

## MONITORIZAÇÃO FARMACOCINÉTICA EM ONCOLOGIA

mais apropriada ainda mais difícil. As reduções de dose são muito comuns para a grande maioria dos medicamentos utilizados em oncologia em lactentes e neonatos, no entanto, esses regimes de redução da dose estão apenas amplamente definidos para crianças entre os 3 e os 12 meses de idade.(13,62)

Embora seja bastante raro, são diversos os tipos de neoplasias que podem ocorrer em populações neonatais. (63) O tratamento de neonatos prematuros e de termo nas primeiras semanas de vida precisa de ser abordado de forma muito cuidadosa, de modo a alcançar concentrações séricas do fármaco capazes de demonstrar eficácia, mas sem prejudicar o neonato em crescimento. A principal dificuldade nesta área é o número limitado de dados disponíveis sobre a farmacocinética do fármaco nestas populações.(13)

No caso concreto da carboplatina, uma vez que a sua eliminação é efetuada quase exclusivamente por via renal, as alterações na função renal vão alterar consideravelmente a farmacocinética do fármaco. Após o nascimento, a função renal é muito imatura, sendo observados valores muito reduzidos de GFR (2-4ml/min/1,73m<sup>2</sup> em neonatos de termo e de 0,6-0,8ml/min/1,73m<sup>2</sup> em prematuros). Para além disso, a ototoxicidade induzida pela carboplatina nestas crianças pequenas é uma preocupação importante, atingindo 8 a 50% das crianças no tratamento de vários tipos de tumores, sendo muito importante monitorizar este tipo de terapêutica a fim de prevenir a perda da capacidade auditiva destas crianças.(13)

Como já foi referido anteriormente, o método para calcular a dose de bussulfano utilizado atualmente mostrou produzir doses significativamente mais baixas em doentes tanto adultos como pediátricos, quando comparado com a individualização da dose através da monitorização farmacocinética. As crianças são capazes de metabolizar o bussulfano mais rapidamente, devido ao tamanho aumentado do fígado, o que se reflete numa maior atividade enzimática e conseqüentemente uma maior metabolização quando comparadas com adultos. Assim, podemos concluir que populações pediátricas irão necessitar de doses superiores para obterem exposições sistêmicas semelhantes. A diferença entre a dose administrada quando é feita uma monitorização farmacocinética e a dose baseada no peso corporal é superior em doentes pediátricos do que em doentes adultos. Bushra Salman e colaboradores observaram que a média das diferenças entre a dose com base no peso corporal e a dose ajustada pela monitorização farmacocinética era cerca de 6,3mg/kg em doentes pediátricos, em comparação com 2,3mg/kg em doentes adultos. Por isso, é mais difícil obter as concentrações séricas desejadas em crianças do que em adultos. (10)

## MONITORIZAÇÃO FARMACOCINÉTICA EM ONCOLOGIA

Embora já tenham sido estabelecidas abordagens para a monitorização farmacocinética em pediatria destes dois fármacos amplamente utilizados, a carboplatina e o bussulfano, não existem mais estudos nesta área para avaliar o potencial benefício de monitorização farmacocinética de outros fármacos em populações pediátricas.(4)

## 5. Discussão

Embora tenham sido encontrados dados sugestivos de vantagem terapêutica e clínica, ainda existem, para certos fármacos, poucos estudos nesta área que forneçam um nível de evidência suficiente para apoiar a monitorização farmacocinética. (4,64)

No caso dos citotóxicos (excluindo os inibidores das tirosinacinasas), estes começaram a ser utilizados há cerca de cinco décadas. Apresentam mecanismos de ação muito similares, sendo diretamente direcionados para a homeostase do ácido nucleico levando à interrupção do crescimento celular ou à morte celular. A falta de seletividade para o tumor explica o facto destes agentes anticancerígenos apresentarem uma ampla gama de efeitos adversos, que continuam a ser um problema comum e, em alguns casos, podem até ameaçar a vida do doente. Muitas medidas têm sido desenvolvidas para tentar reduzir estes efeitos adversos, sendo uma delas a monitorização farmacocinética da terapêutica. Como se pode ver ao longo dos resultados deste trabalho, são muitos os fármacos para os quais se desenvolveram estudos a fim de aumentar exclusivamente a segurança. Além das preocupações com a segurança do fármaco, como já foi referido anteriormente, estes agentes “clássicos” são bons candidatos para a monitorização farmacocinética da terapêutica, o que faz com que muito investigadores se tenham debruçado sobre esta nova metodologia de individualização da dose a administrar. No entanto, ainda existem muitas barreiras à implementação desta monitorização nestes fármacos. Uma dessas barreiras é o facto de muitos dos agentes anticancerígenos amplamente utilizados serem pró-fármacos e requerem ativação *in vivo* para exercerem a sua atividade. Estes metabolitos ativados são muitas vezes instáveis e podem ser formados intracelularmente, impedindo assim a realização da monitorização farmacocinética.(64)

Mais recentemente, surgiu uma nova abordagem no tratamento do cancro, com o abandono progressivo do uso de fármacos citotóxicos em vários tipos de tumores e o aparecimento de terapêuticas dirigidas para o tratamento crónico. Estes tratamentos são caracterizados por mecanismo de ação únicos e altamente específicos para as células malignas sem prejudicar as células normais. Foram introduzidos na prática clínica há cerca de 30 anos, com o aparecimento da hormonoterapia. Há menos de duas décadas surgiram pela primeira vez os anticorpos monoclonais (mAbs) que se tornaram numa das maiores classes de novos agentes terapêuticos aprovados para o uso em carcinomas. Ultimamente têm surgido novos estudos na área da monitorização farmacocinética para os inibidores das tirosinacinasas, principalmente para o imatinib,

## MONITORIZAÇÃO FARMACOCINÉTICA EM ONCOLOGIA

que foi o primeiro disponível e a base para o desenvolvimento de novos fármacos dessa classe. No caso dos mAbs, enquanto resultados positivos foram relatados para o cetuximab e rituximab, os dados da literatura atualmente disponível são ainda muito limitados, com poucos estudos a fornecer um nível de evidência suficiente para apoiar a monitorização farmacocinética nestes fármacos.(3,64)

Para fármacos complexos, como os mAbs, há uma escassez de informação sobre qual a estratégia mais indicada para a determinação da dose. Na prática, o número de fármacos deste grupo cuja dose administrada se baseia na superfície corporal do doente é superior aqueles em que é utilizada uma dose fixa. Esta estratégia baseia-se na teoria de que esta abordagem resulta numa menor variabilidade interindividual. No entanto, os mAbs exibem numerosas características farmacocinéticas e farmacodinâmicas que diferem sensivelmente das moléculas pequenas. Os mAbs são maioritariamente de natureza IgG, que são eliminados por uma via não específica e a sua eliminação varia consideravelmente de indivíduo para indivíduo. Do ponto de vista teórico, estas vias de eliminação deviam exibir uma grande variabilidade interindividual, justificando ajustes de doses com base em características do doente, como o género, o peso corporal, superfície corporal, estado da doença, co-morbilidades ou estado nutricional. No entanto, parece que as características dos indivíduos têm apenas um ligeiro impacto na farmacocinética dos mAbs. Esta variabilidade pode ser considerada como modesta em relação à observada em termos de resposta farmacológica, eficácia e segurança. Portanto, a dosagem de mAbs pode ser flexível e feita em dose fixa, que oferece vantagens a nível de preparação e diminui o risco de erros de medicação. O que faz com que estes resultados não justifiquem a determinação das concentrações séricas para ajustar a dose dos mAbs.(3,65) Estes estudos, em conjunto com o facto destes fármacos serem muito recentes, parecem ser a principal razão para a falta de informação na área dos mAbs.

## 6. Conclusões

Esta revisão da literatura atual permite concluir que apesar de, em alguns casos, já ter sido estabelecido o benefício clínico da monitorização farmacocinética, ainda há uma necessidade de desenvolver mais estudos nesta área, de modo a poder obter resultados melhores e mais seguros das terapêuticas atualmente existentes. Porque embora a oncologia seja uma área em constante evolução, e se espere que no futuro surjam melhores alternativas terapêuticas, é essencial que utilizamos os medicamentos atualmente disponíveis no seu potencial máximo.

A abordagem atual de determinação e ajuste da dose dos tratamentos em oncologia, principalmente em quimioterapia, não tem em consideração a elevada variabilidade farmacocinética entre doentes, e por isso não mostrou ser a ideal. No entanto, ainda não foram efetuadas mudanças significativas na prática clínica. Reduzir a variabilidade vai minimizar a probabilidade de efeitos tóxicos e de falha do tratamento, permitindo aumentar a sobrevivência dos doentes.

A maioria dos estudos de adaptação da dose através da monitorização farmacocinética para agentes utilizados em oncologia mostrou resultados positivos. No entanto, ainda há poucos estudos que avaliem a resposta tumoral e a eficácia neste contexto. Os obstáculos à realização deste tipo de ensaios são significativos. A necessidade de equipamentos e técnicas adequadas bem como pessoal devidamente qualificado para recolher amostras biológicas bem cronometradas e para medir os níveis de fármaco (ou metabolitos ativos) em tempo real nestas mesmas amostras faz com que haja um aumento nos custos associados a estes tratamentos e a logística se torne bastante mais complicada. O que faz com que muitos investigadores não desenvolvam trabalhos nesta área devido ao seu elevado custo. Além disso, a necessidade de um elevado número de doentes dispostos a participar num ensaio clínico também constitui uma barreira para a realização destes estudos. Por fim, para muitos destes fármacos ainda não estão definidos métodos analíticos para efetuar a medição das concentrações séricas nos doentes.

No caso do 5-FU, do mitotano, do metotrexato, da carboplatina e do bussulfano a monitorização farmacocinética mostrou ser bastante vantajosa tanto para aumentar a eficácia bem como para diminuir a toxicidade, no entanto no caso específico do metotrexato a realização da monitorização farmacocinética a fim de reduzir a toxicidade encontra-se melhor estabelecida.

## MONITORIZAÇÃO FARMACOCINÉTICA EM ONCOLOGIA

Como já foi referido anteriormente é mais difícil analisar a eficácia, fazendo com que o número de estudos realizados sobre monitorização farmacocinética em oncologia para reduzir a toxicidade seja muito superior ao número de estudos desenvolvidos para aumentar a eficácia. Nos casos concretos da gemcitabina, do docetaxel e do irinotecano apenas foram desenvolvidos estudos a fim de reduzir a toxicidade e não de aumentar a eficácia.

Em relação ao paclitaxel a monitorização farmacocinética já mostrou ter vantagens na diminuição da variabilidade e aumento da eficácia, no entanto ainda não apresenta qualquer vantagem relativamente à segurança.

Para os inibidores das tirosinacinasas, por se tratarem de terapêuticas dirigidas a toxicidade sistémica tem efeitos menos graves comparativamente à toxicidade observada nos restantes citotóxicos. Posto isto, nesta classe os estudos existentes têm como objetivo principal aumentar eficácia e não diminuir a toxicidade. No caso do imatinib e do nilotinib foram então estabelecidos valores mínimos de  $C_{min}$  a atingir para o doente estar exposto a uma concentração eficaz. E no caso do dasatib, para aumentar a eficácia, foi estabelecida uma  $C_{max}$  alvo. No entanto tanto o nilotinib como dasatinib estão associados a reações adversas específicas, que são hiperbilirrubinemia e derrame pleural, respetivamente. Para o nilotinib, a fim de contornar este problema, deve ser realizada uma determinação do genótipo da UGT1A1, para saber se a dose deve ser reduzida ou não, uma vez que não é possível diminuir esta toxicidade apenas com a monitorização farmacocinética. Para o dasatinib é possível reduzir a ocorrência desta reação adversa através da monitorização farmacocinética.

Relativamente aos poucos dados atualmente existentes em relação aos mAbs, uma análise da literatura geral sugere que a monitorização farmacocinética nesta classe não representa um benefício clínico.

## 7.Referências bibliográficas

1. Alnaim L. Therapeutic drug monitoring of cancer chemotherapy. *J Oncol Pharm Pract.* 2014;13(4):207–21.
2. Gao B, Yeap S, Clements A, Balakrishnar B, Wong M, Gurney H. Evidence for Therapeutic Drug Monitoring of Targeted Anticancer Therapies. *J Clin Oncol.* 2017;30(32):4017–25.
3. Widmer N, Bardin C, Chatelut E, Paci A, Veal G, Astier A, et al. Review of therapeutic drug monitoring of anticancer drugs part two – Targeted therapies. *Eur J Cancer.* 2014;50:2020–36.
4. Paci A, Veal G, Bardin C, Leve D, Widmer N, Beijnen J, et al. Review of therapeutic drug monitoring of anticancer drugs part 1 - Cytotoxics. *Eur J Cancer.* 2014;50:2010–9.
5. Chatelut E, Puisset F. The Scientific Basis of Body Surface Area – Based Dosing. *Clin Pharmacol Ther.* 2014;95(4):359–61.
6. Bins S, Ratain M, Mathijssen R. Conventional Dosing of Anticancer Agents : Precisely Wrong or Just Inaccurate ? *Clin Pharmacol Ther.* 2014;95(4):361–4.
7. Verheijen RB, Yu H, Schellens JHM, Beijnen JH, Steeghs N, Huitema ADR. Practical Recommendations for Therapeutic Drug Monitoring of Kinase Inhibitors in Oncology. *Clin Pharmacol Ther [Internet].* 2017 Jul 12;0(0). Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/cpt.787>
8. de Jonge ME, Huitema AD, Schellens JH, Rodenhuis S, Beijnen JH. Individualised Cancer Chemotherapy: Strategies and Performance of Prospective Studies on Therapeutic Drug Monitoring with Dose Adaptation. *Clin Pharmacokinet.* 2005;44(2):147–73.
9. Rousseau A, Marquet P. Application of pharmacokinetic modelling to the routine therapeutic drug monitoring of anticancer drugs. *Fundam Clin Pharmacol.* 2002;16(4):253–62.
10. Salman B, Al-Za’abi M, Al-Huneini M, Dennison D, Al-Rawas A, Al-Kindi S, et al. Therapeutic drug monitoring-guided dosing of busulfan differs from weight-based dosing in hematopoietic stem cell transplant patients. *Hematol Oncol Stem Cell Ther [Internet].* King Faisal Specialist Hospital & Research Centre; 2017;10(2):70–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.hemonc.2017.03.003>

## MONITORIZAÇÃO FARMACOCINÉTICA EM ONCOLOGIA

11. Lombardi LR, Kanakry CG, Zahurak M, Durakovic N, Bolaños-Meade J, Kasamon YL, et al. Therapeutic drug monitoring for either oral or intravenous busulfan when combined with pre- and post-transplantation cyclophosphamide. *Leuk Lymphoma* [Internet]. 2016 Mar 3;57(3):666–75. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/10428194.2015.1071488>
12. Srivastava A, Poonkuzhali B, Shaji R V, George B, Mathews V. Glutathione S - transferase M1 polymorphism : a risk factor for hepatic venoocclusive disease in bone marrow transplantation. *Transplantation*. 2004;104(5):1574–7.
13. Veal GJ, Errington J, Hayden J, Hobin D, Murphy D, Dommett RM, et al. Carboplatin therapeutic monitoring in preterm and full-term neonates. *Eur J Cancer* [Internet]. Elsevier Ltd; 2015;51(14):2022–30. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejca.2015.07.011>
14. Kline CLB, Schiccitano A, Zhu J, Beachler C, Sheikh H, Harvey HA, et al. Personalized Dosing via Pharmacokinetic Monitoring of 5-Fluorouracil Might Reduce Toxicity in Early- or Late-Stage Colorectal Cancer Patients Treated With Infusional 5 e Fluorouracil-Based Chemotherapy Regimens. 2014;(June):119–26.
15. Lee JJ, Beumer JH, Chu E. Therapeutic drug monitoring of 5-fluorouracil. *Cancer Chemother Pharmacol*. Springer Berlin Heidelberg; 2016;78(3):447–64.
16. Kaldate R, Haregewoin A, Grier C, Hamilton S, McLeod H. Modeling the 5-Fluorouracil Area Under the Curve Versus Dose Relationship to Develop a Pharmacokinetic Dosing Algorithm for Colorectal Cancer Patients Receiving FOLFOX6. *Oncologist*. 2012;17:296–302.
17. Capitain O, Asevoaia A, Boisdron-celle M, Poirier A, Morel A, Gamelin E. Individual Fluorouracil Dose Adjustment in FOLFOX Based on Pharmacokinetic Follow-Up Compared With Conventional Body-Area-Surface Dosing : A Phase II , Proof-of-Concept Study. *CLCC* [Internet]. Elsevier; 2012;11(4):263–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clcc.2012.05.004>
18. Serdjebi C, Gagnière J, Serdjebi C, Gattacceca F, Seitz J. Population Pharmacokinetics of Gemcitabine and dFdU in Pancreatic Cancer Patients Using an Optimal Design , Sparse Sampling Approach. 2017;39(June):290–6.
19. Ciccolini J, Serdjebi C. Pharmacokinetics and pharmacogenetics of Gemcitabine as a mainstay in adult and pediatric oncology : an EORTC - PAMM perspective. *Cancer Chemother Pharmacol*. Springer Berlin Heidelberg; 2016;(March).

## MONITORIZAÇÃO FARMACOCINÉTICA EM ONCOLOGIA

20. Serdjebi C, Milano G, Ciccolini J. Role of cytidine deaminase in toxicity and efficacy of nucleosidic analogs. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* [Internet]. Taylor & Francis; 2015 May 4;11(5):665–72. Available from: <http://dx.doi.org/10.1517/17425255.2015.985648>
21. Levêque D, Santucci R, Gourieux B, Herbrecht R. Pharmacokinetic drug–drug interactions with methotrexate in oncology. *Expert Rev Clin Pharmacol* [Internet]. Taylor & Francis; 2011 Nov 1;4(6):743–50. Available from: <http://dx.doi.org/10.1586/ecp.11.57>
22. Fujita Y, Nakamura T, Aomori T, Nishiba H, Shinozaki T, Yanagawa T, et al. Pharmacokinetic Individualization of High-Dose Methotrexate Chemotherapy for the Treatment of localized Osteosarcoma. *J Chemother* [Internet]. Taylor & Francis; 2010 Jun 1;22(3):186–90. Available from: <http://dx.doi.org/10.1179/joc.2010.22.3.186>
23. Crews KR, Pharm D, Liu T, Rodriguez-galindo C, Tan M, Ph D, et al. High-Dose Methotrexate Pharmacokinetics and Outcome of Children and Young Adults with Osteosarcoma. *Am Cancer Soc*. 2004;(March):1724–33.
24. Marangon E, Posocco B, Mazzega E, Toffoli G. Development and validation of a high-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry method for the simultaneous determination of Irinotecan and its main metabolites in human plasma and its application in a clinical pharmacokinetic study. *PLoS One*. 2015;10(2):1–18.
25. Boisdron-Celle M, Metges JP, Capitain O, Adenis A, Raoul JL, Lecomte T, et al. A multicenter phase II study of personalized FOLFIRI-cetuximab for safe dose intensification. *Semin Oncol* [Internet]. Elsevier Inc.; 2017;44(1):24–33. Available from: <http://dx.doi.org/10.1053/j.seminoncol.2017.02.007>
26. Gerritsen-van Schieveen P, Royer B. Level of evidence for therapeutic drug monitoring for etoposide after oral administration. *Fundam Clin Pharmacol* [Internet]. 2011;25(3):277–82. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20608987>
27. Veyrat-Follet C, Bruno R, Olivares R, Rhodes GR, Chaikin P. Clinical trial simulation of docetaxel in patients with cancer as a tool for dosage optimization. *Clin Pharmacol Ther*. 2000;68(6):677–87.
28. Charles KA, Rivory LP, Stockler MR, Beale P, Beith J, Boyer M, et al. Predicting the toxicity of weekly docetaxel in advanced cancer. *Clin Pharmacokinet*

## MONITORIZAÇÃO FARMACOCINÉTICA EM ONCOLOGIA

- [Internet]. 2006;45(6):611–22. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16719542>
29. Engels FK, Loos WJ, Van Der Bol JM, De Bruijn P, Mathijssen RHJ, Verweij J, et al. Therapeutic drug monitoring for the individualization of docetaxel dosing: A randomized pharmacokinetic study. *Clin Cancer Res.* 2011;17(2):353–62.
  30. Schieveen PG, Royer B. Level of evidence for therapeutic drug monitoring of taxanes. *Fundam Clin Pharmacol.* 2011;25:414–24.
  31. Mielke S, Sparreboom A, Behringer D, Mross K. Paclitaxel Pharmacokinetics and Response to Chemotherapy in Patients with Advanced Cancer Treated with a Weekly Regimen. 2005;4428:4423–7.
  32. Joerger M, Huitema ADR, Richel DJ, Dittrich C, Pavlidis N, Briasoulis E, et al. Cancer Therapy : Clinical Population Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Paclitaxel and Carboplatin in Ovarian Cancer Patients : A Study by the European Organization for Research and Treatment of Cancer-Pharmacology and Molecular Mechanisms Group. 2007;13(21):6410–9.
  33. Henningsson A, Marsh S, Loos W, Karlsson MO, Garsa A, Mross K, et al. Cancer Therapy : Clinical Association of CYP2C8 , CYP3A4 , CYP3A5 , and ABCB1 Polymorphisms with the Pharmacokinetics of Paclitaxel. *Clin Cancer Res.* 2005;11(22):8097–105.
  34. Marsh S, Somlo G, Li X, Frankel P, King CR, Synold TW. Pharmacogenetic analysis of paclitaxel transport and metabolism genes in breast cancer. *Pharmacogenomics J.* 2007;5:362–5.
  35. Accord Healthcare Limited. RCM Paclitaxel [Internet]. 2010 [cited 2017 Jul 30]. Available from: [http://app7.infarmed.pt/infomed/download\\_ficheiro.php?med\\_id=47209&tipo\\_documento=rcm](http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=47209&tipo_documento=rcm)
  36. Joerger M, Huitema ADR, Bongard DHJG Van Den, Schellens JHM, Beijnen JH. Quantitative Effect of Gender , Age , Liver Function , and Body Size on the Population Pharmacokinetics of Paclitaxel in Patients with Solid Tumors. *Clin Cancer Res.* 2006;12(7):20–3.
  37. Jonge ME De, Desire HJG, Huitema ADR, Matho RAA, Rosing H, Baas P, et al. Bayesian Pharmacokinetically Guided Dosing of Paclitaxel in Patients with Non-Small Cell Lung Cancer. *Clin Cancer Res.* 2004;10:2237–44.
  38. Wang X, Roy A, Hochhaus A, Kantarjian HM, Chen T-T, Shah NP. Differential

- effects of dosing regimen on the safety and efficacy of dasatinib: retrospective exposure-response analysis of a Phase III study. *Clin Pharmacol* [Internet]. 2013;5:85–97. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3684141&tool=pmcentrez&rendertype=abstract> <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23788844> <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC3684141>
39. 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.
  40. Miura M. Therapeutic Drug Monitoring of Imatinib, Nilotinib, and Dasatinib for Patients with Chronic Myeloid Leukemia. *Biol Pharm Bull*. 2015;38(38):645–54.
  41. Wallemacq P. Therapeutic drug monitoring of imatinib. *Rev Bras Hematol Hemoter* [Internet]. 2011;33(4):257–8. Available from: <http://www.rbhh.org/?doi=10.5581/1516-8484.20110072>
  42. Picard S, Titier K, Etienne G, Teilhet E, Ducint D, Lassalle R, et al. Trough imatinib plasma levels are associated with both cytogenetic and molecular responses to standard-dose imatinib in chronic myeloid leukemia Brief report Trough imatinib plasma levels are associated with both cytogenetic and molecular responses to sta. *Blood* [Internet]. 2007;109(8):3496–9. Available from: <http://www.bloodjournal.org/content/109/8/3496.abstract>
  43. Novartis Europharm Limited. RCM Nilotinib [Internet]. 2009 [cited 2017 Aug 29]. Available from: [http://www.ema.europa.eu/docs/pt\\_PT/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000798/WC500034394.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000798/WC500034394.pdf)
  44. Wind S, Schmid M, Erhardt J, Goeldner RG, Stopfer P. Pharmacokinetics of afatinib, a selective irreversible ErbB family blocker, in patients with advanced solid tumours. *Clin Pharmacokinet*. 2013;52(12):1101–9.
  45. Wind S, Schnell D, Ebner T, Freiwald M, Stopfer P. Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Afatinib. *Clin Pharmacokinet*. Springer International Publishing; 2017;56(3):235–50.
  46. Rini BI, Schiller JH, Fruehauf JP, Cohen EEW, Tarazi JC, Rosbrook B, et al. Diastolic blood pressure as a biomarker of axitinib efficacy in solid tumors. *Clin Cancer Res*. 2011;17(11):3841–9.
  47. Rini BI, Garrett M, Poland B, Dutcher JP, Rixe O, Wilding G, et al. Axitinib in

## MONITORIZAÇÃO FARMACOCINÉTICA EM ONCOLOGIA

- Metastatic Renal Cell Carcinoma: Results of a Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Analysis. 2014;53(5):491–504.
48. Tsuchiya N, Igarashi R, Suzuki-Honma N, Fujiyama N, Narita S, Inoue T, et al. Association of pharmacokinetics of axitinib with treatment outcome and adverse events in advanced renal cell carcinoma patients. *J Clin Oncol* [Internet]. 2015 Mar;33(7\_suppl):506–506. Available from: [http://ascopubs.org/doi/10.1200/jco.2015.33.7\\_suppl.506](http://ascopubs.org/doi/10.1200/jco.2015.33.7_suppl.506)
  49. Verheijen RB, Bins S, Mathijssen RHJ, Lolkema MP, Van Doorn L, Schellens JHM, et al. Individualized pazopanib dosing: A prospective feasibility study in cancer patients. *Clin Cancer Res*. 2016;22(23):5738–46.
  50. Noda S, Otsuji T, Baba M, Yoshida T, Kageyama S, Okamoto K, et al. Assessment of Sunitinib-Induced Toxicities and Clinical Outcomes Based on Therapeutic Drug Monitoring of Sunitinib for Patients with Renal Cell Carcinoma. *Clin Genitourin Cancer* [Internet]. Elsevier Inc.; 2015;13(4):350–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clgc.2015.01.007>
  51. Teo YL, Chue XP, Chau NM, Tan MH, Kanesvaran R, Wee HL, et al. Association of drug exposure with toxicity and clinical response in metastatic renal cell carcinoma patients receiving an attenuated dosing regimen of sunitinib. *Target Oncol*. 2015;10(3):429–37.
  52. Narjoz C, Cessot A, Thomas-Schoemann A, Golmard JL, Huillard O, Boudou-Rouquette P, et al. Role of the lean body mass and of pharmacogenetic variants on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of sunitinib in cancer patients. *Invest New Drugs*. 2015;33(1):257–68.
  53. Lankheet NAG, Kloth JSL, Gadellaa-van Hooijdonk CGM, Cirkel GA, Mathijssen RHJ, Lolkema MPJK, et al. Pharmacokinetically guided sunitinib dosing: a feasibility study in patients with advanced solid tumours. *Br J Cancer* [Internet]. Nature Publishing Group; 2014;110(10):2441–9. Available from: <http://www.nature.com/doi/10.1038/bjc.2014.194>
  54. Ravaud A, Urva SR, Grosch K, Cheung WK, Anak O, Sellami DB. Relationship between everolimus exposure and safety and efficacy: Meta-analysis of clinical trials in oncology. *Eur J Cancer* [Internet]. Elsevier Ltd; 2014;50(3):486–95. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejca.2013.11.022>
  55. Baudin M, Pellegriti G, Bonnay M, Penfornis A, Laplanche A, Vassal G, et al. Impact of Monitoring Plasma 1,1- Dichlorodiphenildichloroethane (o,p' DDD)

## MONITORIZAÇÃO FARMACOCINÉTICA EM ONCOLOGIA

- Levels on the Treatment of Patients with Adrenocortical Carcinoma. *Cancer*. 2001;92(6):1385–92.
56. Feliu C, Cazaubon Y, Guillemin H, Vautier D, Oget O, Millart H, et al. Therapeutic drug monitoring of mitotane: Analytical assay and patient follow-up. *Biomed Chromatogr* [Internet]. 2017;(October 2016):e3993. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/bmc.3993>
57. Laboratoire HRA Pharma. RCM Mitotano [Internet]. 2016 [cited 2017 Aug 18]. Available from: [http://www.ema.europa.eu/docs/pt\\_PT/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000521/WC500047235.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000521/WC500047235.pdf)
58. Nogue G, Bidart M, Arlotto M, Mousseau M, Berger F, Pelletier L. Monitoring Monoclonal Antibody Delivery in Oncology: The Example of Bevacizumab. *PLoS One*. 2013;8(8).
59. Fracasso PM, Iii HB, Arquette M, Govindan R, Gao F, Wright LP, et al. A Phase 1 Escalating Single-Dose and Weekly Fixed-Dose Study of Cetuximab: Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Rationale for Dosing. *Clin Cancer Res*. 2007;13(3):986–94.
60. Tobinai K, Igarashi T, Itoh K, Kobayashi Y, Taniwaki M, Ogura M, et al. Japanese multicenter phase II and pharmacokinetic study of rituximab in relapsed or refractory patients with aggressive B-cell lymphoma. *Ann Oncol*. 2004;15(5):821–30.
61. Ternant D, Cartron G, Hénin E, Tod M, Girard P, Piantaud G. Model-based design of rituximab dosage optimization in follicular non-Hodgkin's lymphoma. *Br J Clin Pharmacol*. 2012;73(4):597–605.
62. Admanson P. It's not easy being small. *Pediatr Blood Cancer*. 2010;54:341–3.
63. Orbach D, Sarnacki S, Brisse HJ, Gauthier-Villars M, Jarreau PH, Tsatsaris V, et al. Neonatal cancer. *Lancet Oncol*. 2013;14(13):609–20.
64. Bardin C, Veal G, Paci A, Chatelut E, Astier A, Levêque D, et al. Therapeutic drug monitoring in cancer - Are we missing a trick? *Eur J Cancer*. 2014;50(12):2005–9.
65. Bai S, Jorga K, Xin Y, Jin D, Zheng Y, Damico-Beyer LA, et al. A guide to rational dosing of monoclonal antibodies. *Clin Pharmacokinet* [Internet]. 2012 Feb 1;51(2):119–35. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22257150>

## MONITORIZAÇÃO FARMACOCINÉTICA EM ONCOLOGIA

66. Accord Healthcare Limited. RCM Bussulfano [Internet]. 2016 [cited 2017 Aug 20]. Available from: [http://app7.infarmed.pt/infomed/download\\_ficheiro.php?med\\_id=595562&tipo\\_documento=rcm](http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=595562&tipo_documento=rcm)
67. Hikma Farmacêutica. RCM Carboplatina. 2017.
68. Accord Healthcare Limited. RCM Fluoruracilo [Internet]. 2014 [cited 2017 Aug 26]. Available from: [http://app7.infarmed.pt/infomed/download\\_ficheiro.php?med\\_id=45077&tipo\\_documento=rcm](http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=45077&tipo_documento=rcm)
69. Hikma Farmacêutica. RCM Folinato de cálcio [Internet]. 2017 [cited 2017 Aug 26]. Available from: [http://app7.infarmed.pt/infomed/download\\_ficheiro.php?med\\_id=601025&tipo\\_documento=rcm](http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=601025&tipo_documento=rcm)
70. Accord Healthcare Limited. RCM Gemcitabina [Internet]. 2012 [cited 2017 Aug 26]. Available from: [http://app7.infarmed.pt/infomed/download\\_ficheiro.php?med\\_id=53071&tipo\\_documento=rcm](http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=53071&tipo_documento=rcm)
71. Accord Healthcare Limited. RCM Metotrexato [Internet]. 2014 [cited 2017 Aug 31]. Available from: [http://app7.infarmed.pt/infomed/download\\_ficheiro.php?med\\_id=577460&tipo\\_documento=rcm](http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=577460&tipo_documento=rcm)
72. Fresenius Kabi Oncology. RCM Irinotecano [Internet]. 2013 [cited 2017 Aug 8]. Available from: [http://app7.infarmed.pt/infomed/download\\_ficheiro.php?med\\_id=48560&tipo\\_documento=rcm](http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=48560&tipo_documento=rcm)
73. Accord Healthcare Limited. RCM Etoposido [Internet]. 2014 [cited 2017 Aug 5]. Available from: [http://app7.infarmed.pt/infomed/download\\_ficheiro.php?med\\_id=574440&tipo\\_documento=rcm](http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=574440&tipo_documento=rcm)
74. Aurovitas Unipessoal. RCM Docetaxel [Internet]. 2010 [cited 2017 Aug 3]. Available from: [http://app7.infarmed.pt/infomed/download\\_ficheiro.php?med\\_id=50255&tipo\\_documento=rcm](http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=50255&tipo_documento=rcm)
75. Boehringer Ingelheim International GmbH. RCM Afatinib [Internet]. 2017 [cited

## MONITORIZAÇÃO FARMACOCINÉTICA EM ONCOLOGIA

- 2017 Oct 7]. Available from:  
[http://www.ema.europa.eu/docs/pt\\_PT/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002280/WC500152392.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002280/WC500152392.pdf)
76. Pfizer. RCM Axitinib [Internet]. 2017 [cited 2017 Oct 7]. Available from:  
[http://www.ema.europa.eu/docs/pt\\_PT/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002406/WC500132188.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002406/WC500132188.pdf)
77. Pfizer. RCM Crizotinib [Internet]. 2017 [cited 2017 Oct 7]. Available from:  
[http://www.ema.europa.eu/docs/pt\\_PT/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002489/WC500134759.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002489/WC500134759.pdf)
78. Bristol-Myers Squibb Pharma. RCM Dasatinib [Internet]. 2017 [cited 2017 Sep 16]. Available from:  
[http://www.ema.europa.eu/docs/pt\\_PT/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000709/WC500056998.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000709/WC500056998.pdf)
79. Novartis Europharm Limited. RCM Everolimus [Internet]. 2017 [cited 2017 Oct 7]. Available from:  
[http://www.ema.europa.eu/docs/pt\\_PT/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/001038/WC500022814.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001038/WC500022814.pdf)
80. Novartis Europharm Limited. RCM Pazopanib [Internet]. 2017 [cited 2017 Oct 7]. Available from: [http://www.ema.europa.eu/docs/pt\\_PT/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/001141/WC500094272.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001141/WC500094272.pdf)
81. Pfizer. RCM Sunitinib [Internet]. 2017 [cited 2017 Oct 7]. Available from:  
[http://www.ema.europa.eu/docs/pt\\_PT/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000687/WC500057737.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000687/WC500057737.pdf)
82. Roche Registration Limited. RCM Bevacizumab [Internet]. 2017 [cited 2017 Nov 1]. Available from:  
[http://www.ema.europa.eu/docs/pt\\_PT/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000582/WC500029271.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000582/WC500029271.pdf)
83. Merck. RCM Cetuximab. 2014.
84. Roche Registration Limited. RCM Rituximab [Internet]. 2017 [cited 2017 Nov 1]. Available from: [http://www.ema.europa.eu/docs/pt\\_PT/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000165/WC500025821.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000165/WC500025821.pdf)

## 8. Anexos

**Tabela 1. – Indicação terapêutica dos alquilantes abordados ao longo deste trabalho**

| Fármaco    | Indicação terapêutica  |
|------------|--|
| Bussulfano | <ul style="list-style-type: none"> <li>• tratamento condicionante antes do TCTH, em combinação com a ciclofosfamida, em doentes adultos;</li> <li>• com a fludarabina é indicado como tratamento condicionante antes TCTH, em doentes adultos que são candidatos a um regime de condicionamento de intensidade reduzida;</li> <li>• seguido de ciclofosfamida ou melfalano, é indicado como tratamento condicionante antes do TCTH, em doentes pediátricos.(66)</li> </ul> |

**Tabela 2. – Indicação terapêutica dos citotóxicos relacionados com alquilantes abordados ao longo deste trabalho**

| Fármaco      | Indicação terapêutica   |
|--------------|---|
| Carboplatina | <ul style="list-style-type: none"> <li>• carcinoma do ovário;</li> <li>• tumores de células germinais;</li> <li>• carcinoma de células pequenas do pulmão.(67)</li> </ul> |

**Tabela 3. – Indicação terapêutica dos antimetabolitos abordados ao longo deste trabalho**

| Fármaco                  | Indicação terapêutica  |
|--------------------------|--|
| 5-fluorouracilo (5 – FU) | <ul style="list-style-type: none"> <li>• cancro colorretal metastático e como tratamento adjuvante no cancro do colon e do reto;</li> <li>• cancros do estômago, pâncreas e esófago avançados;</li> <li>• cancro de mama avançado ou metastático;</li> <li>• carcinoma da cabeça e pescoço.(68)</li> </ul> <p>É utilizado em associação com: oxaliplatina, irinotecano e, mais recentemente, bevacizumab, cetuximab panitumumab e ramucirumab.(17)</p> <p>É também geralmente associado ao ácido folínico, sob a forma de folinato de cálcio, uma vez que a administração concomitante com 5-FU aumenta a eficácia do mesmo. Podendo provocar também um aumento de efeitos tóxicos.(15,69)</p> |
| Gemcitabina              | <ul style="list-style-type: none"> <li>• cancro da bexiga localmente avançado ou metastático;</li> <li>• carcinoma do pulmão de não pequenas células (CPNPC) localmente avançado ou metastático;</li> <li>• carcinoma do epitélio do ovário, localmente avançado ou metastático;</li> <li>• carcinoma da mama não ressecável, localmente recorrente</li> </ul>   |

## MONITORIZAÇÃO FARMACOCINÉTICA EM ONCOLOGIA

|             |  |
|-------------|--|
|             | <p>ou metastático;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• adenocarcinoma do pâncreas, localmente avançado ou metastático.</li> </ul> <p>É utilizado em associação com a cisplatina, a carboplatina, o paclitaxel ou em monoterapia.(70)</p>  |
| Metotrexato | <ul style="list-style-type: none"> <li>• leucemia linfoblástica aguda;</li> <li>• linfomas não-Hodgkin;</li> <li>• coriocarcinoma;</li> <li>• outros tumores do trofoblasto e células germinais do ovário;</li> <li>• cancro da mama;</li> <li>• cancro do pulmão;</li> <li>• cancro da bexiga;</li> <li>• cancro da cabeça e do pescoço;</li> <li>• sarcoma estrogénico.(71)</li> </ul> |

**Tabela 4. – Indicação terapêutica dos inibidores da topoisomerase I abordados ao longo deste trabalho**

| Fármaco     | Indicação terapêutica   |
|-------------|---|
| Irinotecano | <ul style="list-style-type: none"> <li>• cancro colorretal avançado;</li> <li>• cancro colorretal metastático (KRAS wild-type) com expressão do recetor do fator de crescimento epidérmico (EGFR).</li> </ul> <p>É utilizado em associação com o 5-FU, com o bevacizumab e com o cetuximab.(72)</p> |

**Tabela 5. – Indicação terapêutica dos inibidores da topoisomerase II abordados ao longo deste trabalho**

| Fármaco   | Indicação terapêutica  |
|-----------|--|
| Etopósido | <ul style="list-style-type: none"> <li>• carcinoma testicular;</li> <li>• cancro das células pequenas do pulmão;</li> <li>• leucemia monocítica aguda;</li> <li>• leucemia mielomonocítica aguda.(73)</li> </ul> |

**Tabela 6. – Indicação terapêutica dos citotóxicos que interferem com a tubulina abordados ao longo deste trabalho**

| Fármaco   | Indicação terapêutica  |
|-----------|--|
| Docetaxel | <ul style="list-style-type: none"> <li>• cancro da mama;</li> <li>• CPNPC localmente avançado ou metastático;</li> <li>• carcinoma da próstata metastático hormono-resistente;</li> <li>• adenocarcinoma metastizado;</li> <li>• carcinoma espinocelular localmente avançado de cabeça e pescoço.</li> </ul> |

## MONITORIZAÇÃO FARMACOCINÉTICA EM ONCOLOGIA

|            |  |
|------------|--|
|            | É utilizado em associação com 5-FU, doxorrubicina, ciclofosfamida, cisplatina trastuzumab, capecitabina ou em monoterapia.(74)   |
| Paclitaxel | <ul style="list-style-type: none"> <li>• cancro da mama metastático quando a terapêutica de primeira linha tenha deixado de ser eficaz e quando a terapêutica padrão não seja indicada;</li> <li>• adenocarcinoma metastático do pâncreas;</li> <li>• CPNPC.</li> </ul> <p>É utilizado em associação com gemcitabina e carboplatina.(35)</p> |

**Tabela 7. – Indicação terapêutica dos inibidores das tirosinacinasas abordados ao longo deste trabalho**

| Fármaco    | Indicação terapêutica   |
|------------|---|
| Afatinib   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• CPNPC localmente avançado ou metastático com mutações ativadoras do EGFR;</li> <li>• CPNPC localmente avançado ou metastático de histologia escamosa com progressão durante ou após quimioterapia à base de platina.(75)</li> </ul>  |
| Axitinib   | Carcinoma de células renais (CCR) avançado após a falência de tratamento prévio com sunitinib ou uma citocina.(76)  |
| Crizotinib | <ul style="list-style-type: none"> <li>• CPNPC avançado com cinase do linfoma anaplásico (ALK)-positivo;</li> <li>• CPNPC avançado com ROS1-positivo.(77)</li> </ul>  |
| Dasatinib  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• leucemia mieloide crónica (LMC) positiva para o cromossoma Filadélfia (Ph+) em fase crónica recentemente diagnosticada;</li> <li>• LMC em fase crónica, acelerada ou blástica, com resistência ou intolerância à terapêutica prévia, incluindo o imatinib;</li> <li>• leucemia linfoblástica aguda (LLA) Ph+;</li> <li>• LMC em crise blástica linfoide com resistência ou intolerância à terapêutica prévia.(78)</li> </ul> |
| Everolimus | <ul style="list-style-type: none"> <li>• cancro da mama avançado positivo para recetores hormonais;</li> <li>• tumores neuroendócrinos de origem pancreática;</li> <li>• tumores neuroendócrinos de origem gastrointestinal ou pulmonar;</li> <li>• CCR.(79)</li> </ul>   |
| Nilotinib  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• LMC Ph+ em fase crónica recém-diagnosticada.(43)</li> </ul>  |
| Pazopanib  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• CCR;</li> <li>• sarcoma dos tecidos moles.(80)</li> </ul>  |
| Sunitinib  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• tumor maligno do estroma gastrointestinal;</li> <li>• CCR metastático;</li> <li>• tumores neuroendócrinos pancreáticos.(81)</li> </ul>   |

**Tabela 8. – Indicação terapêutica dos outros citotóxicos abordados ao longo deste trabalho**

| Fármaco  | Indicação terapêutica  |
|----------|--|
| Mitotano | <ul style="list-style-type: none"> <li>tratamento sintomático de carcinoma adrenocortical avançado (não ressectável, metastizado ou recorrente).(57)</li> </ul> <p>É o fármaco mais eficaz para o tratamento do carcinoma adrenocrotical, no entanto apresenta uma limitação para o seu uso, que é a elevada ocorrência de toxicidade.(56)</p> |

**Tabela 9. – Indicação terapêutica dos imunomoduladores abordados ao longo deste trabalho**

| Fármaco     | Indicação terapêutica   |
|-------------|---|
| Bevacizumab | <ul style="list-style-type: none"> <li>carcinoma metastizado do cólon ou do reto;</li> <li>cancro da mama metastizado;</li> <li>CPNPC, irressecável, avançado, metastizado ou recidivado;</li> <li>CCR avançado e/ou metastizado;</li> <li>cancro epitelial do ovário, da trompa de Falópio ou cancro peritoneal primário, avançados;</li> <li>carcinoma do colo do útero com doença persistente, recorrente ou metastizada.(82)</li> </ul> |
| Cetuximab   | <ul style="list-style-type: none"> <li>cancro colorretal metastático RAS não mutado, e com expressão do EGFR;</li> <li>carcinoma pavimento-celular da cabeça e pescoço.</li> </ul> <p>É utilizado em associação com radioterapia, com quimioterapia à base de irinotecano ou FOLFOX, ou em monoterapia em doentes que não responderam a tratamentos que incluíram irinotecano e/ou oxaliplatina e em intolerantes ao irinotecano.(83)</p>   |
| Rituximab   | <ul style="list-style-type: none"> <li>linfoma não-Hodgkin;</li> <li>leucemia linfocítica crónica.(84)</li> </ul>   |